

Poxel annonce des résultats positifs supplémentaires pour son étude de phase IIa et le plan de phase IIb pour le PXL770, un activateur direct de l'AMPK, premier de sa classe et administré par voie orale, pour le traitement de la NASH

- De nouveaux résultats issus de l'étude de phase IIa STAMP-NAFLD mettent en évidence de façon cohérente une réponse plus importante chez les patients atteints de diabète de type 2, une sous-population à haut risque, qui représente environ 50% des patients atteints de NASH¹
- Chez les patients diabétiques de type 2 traités par le PXL770, des améliorations significatives ($p < 0,05$) ont été observées pour la teneur en graisse du foie, les enzymes hépatiques ALAT (alanine aminotransférase) et ASAT (aspartate aminotransférase), la glycémie à jeun, et le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c)
- De nouveaux résultats précliniques ont mis en évidence des effets bénéfiques directs du PXL770 sur des cellules humaines intervenant dans le processus de fibrose (cellules stellaires) et de l'inflammation (macrophages)
- Poxel prévoit de mener une étude de phase IIb qui évaluera jusqu'à deux doses de PXL770 administrées pendant 52 semaines, chez un maximum de 120 patients par groupe de traitement, atteints de NASH confirmée par biopsie et prédiabétique ou diabétiques de type 2 ; le critère d'évaluation principal mesurera la résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose

¹ La prévalence du diabète de type 2 chez les patients atteints de NASH est estimée à 47% ; environ 26% des patients atteints de diabète de type 2 sont atteints de NASH ; le fardeau clinique et économique de la NASH chez les patients atteints de diabète de type 2 est plus élevé que chez les patients atteints d'une seule de ces maladies (Younossi ZM et al, *Hepatology* 2016, 64, 73–84; Cusi K, *Diabetes Care* 2020, 43:275-79; Younossi ZM et al, *Diabetes Care* 2020, 43:283–89).



- Poxel organise ce jour de 14h30 à 16h CET [un événement investisseur virtuel sur la NASH](#), en présence du Pr. Kenneth Cusi, MD, Chef de la division Endocrinologie, Diabète et Métabolisme au sein du Département de Médecine de l'Université de Floride, et le Dr. Stephen A. Harrison, Directeur du réseau Summit Clinical Research et de membres de l'équipe de direction de la Société

LYON, France, le 14 décembre 2020 – POXEL SA (Euronext : POXEL - FR0012432516), société biopharmaceutique spécialisée dans le développement de traitements innovants pour des maladies métaboliques, dont le diabète de type 2 et la stéatohépatite non alcoolique (NASH), annonce aujourd'hui des résultats supplémentaires de l'étude de phase IIa STAMP-NAFLD pour le PXL770 dans le traitement de la NASH. L'étude randomisée en groupes parallèles de 12 semaines STAMP-NAFLD a été menée chez 120 patients susceptibles d'être atteints de NASH avec ou sans diabète de type 2. La Société a annoncé de nouveaux résultats précliniques, ainsi que le plan de phase IIb chez des patients atteints de NASH confirmée par biopsie associée à un prédiabète ou un diabète de type 2. Le PXL770 est un activateur direct de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK), premier de sa classe. L'AMPK a un rôle de régulateur métabolique ayant une fonction clé sur le métabolisme des lipides, l'homéostasie du glucose et l'inflammation, et constitue une nouvelle cible thérapeutique pour la NASH ainsi que pour d'autres maladies métaboliques chroniques et rares.

Résumé des nouveaux résultats de l'étude de phase IIa pour le PXL770

Dans l'étude STAMP-NAFLD d'une durée de 12 semaines, randomisée en groupes parallèles versus un groupe contrôle, trois schémas posologiques du PXL770 ont été comparés au placebo dans une population de 120 patients susceptibles d'être atteints de NASH avec ou sans diabète. Le critère d'inclusion principal était la confirmation d'une stéatose hépatique non alcoolique (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* ou NAFLD) basée sur un score du Paramètre d'Atténuation Contrôlée (PAC) >300 dB/m mesuré en densité de proton estimée par imagerie par résonance magnétique (IRM-PDFF). Chez les patients également diabétiques de type 2 (41-47% dans chaque groupe), une réduction relative moyenne de 27% de la teneur en graisse du foie comparée à la valeur au début de l'étude a été mise en évidence chez les patients ayant reçu 500 mg de PXL770 une fois par jour ($p=0,004$). Une nouvelle analyse de cette sous-population de patients diabétiques a également montré une augmentation significative de la proportion de répondeurs (réduction relative de la teneur en graisse du foie supérieure ou égale à 30%), ainsi qu'une diminution significative, dose dépendante, des valeurs moyennes d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT), ce malgré des valeurs moyennes d'ALAT peu élevées au début du traitement (36-47 IU/L ; valeur normale ≤ 41 IU/L). Chez ces patients atteints de diabète de type 2, la glycémie à jeun (121-144 mg/dL) et le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) (6,6-7,1%) étaient bien contrôlés, mais une diminution significative de ces deux paramètres, a aussi été observée versus placebo, ainsi qu'une



amélioration des indices de la sensibilité à l'insuline classiquement utilisés (indice HOMA-IR et QUICKI). La sécurité et la tolérance du PXL770 étaient généralement bonnes dans la sous-population de patients atteints de diabète de type 2, similaires à celles de l'ensemble de la population de l'étude.

Paramètres cliniques examinés chez des patients atteints de diabète de type 2 à 12 semaines

	Placebo	PXL770 250 mg x1/j	PXL770 250 mg x2/j	PXL770 500 mg x1/j
Réduction moyenne relative de la teneur en graisse du foie	-6,1	+1,2	-16,7	-27,2**
% de répondeurs (réduction relative de la teneur en graisse du foie >30%)	7,1	15,4	21,4	58,3*
Réduction absolue des ALAT (IU/L)	+2,1	-2,2	-3,8	-12,8*
Réduction absolue des ASAT (IU/L)	-0,8	-3,7	-0,9	-10,7*
Modification de l'HbA1c (%) ajustée en fonction du groupe placebo	-	-0,24	-0,43	-0,64*
Modification de la glycémie à jeun (mg/dL) ajustée en fonction du groupe placebo	-	-0,3	-14,9	-21,3*
Modification des scores HOMA-IR / QUICKI comparé à la valeur au début de l'étude	+1,2 / -0,01	+1,0 / -0,01	0 / -0,004	-1,7^ / + 0,005^

Statistiquement significatif par rapport au placebo* ou à la valeur au début de l'étude** (p < 0,05) ^ (p = 0,08 ; 0,052)

« La NASH et le diabète de type 2 coexistent souvent, avec environ 50% patients atteints de NASH présentant aussi un diabète de type 2. Le PXL770 est l'un des rares candidats médicament en développement ayant démontré son potentiel dans le traitement de la NASH, particulièrement pour les patients diabétiques de type 2, exposés à un risque plus élevé de progression plus rapide de la maladie et de comorbidités, dont des complications cardiovasculaires », commente le Dr. Pascale Fouqueray, PhD, Vice-Président Exécutif, Développement Clinique et Affaires Réglementaires de Poxel. « L'activation de la cible AMPK est susceptible d'améliorer les processus pathologiques impliqués dans la NASH, telles que la résistance à l'insuline, les anomalies du métabolisme lipidique et glycémique et l'inflammation. Nous estimons que le PXL770 pourrait potentiellement constituer un traitement différencié de la NASH, particulièrement important pour la population à haut risque de patients atteints de diabète de type 2 ».



Les résultats de phase IIa seront soumis pour présentation lors d'une prochaine réunion scientifique.

Résumé des nouveaux résultats précliniques pour le PXL770

Des études *in vitro* récentes sur des macrophages humains ont montré que l'incubation avec le PXL770 entraînait une suppression significative de la libération de cytokines (IL-6, TNF α , MCP-1). Dans une autre étude *in vitro* menée en collaboration avec le Dr. Gregory Steinberg (Université McMaster, Ontario, Canada), l'activation de cellules stellaires humaines était fortement inhibée lors de l'incubation avec le PXL770. Ces résultats corroborent le potentiel du PXL770 pour réduire directement l'inflammation et la fibrose dans la NASH.

« Nous sommes très satisfaits de la cohérence des résultats précliniques obtenus avec le PXL770, qui commencent à se traduire par des bénéfices cliniques significatifs pour le patient, tels qu'observés dans notre étude de phase IIa », déclare le Dr. David E. Moller, Vice-Président Exécutif et Directeur Scientifique de Poxel. « Il est intéressant de noter que le taux de réponse plus élevé pour les mesures liées à la NASH dans la sous-population des patients diabétiques de type 2 corrobore les données publiées dans la littérature scientifique, qui indiquent un niveau d'AMPK endogène faible chez les patients présentant une hyperglycémie ou des dysfonctionnements métaboliques plus importants. Pour comprendre pleinement les effets bénéfiques de l'AMPK, y compris ses effets directs sur l'inflammation et la fibrose qui n'ont pas été mesurés dans l'étude de phase IIa, des mesures histologiques seront utilisées dans l'étude de phase IIb afin de confirmer ces résultats précliniques ».

Résumé du plan de phase IIb pour le PXL770 dans la NASH

Sur la base des résultats de l'étude de phase IIa, ainsi que d'autres résultats et données publiés, Poxel prévoit de lancer une étude de phase IIb d'une durée de 52 semaines chez des patients atteints de NASH confirmée par biopsie sans cirrhose et présentant un prédiabète ou un diabète de type 2. L'étude évaluera jusqu'à deux doses quotidiennes de PXL770 par voie orale par rapport à un placebo chez un maximum de 120 patients par groupe dans des sites cliniques situés aux États-Unis et en Europe. Le critère d'évaluation principal de l'étude sera la résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose confirmée par biopsie. L'étude de phase IIb évaluera aussi l'efficacité du PXL770 sur d'autres critères histologiques (fibrose) et sur des paramètres métaboliques et non métaboliques, ainsi que sa pharmacocinétique, sa sécurité et sa tolérance. Le lancement de l'étude de phase IIb est prévu au second semestre 2021.

Informations relatives à l'événement investisseur sur la NASH

Poxel organise ce jour un événement investisseur virtuel sur la NASH de 14h30 à 16h CET (8h30 – 10h00 EST).

La discussion sera menée par des membres de l'équipe de direction de Poxel, ainsi que par des leaders d'opinion spécialistes de la NASH, le Pr. Kenneth Cusi, MD, Chef





de la Division Endocrinologie, Diabète et Métabolisme au sein du Département de Médecine de l'Université de Floride, et le Dr. Stephen A. Harrison, MD, Directeur du réseau Summit Clinical Research. Le programme de cet évènement inclus :

- Les résultats détaillés de l'étude de phase IIa STAMP-NAFLD évaluant le PXL770 pour le traitement de la NASH
- Le plan de phase IIb pour le PXL770
- Un point d'avancement du PXL065, R-pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium de Poxel pour le traitement de la NASH

Une retransmission en direct de l'évènement sera accessible sur le site web de Poxel, rubrique « Événements », au lien suivant : <https://www.poxelpharma.com/fr/actualites-medias/evenements>. Une rediffusion de l'évènement sera disponible sur le site web de la Société après la présentation.

À propos du PXL770

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

À propos de la NASH

La stéatohépatite non alcoolique (NASH) est une maladie métabolique dont l'origine est mal connue et qui devient rapidement 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, et entraîner une 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 curatif ou spécifique.

A propos de Poxel

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. Sumitomo Dainippon Pharma est le partenaire stratégique de Poxel pour l'Imeglimine au Japon, en Chine, en Corée du Sud, à Taïwan et dans neuf autres pays d'Asie du Sud-Est. Une demande d'enregistrement d'un nouveau médicament au Japon (J-NDA) a été





déposée auprès de l'Agence Japonaise des dispositifs pharmaceutiques et médicaux (PMDA) afin d'obtenir l'autorisation de fabrication et de commercialisation de l'Imeglimine dans le traitement du diabète de type 2. La phase IIa de preuve de concept pour le traitement de la NASH du **PXL770**, un activateur direct, premier de sa classe, de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK) a été réalisée avec succès et a atteint son critère principal d'efficacité. 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) est entré en phase II simplifiée pour le traitement de la NASH. Poxel dispose également d'autres programmes à un stade plus précoce de développement provenant de sa plateforme AMPK et de sa plateforme de molécules de thiazolidinediones deutérées (TZD) pour le traitement de maladies métaboliques chroniques et rares. 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.

Dans le contexte de l'épidémie de COVID-19 qualifiée de pandémie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) le 12 mars 2020, la Société évalue régulièrement l'impact de la pandémie sur ses activités.

Sur la base de cette évaluation, et des informations publiques disponibles à la date de ce communiqué de presse, la Société n'a pas identifié d'impact significatif négatif de la pandémie de COVID-19 sur ses activités qui demeure non résolu. Toutefois, la Société prévoit que la pandémie de COVID-19 pourrait avoir d'autres impacts négatifs notables sur ses activités. À l'échelle mondiale, le COVID-19 pourrait notamment affecter l'organisation interne et l'efficacité de la Société, en particulier dans les pays où elle est implantée et où les autorités mettent en place des mesures de confinement. De plus, la pandémie de COVID-19 est susceptible d'affecter les conditions de marché et la capacité de la Société à rechercher des financements supplémentaires et/ou à conclure de nouveaux partenariats. De façon plus spécifique, la Société pourrait pâtir de retards dans son approvisionnement en principes ou en produits pharmaceutiques, dans l'initiation ou le calendrier de résultats d'essais précliniques ou cliniques, ainsi que dans les réponses attendues des autorités réglementaires, susceptibles d'affecter ses programmes de développement et de partenariats. La Société continue de suivre la situation de façon proactive.

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 inhérentes 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, Communication Corporate et Relations publiques

jonae.barnes@poxelpharma.com

+1 617 818 2985

Aurélié Bozza

Directrice communication et relations investisseurs

aurelie.bozza@poxelpharma.com

+33 6 99 81 08 36

Relations investisseurs / Médias - France

NewCap

Emmanuel Huynh / Arthur Rouillé

poxel@newcap.eu

+33 (0)1 44 71 20 42 / +33 1 44 71 94 94

Relations investisseurs / Médias – Europe / Etats-Unis

Trophic Communications

Stephanie May / Valeria Fisher

may@trophic.eu / fisher@trophic.eu

+49 171 351 2733 / +49 175 804 1816

