

## **Poxel annonce la présentation de nouveaux résultats de preuve de concept précliniques du PXL770 au 3<sup>ème</sup> congrès annuel mondial de la NASH**

- **Dans un modèle animal de NASH, le PXL770, un candidat clinique innovant, activateur direct de l'AMPK, a réduit l'inflammation des cellules hépatiques, ce qui pourrait probablement contribuer à l'amélioration de la fibrogenèse**
- **Les résultats cliniques de l'étude PK/PD et ceux de l'étude de phase IIa du PXL770 sont attendus respectivement au 2<sup>e</sup> et au 3<sup>e</sup> trimestre 2020**

**Lyon, France, le 12 février 2020** – POXEL SA (Euronext : POXEL – FR0012432516), société biopharmaceutique spécialisée dans le développement de traitements innovants contre des maladies métaboliques, dont le diabète de type 2 et la stéatohépatite non alcoolique (NASH), annonce aujourd'hui que de nouveaux résultats précliniques de preuve de concept pour le PXL770 dans le traitement de la NASH ont été présentés à l'occasion du 3<sup>ème</sup> congrès annuel mondial de la NASH, qui s'est tenu à Londres les 10 et 11 février 2020. Ces résultats mettent en évidence le potentiel du PXL770 en tant que nouvelle approche de traitement de la NASH, améliorant des défauts clés concourant à la physiopathologie de cette maladie.

L'inflammation est connue comme un élément essentiel de la physiopathologie de la NASH et un facteur majeur de la fibrogenèse. Les études déjà publiées semblent indiquer qu'au-delà de ses effets connus de suppression de la stéatose hépatique, la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK) joue un rôle dans la modulation des réponses inflammatoires. Un modèle préclinique de NASH induit par l'alimentation (DIO-NASH) a montré que le traitement par le PXL770, un candidat clinique activateur direct de l'AMPK, diminuait l'inflammation hépatique observée lors de l'analyse histologique du foie. Outre la réduction des concentrations plasmatiques de la chémokine (MCP-1), des observations plus spécifiques ont montré la diminution de différents sous-types de cellules inflammatoires présentes dans le foie, dont les macrophages et lymphocytes-B, ce qui est corrélé avec la diminution des cellules monocytaires dans le foie. Cette amélioration du statut inflammatoire hépatique pourrait contribuer à l'amélioration concomitante de la fibrogenèse mesurée dans cette étude. Le PXL770 est actuellement en cours d'évaluation dans le cadre d'une étude pharmacocinétique et pharmacodynamique (PK/PD), et d'une étude d'efficacité et d'innocuité de phase IIa, dans le traitement de la NASH.

« Sur la base des résultats obtenus dans plusieurs modèles précliniques avec le PXL770 et de la littérature publiée, nous estimons que l'activation de l'AMPK pourrait jouer un rôle bénéfique sur les voies métaboliques et inflammatoires qui conduisent à des lésions hépatiques et à la NASH », déclare Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel. « Nous

*sommes impatients de voir si ce mécanisme innovant se traduit chez les patients alors que nous approchons de l'annonce de nouveaux résultats cliniques de notre étude pharmacocinétique et pharmacodynamique et de notre étude de phase IIa avec le PXL770, attendus respectivement au deuxième et au troisième trimestre 2020 ».*

*« Grâce à son mécanisme unique d'activation directe de l'AMPK, le PXL770 agit sur un régulateur central de l'énergie cellulaire », déclare le Docteur David Moller, Directeur Scientifique de Poxel. « Nos nouvelles données précliniques mettent en évidence le bénéfice potentiel du PXL770 à améliorer l'inflammation au niveau du foie, ce qui, en plus des effets démontrés sur la stéatose, pourrait expliquer l'amélioration de la fibrogenèse observée dans ce modèle. Cette étude confirme donc l'intérêt d'activer l'AMPK, qui permet de cibler les différents aspects de la physiopathologie de la NASH : stéatose, inflammation hépatique, ballonnement et fibrose ».*

Le PXL770 se différencie en outre des autres molécules en développement dans les maladies hépatiques par son mécanisme d'activation de l'AMPK qui lui confère le potentiel de traiter également les pathologies associées à la NASH, en ciblant spécifiquement les facteurs de risques cardiovasculaires, tels que l'hyperglycémie, la résistance à l'insuline, la dyslipidémie et l'obésité.

### **Résultats de l'étude sur le PXL770**

Dans cette étude, Poxel a évalué l'action du PXL770 dans un modèle murin de DIO-NASH induit par une alimentation riche en lipides, fructose et cholestérol pendant 34 semaines. Le PXL770 (ou un placebo pour le groupe de contrôle) a été administré par voie orale deux fois par jour pendant 8 semaines à une dose de 75 mg/kg à des souris DIO-NASH présentant une stéatose (score  $\geq 2$ ) et fibrose (stade  $\geq F1$ ) confirmées par biopsie.

Par rapport aux souris contrôles nourries avec un régime normal, les souris DIO-NASH présentaient une inflammation hépatique avec un accroissement du nombre total de leucocytes dans le foie (myéloïdes et lymphoïdes) ainsi qu'une fibrose hépatique. Par rapport aux souris contrôles, le PXL770 a amélioré le score histologique d'inflammation hépatique, et réduit le nombre des cellules inflammatoires présentes au niveau du foie, tels que les macrophages, comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

## Les effets du PXL770 sur l'inflammation hépatique

Ensemble des leucocytes du foie : -40% p<0.05	
Ensemble des cellules myéloïdes du foie (CD45CD11b+) : -42%, p<0,05	Ensemble des cellules lymphoïdes du foie (CD45CD11b <sup>-</sup> ) : -39%, p<0,05
Cellules monocytes/macrophages (Ly6C <sup>+</sup> ) : -49%, p<0,05	Ensemble des lymphocytes B du foie : -50%, p<0,01
Cellules myéloïdes résidentes (F4/F80 <sup>max</sup> CD11 <sup>min</sup> ) : -60%, p<0,05	Ensemble des lymphocytes T du foie : tendance à diminuer
Marqueurs macrophagiques hépatiques <ul style="list-style-type: none"> <li>Galectin-3 (% de surface fractionnelle) : 2,5 vs 4,1 pour le groupe de contrôle, p&lt;0,0001</li> <li>CD68 (ARNm) : -34%, p&lt;0,01</li> </ul>	
N = 8 à 12	

Des études publiées ont déjà montré que les monocytes/macrophages hépatiques comme les lymphocytes B favorisent la fibrogenèse. La réduction des cellules inflammatoires observée avec le PXL770 pourrait ainsi contribuer à l'action bénéfique du PXL770 sur la fibrogenèse comme l'indique l'évolution des différents marqueurs décrit dans le tableau ci-dessous :

### Les effets du PXL770 sur les marqueurs de la fibrogenèse

TGF β (ARNm) : -30%, p<0,05
PDGF (ARNm) : -30%, p<0,05
Coloration αSMA positive : -39%, p<0,01
Col1A1 (ARNm) : -68%, p<0,001
TIMP-1 (ARNm) : -60%, p<0,001
N = 8 à 12, en fonction du paramètre

Dans cette étude, le PXL770 a induit une diminution de l'ensemble des cellules inflammatoires hépatiques, ce qui peut probablement contribuer à l'amélioration observée de la fibrogenèse. Selon Poxel, ces actions bénéfiques du PXL770 semblent prometteuses pour le traitement de la NASH.

### À propos de la NASH

La stéatohépatite non alcoolique (NASH) est une maladie métabolique dont l'origine est mal connue et qui devient une épidémie mondiale. Elle se caractérise par une accumulation de lipides dans le foie, provoquant une inflammation et une fibrose. La maladie peut rester silencieuse pendant longtemps, mais lorsque sa progression s'accélère, elle peut entraîner des lésions sévères et une cirrhose hépatique, qui peuvent altérer de manière significative les fonctions hépatiques, pouvant aller jusqu'à l'insuffisance hépatique ou un cancer du foie. Les facteurs de risque typiques de la NASH sont l'obésité, des taux élevés de lipides sanguins (tels que le cholestérol et les triglycérides), et le diabète de type 2. Il n'existe actuellement aucun traitement disponible.



### À propos du PXL770

Le PXL770 est un activateur direct, premier de sa classe, de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK). L'AMPK a un rôle de régulateur métabolique ayant une fonction clé sur le métabolisme des lipides, l'homéostasie du glucose et l'inflammation. De par ce rôle clé, cibler l'AMPK offre l'opportunité de poursuivre un large éventail d'indications pour traiter les maladies métaboliques chroniques, y compris les maladies affectant le foie, comme la stéatohépatite non alcoolique (NASH).

### À propos de Poxel SA

Poxel est une **société biopharmaceutique dynamique** qui s'appuie sur son expertise afin de développer des **traitements innovants contre les maladies métaboliques**, dont le **diabète de type 2** et la **stéatohépatite non-alcoolique (NASH)**. La Société dispose actuellement d'un portefeuille de 3 produits à un stade de développement clinique intermédiaire à avancé ainsi que des opportunités à un stade plus précoce. L'**Imeglimine**, produit phare de Poxel et premier d'une nouvelle classe de médicaments, cible le dysfonctionnement mitochondrial. Avec son partenaire Sumitomo Dainippon Pharma, Poxel a achevé avec succès le programme de phase III TIMES dans le traitement du diabète de type 2 au Japon. La Société a également établi un partenariat avec Roivant Sciences qui prend en charge le développement de l'Imeglimine et sa commercialisation aux États-Unis, en Europe et dans d'autres pays non couverts par le partenariat conclu avec Sumitomo Dainippon Pharma. Le **PXL770**, un activateur direct, premier de sa classe, de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK) est actuellement en phase IIa de preuve de concept pour le traitement de la NASH. Le PXL770 pourrait également traiter d'autres maladies métaboliques chroniques. Le **PXL065** (R-pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium), un inhibiteur du transporteur mitochondrial du pyruvate (Mitochondrial Pyruvate Carrier – MPC) avance dans son développement clinique vers le lancement d'un programme de phase II pour le traitement de la NASH. Poxel dispose également d'autres programmes à un stade plus précoce de développement dont des candidats médicaments deutérés pour le traitement de maladies métaboliques rares et de spécialité. La Société entend poursuivre son développement par une politique proactive de partenariats stratégiques et le développement de son portefeuille de candidats médicaments. Poxel est cotée sur Euronext Paris, son siège social est situé à Lyon, en France, et la Société dispose de filiales à Boston aux États-Unis, et Tokyo au Japon.

Pour plus d'informations : [www.poxelpharma.com](http://www.poxelpharma.com).

Toutes les déclarations autres que les énoncés de faits historiques inclus dans le présent communiqué de presse au sujet d'événements futurs sont sujettes à (i) des changements sans préavis et (ii) des facteurs indépendants de la volonté de la Société. Ces déclarations peuvent comprendre, sans s'y limiter, tout énoncé précédé, suivi ou incluant des mots tels que « cibler », « croire », « s'attendre à », « viser », « avoir l'intention de », « pouvoir », « prévoir », « estimer », « planifier », « projeter », « vouloir », « pouvoir avoir », « susceptible de », « probable », « devoir », et d'autres mots et termes ayant un sens similaire ou la forme négative qui en découle. Les déclarations prospectives sont assujetties à des risques et à des incertitudes inhérents indépendants de la volonté de la Société qui pourraient conduire à ce que les résultats ou les performances réels de la Société diffèrent considérablement des résultats ou des performances attendus exprimés ou sous-entendus dans ces déclarations prospectives.



## Contacts

### **Poxel SA**

Jonae R. Barnes

Senior Vice Président, Relations investisseurs et Relations publiques

[jonae.barnes@poxelpharma.com](mailto:jonae.barnes@poxelpharma.com)

+1 617 818 2985

Aurélie Bozza

Directrice communication et relations investisseurs

[aurelie.bozza@poxelpharma.com](mailto:aurelie.bozza@poxelpharma.com)

+33 6 99 81 08 36

### **Relations investisseurs / Médias - France**

NewCap

Alexia Faure / Arthur Rouillé

[poxel@newcap.eu](mailto:poxel@newcap.eu)

+33 1 44 71 94 94

### **Relations investisseurs / Médias – Europe / Etats-Unis**

Trophic Communications

Joanne Tudorica / Valeria Fisher

[tudorica@trophic.eu](mailto:tudorica@trophic.eu) / [fisher@trophic.eu](mailto:fisher@trophic.eu)

+49 17 135 127 33 / +49 17 580 418 16