

## **Poxel annonce des résultats positifs de son étude pharmacocinétique (PK) / pharmacodynamique (PD) pour le PXL770, un activateur direct de l'AMPK pour le traitement de la NASH**

- **Les principaux objectifs de l'étude ont été atteints. Le PXL770 a démontré un profil pharmacocinétique (PK) cohérent dans une population de patients susceptibles d'être atteints de la NASH et a été bien toléré, avec un bon profil de sécurité d'emploi**
- **Les résultats démontrent l'activation de la cible AMPK et de marqueurs d'efficacité qui traduisent le potentiel du PXL770 dans la NASH, ainsi que celui de la plateforme AMPK pour le traitement d'autres maladies métaboliques chroniques et rares**
- **Les résultats de Phase IIa sur l'efficacité et la sécurité d'emploi du PXL770 dans le traitement de la NASH sont attendus à la fin du troisième trimestre 2020**

**LYON, France, le 24 juin 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 les résultats positifs de son étude PK/PD pour le PXL770 après quatre semaines de traitement chez 16 patients susceptibles d'être atteints de NASH et présentant une résistance à l'insuline, contrôlée par placebo. L'objectif principal de l'étude était d'évaluer le profil pharmacocinétique (PK) complet du PXL770, ainsi que sa sécurité d'emploi et sa tolérance. Le PXL770 est un activateur direct de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK), premier de sa classe thérapeutique, en cours d'évaluation pour le traitement de la NASH. L'AMPK est un régulateur clé de multiples voies métaboliques permettant de contrôler le métabolisme lipidique, l'homéostasie du glucose et l'inflammation. L'AMPK représente une nouvelle cible pharmacologique pour le traitement de la NASH et d'autres maladies métaboliques chroniques et rares.

Les résultats de l'essai PK/PD indiquent que le PXL770 a atteint les objectifs principaux de l'étude, avec un profil pharmacocinétique dans la population de patients susceptibles d'être atteints de NASH similaire au profil observé chez des volontaires sains inclus dans le programme de Phase I mené par la Société. Dans cet essai

PK/PD, il a été observé que le PXL770 était sûr et bien toléré par les patients. Le PXL770 a entraîné une inhibition statistiquement significative de la lipogenèse *de novo* (DNL), un des mécanismes importants dans le développement de la NASH. Une amélioration statistiquement significative de la tolérance au glucose a été démontrée lors d'un test oral de tolérance au glucose dans cette population de patients non diabétiques présentant une intolérance modérée au glucose. Ces résultats confirment également l'activation de la cible AMPK et le potentiel du PXL770 pour le traitement d'autres maladies métaboliques.

*« Nous sommes ravis de ces résultats obtenus chez des patients probablement atteints de NASH, qui confirment l'activation de la cible AMPK chez les patients et la traduction clinique d'un certain nombre d'effets obtenus lors d'expérimentations pré-cliniques. Ils confirment également le rôle central de l'AMPK dans la physiopathologie de la NASH, tels que décrit dans la littérature scientifique »,* commente le Dr. Pascale Fouqueray, PhD, Vice-Président Exécutif Développement Clinique et Affaires Règlementaires chez Poxel.

*« Ces résultats renforcent notre hypothèse que l'activation de l'AMPK pourrait avoir un rôle bénéfique dans le contrôle des mécanismes responsables des lésions hépatiques et de la NASH. Ces données renforcent aussi nos connaissances relatives à ce nouveau mécanisme d'action »,* déclare Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel. *« Nous attendons avec impatience les prochains résultats de l'étude de Phase IIa évaluant le PXL770 chez environ 100 patients susceptibles d'être atteints de NASH. Les résultats de l'étude sont attendus vers la fin du troisième trimestre 2020 ».*

*« L'AMPK est une cible pharmacologique très intéressante et les résultats de cette étude sont encourageants. Non seulement les données confirment le potentiel du PXL770 dans la NASH, mais ses effets positifs sur la lipogenèse *de novo* et sur la tolérance au glucose suggèrent également que l'activation de l'AMPK pourrait faire l'objet d'une utilisation plus large dans d'autres maladies associées au dysfonctionnement de voies métaboliques »,* déclare le Dr. David Moller, Directeur Scientifique de Poxel. *« C'est pourquoi nous évaluons actuellement notre portefeuille d'activateurs d'AMPK pour renforcer notre pipeline avec des programmes de développement dans d'autres maladies métaboliques chroniques et rares ».*

### **À propos de l'étude PK/PD sur le PXL770**

L'étude PK/PD de quatre semaines a été menée pour évaluer le profil pharmacocinétique complet ainsi que la sécurité d'emploi et la tolérance du PXL770 chez 16 patients probablement atteints de NASH et présentant une résistance à l'insuline. La présence d'une stéatose hépatique (>300 dB/m) mesurée par élastographie impulsionnelle (FibroScan®) ainsi qu'un score d'HOMA-IR (évaluation de l'insulino-résistance) >2.5 constituaient les principaux critères d'inclusion de l'étude. Les patients ont été randomisés en deux groupes : 12 patients ont reçu 500 mg de PXL770 une fois par jour, et 4 patients ont reçu le placebo. L'étude a évalué l'effet du PXL770 sur plusieurs voies métaboliques dont la lipogenèse *de novo* (DNL) dans le foie, la tolérance au glucose, ainsi que d'autres biomarqueurs (à jeun).

Le profil pharmacocinétique du PXL770 à la dose de 500mg une fois par jour chez ces patients susceptibles d'être atteints de NASH était conforme aux résultats PK obtenus dans le programme de Phase I mené chez des sujets sains.

Par rapport à la valeur au début de l'étude, le traitement avec le PXL770 a montré une suppression statistiquement significative ( $p=0,0045$ ) de la DNL ainsi qu'une amélioration statistiquement significative ( $p\leq 0,03$ ) de la glycémie (Aire sous la courbe totale et incrémentale du glucose) après un test de tolérance au glucose par voie orale (OGTT). Aucun des deux tests dynamiques n'a été affecté chez les sujets ayant reçu le placebo. Une réduction statistiquement significative ( $p=0,0134$ ) du score HOMA-IR a également été observée chez les sujets recevant le PXL770, suggérant une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Étant donné que les valeurs moyennes pour un certain nombre de paramètres se situaient dans les normes pour des sujets sains et que la durée de l'étude était limitée, les autres critères d'évaluation secondaires, incluant l'alanine aminotransférase (ALAT), les lipides circulants ou les marqueurs de l'inflammation, n'ont pas été modifiés lors du traitement par le PXL770, comme attendu.

Les résultats de sécurité d'emploi observés lors de l'essai PK/PD sont cohérents avec ceux observés durant le programme de Phase I du PXL770. Ce dernier a évalué, chez 132 sujets, l'innocuité, la tolérance et la pharmacocinétique du PXL770 administré une ou deux fois par jour en dose unique ou répétée, allant de 30 mg à 500 mg, pendant 10 jours. Aucun événement indésirable grave ou ayant nécessité la sortie d'un sujet de l'étude n'a été observé au cours des études de Phase I ou de cette étude PK/PD. Dans l'essai PK/PD, l'incidence globale des patients présentant des événements indésirables liés au traitement était plus faible dans le groupe PXL770 que dans le groupe placebo.

L'efficacité et la sécurité d'emploi du PXL770 sont actuellement évalués dans une étude de Phase IIa multicentrique, randomisée, en double aveugle, avec contrôle placebo et en groupes parallèles de 12 semaines. Au cours de cette étude, menée aux États-Unis, environ 100 patients, diabétiques et non-diabétiques probablement atteints de NASH, recevront trois doses différentes de PXL770 ou un placebo. Le critère d'évaluation principal de l'étude mesurera l'évolution de la masse grasse du foie par une mesure de la fraction de graisse en densité de proton estimée par imagerie par résonance magnétique (MRI-PDFF), un marqueur d'imagerie permettant de quantifier le taux de graisse dans tout le foie. L'étude évaluera aussi les effets du PXL770 sur d'autres biomarqueurs métaboliques et non métaboliques, ainsi que sa sécurité d'emploi et sa tolérance. Les résultats de l'étude de Phase IIa sont attendus vers la fin du troisième trimestre 2020.



### **A 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.

### **A 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).

### **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. 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 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](http://www.poxelpharma.com).

Dans le contexte de la pandémie de COVID-19 déclarée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) le 12 mars 2020, la Société a entrepris un examen complet de l'impact de l'épidémie sur ses activités. Compte tenu de l'évolution rapide de la situation, la Société met régulièrement à jour cette évaluation.

La Société prévoit que la pandémie de COVID-19 pourrait avoir un impact négatif notable 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 ont mis en place des mesures de confinement, tandis que la détérioration des conditions de marché serait susceptible d'affecter la capacité de la Société à lever des fonds 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 les essais précliniques ou cliniques, ainsi que dans les réponses attendues des autorités réglementaires, susceptibles d'affecter ses programmes de développement. 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](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

Emmanuel Huynh / 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