



Communiqué de presse

Poxel publie ses résultats financiers du premier semestre 2018, et dresse un bilan d'activité

- **Signature d'un accord stratégique avec Roivant Sciences pour l'Imeglimine prévoyant un versement initial de 35 millions de dollars et des paiements liés à l'atteinte d'objectifs de développement, réglementaires et de vente pouvant atteindre 600 millions de dollars**
- **Roivant a simultanément investi 15 millions de dollars dans Poxel par souscription d'actions ordinaires nouvelles à un cours de 8,50 euros par action**
- **Poursuite du programme de phase III TIMES pour l'Imeglimine au Japon en partenariat avec Sumitomo Dainippon Pharma, dont les premiers résultats devraient être publiés au deuxième trimestre 2019**
- **Elargissement du portefeuille de produits pour le traitement de maladies métaboliques par l'acquisition du PXL065 (DRX-065), un candidat médicament innovant en développement clinique pour le traitement de la NASH, ainsi que d'autres programmes**

Poxel tiendra aujourd'hui une conférence téléphonique en français à 18h30, heure de Paris, à l'intention des investisseurs afin de présenter ses résultats semestriels 2018. Pour y participer, veuillez composer le numéro suivant : 01 70 71 01 59 suivi du code PIN : 55376822#. Afin d'accéder à la réécoute, veuillez composer le numéro suivant : 01 72 72 74 02 suivi du code PIN : 418789029#.

Lyon, France, le 19 septembre 2018 – 17h45 (CEST) – [POXEL SA](#) (Euronext – POXEL – FR0012432516), société biopharmaceutique spécialisée dans le développement de traitements innovants pour les maladies métaboliques, notamment le diabète de type 2 et la stéatohépatite non alcoolique (NASH), annonce aujourd'hui ses résultats pour le semestre clos le 30 juin 2018 et dresse un bilan d'activité. Au 30 juin 2018, la trésorerie et les équivalents de trésorerie s'élevaient à 94,4 millions d'euros (110,1 millions de dollars).

« Cette année a été structurante pour Poxel. Nous avons franchi des étapes majeures au premier semestre, tant dans le développement de l'entreprise que sur le plan clinique, avec notamment la signature d'un partenariat avec Roivant Sciences pour le développement et la commercialisation de l'Imeglimine aux États-Unis, en Europe et dans d'autres pays, la finalisation du recrutement des patients pour les études de phase III TIMES 1 et TIMES 3 de l'Imeglimine pour le traitement du diabète de type 2 au Japon et la fin de l'étude de phase I du PXL770, qui va entrer en phase II pour le traitement de la NASH » a déclaré Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel.

« De plus, avec la récente acquisition du PXL065 (DRX-065 de DeuteRx) pour le traitement de la NASH,



nous devenons l'une des rares sociétés de biotechnologies à mener deux programmes de développement clinique dans le traitement de la NASH. Le PXL065, un inhibiteur du MPC, et le PXL770, un activateur direct de l'AMPK, sont deux candidats médicaments qui ont le potentiel de traiter les causes sous-jacentes à l'origine des maladies hépatiques. Nous sommes convaincus que ces mécanismes utilisés en monothérapie, de manière combinée, ou en association avec d'autres agents pourraient offrir un traitement efficace de cette pathologie. Nous prévoyons d'initier au premier trimestre 2019 une étude de phase II pour le PXL770. Par ailleurs, l'étude de phase I pour le PXL065 est bientôt finalisée, et nous prévoyons d'initier l'étude de phase II au second semestre 2019. Enfin, nous explorons également d'autres opportunités à partir du portefeuille de produits de DeuteRx pour le traitement de maladies métaboliques » a poursuivi Thomas Kuhn.

Faits marquants du premier semestre 2018 et annonces récentes

Imeglimine

L'Imeglimine est le premier candidat médicament par voie orale agissant simultanément sur les trois organes clés impliqués dans le traitement du diabète de type 2 : le pancréas, le foie et les muscles. Les phases I et II du développement de l'Imeglimine, auxquelles ont participé plus de 1 200 sujets aux États-Unis, en Europe et au Japon, sont terminées et la phase III a démarré au Japon. Plusieurs étapes clés ont été franchies au premier semestre 2018 dans le développement de l'Imeglimine :

La signature d'un partenariat stratégique pour l'Imeglimine aux États-Unis, en Europe et dans d'autres pays

- L'accord stratégique signé avec Roivant Sciences pour le développement de l'Imeglimine et sa commercialisation aux États-Unis, en Europe et dans d'autres pays non couverts par le partenariat de Poxel avec Sumitomo Dainippon Pharma prévoit un versement initial de 35 millions de dollars (28 millions d'euros) et la perspective de paiements d'étape pouvant atteindre 600 millions de dollars (environ 486 millions d'euros*) au titre de l'atteinte d'objectifs de développement, réglementaires et de ventes, ainsi que des redevances à deux chiffres sur les ventes nettes.
- Roivant a également investi 15 millions de dollars (environ 12 millions d'euros) dans Poxel par souscription d'actions ordinaires nouvelles à un cours de 8,50 euros par action.
- En 2018, Poxel travaille avec Roivant à la préparation du programme de phase III. Ces travaux comportent notamment des études de différenciation afin de confirmer le potentiel de l'Imeglimine pour les populations sensibles, telles que les patients atteints d'insuffisance rénale. Ils portent également sur la fabrication des unités de traitement qui seront utilisées dans le cadre du programme de phase III.
- L'objectif est de lancer l'étude de phase III aux États-Unis et en Europe en 2019.

Poursuite du programme de phase III TIMES

- Désigné par l'acronyme TIMES (Trials of **IM**eglimin for **E**fficacy and **S**afety), le programme de phase III de l'Imeglimine au Japon comprend trois études pivotales pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'Imeglimine sur 1 100 patients environ.
- Tous les patients ont été recrutés pour les études TIMES 1 et TIMES 3. TIMES 1 est une étude en monothérapie, randomisée en double aveugle versus placebo, à laquelle participent plus de 200 patients japonais souffrant de diabète de type 2. TIMES 2 est une étude en ouvert visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme de l'Imeglimine en monothérapie ou en association avec des médicaments antidiabétiques existants chez près de 700 patients japonais diabétiques de type 2. TIMES 3 est une étude randomisée en double aveugle versus placebo visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'Imeglimine en association avec l'insuline chez plus



de 200 patients japonais souffrant de diabète de type 2 associé à un contrôle glycémique insuffisant par insulinothérapie. Le recrutement des patients pour TIMES 2 devrait se finaliser au cours du second semestre 2018.

- Les résultats de phase III de l'étude TIMES 1 devraient être publiés au deuxième trimestre 2019 et ceux des études TIMES 2 et TIMES 3 sont attendus au deuxième semestre 2019.

Données présentées à l'occasion des 78^e sessions scientifiques de l'American Diabetes Association

- De nouvelles données ont été présentées à l'occasion des 78^e sessions scientifiques de l'American Diabetes Association sur l'action de l'Imeglimine dans la protection des cellules bêta pancréatiques. De nouveaux avantages importants liés au mécanisme d'action unique de l'Imeglimine ont été mis en évidence dans un modèle préclinique. Il a été démontré que l'Imeglimine protège et préserve les cellules bêta humaines de la mort cellulaire induite par la toxicité du fructose et du glucose en inhibant l'ouverture du Pore de Transition de Perméabilité mitochondriale (mPTP). Les données indiquent que l'Imeglimine pourrait retarder l'apparition et la progression du diabète de type 2 en préservant la masse des cellules bêta.

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. Compte tenu de 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 stéato-hépatite non alcoolique (NASH). Le PXL770 entre en phase IIa de développement pour le traitement de la NASH.

- L'étude de phase Ib à doses multiples et croissantes a mis en évidence un profil de sécurité et de pharmacocinétique favorable du PXL770. Portant sur 48 patients, cette étude a permis d'évaluer l'innocuité, la tolérance et les qualités pharmacocinétiques du PXL770 dans six groupes traités par des doses allant de 60 mg à 500 mg en une ou deux prises journalières sur une durée de 10 jours. Aucun événement indésirable grave entraînant l'arrêt de l'étude n'a été signalé.
- Les données de preuve de concept précliniques présentées lors du congrès mondial 2018 consacré à la NASH ont montré que le PXL770 est une approche thérapeutique innovante de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) dont il améliore les principaux symptômes. Il a été démontré que le PXL770 réduit significativement la stéatose hépatique et le score NAS à l'issue de huit semaines de traitement par rapport au groupe de contrôle, ainsi que l'expression d'un panel de gènes clés associés à la fibrose.
- Sur la base des résultats de l'étude de phase Ib et d'un profil d'innocuité et de tolérance favorable mis en évidence dans le cadre de l'étude à doses uniques et croissantes, la Société prépare le lancement d'une étude de preuve de concept de phase IIa. Ce programme comprendra une étude randomisée en double aveugle versus placebo en groupes parallèles qui évaluera l'efficacité et l'innocuité du PXL770 chez une centaine de patients souffrant de NAFLD avec ou sans diabète de type 2.

PXL065 (DRX-065)

Le PXL065 (R-pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium) est un inhibiteur du transporteur mitochondrial du pyruvate (Mitochondrial Pyruvate Carrier – MPC). Le PXL065 est le stéréoisomère R (isomère unique) de la pioglitazone. La pioglitazone, un médicament approuvé pour le traitement du diabète de type 2, a démontré son efficacité pour le traitement de la NASH et est actuellement le seul médicament recommandé dans les protocoles de traitement dans les cas de NASH avérés par biopsie¹. Cependant, l'emploi de la pioglitazone a été restreint pour le traitement de la NASH en raison de son profil d'effets secondaires, dont la prise de poids, les fractures et la rétention hydrique. Le PXL065, un



candidat médicament innovant breveté, offre une nouvelle approche pour le traitement de la NASH.

- Poxel a acquis de DeuteRx la propriété exclusive mondiale du PXL065 (R-pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium), un candidat médicament innovant au stade clinique que la Société prévoit de développer pour le traitement de la NASH, ainsi qu'un portefeuille d'autres candidats médicaments deutérés pour le traitement des maladies métaboliques rares et de spécialité. Poxel prévoit le lancement en 2019 d'études de preuve de concept pour le traitement de la NASH avec le PXL065.
- D'après les résultats précliniques et de phase I obtenus à ce jour, le PXL065 devrait présenter un meilleur profil thérapeutique que la pioglitazone, dont une meilleure efficacité et une réduction des effets secondaires, tels que ceux associés à l'activation des récepteurs gamma activés par les proliférateurs des peroxysomes (PPAR-γ).

Résultats financiers du premier semestre 2018 (normes IFRS)

Compte de résultat

Chiffre d'affaires

Le chiffre d'affaires de Poxel au titre du premier semestre 2018 s'élève à 37,5 millions d'euros. Aucun chiffre d'affaire n'avait été réalisé au premier semestre 2017.

Millions d'euros	S1 2018	S1 2017	Variation
Accord Roivant	8,1	-	8,1
Accord Sumitomo	29,4	-	29,4
Chiffre d'affaires total	37,5	-	37,5

Ce chiffre comprend une partie du versement initial de 36 millions d'euros reçu de Sumitomo Dainippon Pharma dans le cadre du partenariat stratégique annoncé le 30 octobre 2017 et le versement initial de 35 millions de dollars (28 millions d'euros) reçu de Roivant Sciences dans le cadre du partenariat stratégique annoncé le 12 février 2018, net de la contribution financière de Poxel dans cet accord. Le chiffre d'affaire reflète également la refacturation à Sumitomo Dainippon Pharma des coûts encourus au premier semestre dans le cadre du programme de développement de phase III de l'Imeglimine au Japon. Le paiement initial reçu de Sumitomo Dainippon Pharma et la refacturation des coûts du programme de phase III TIMES sont comptabilisés selon l'avancement des coûts engagés dans ce programme.

Compte de résultat

Poxel consacre l'essentiel de ses ressources à la Recherche et au Développement (R&D). Les coûts de R&D du premier semestre 2018 s'élèvent à 27,4 millions d'euros, contre 6,3 millions d'euros au premier semestre 2017. Les coûts de R&D reflètent principalement le coût des études cliniques du programme de phase III TIMES pour l'Imeglimine, qui s'élève à 22,5 millions d'euros sur le semestre. Ils comprennent en outre, dans une moindre mesure, le coût des études cliniques du deuxième programme de la Société, le PXL770. La multiplication par 3,6 de ces coûts par rapport au premier semestre 2017 est principalement due au lancement fin décembre 2017 du programme de phase III TIMES.

Les coûts de R&D s'entendent nets du crédit d'impôt recherche (CIR) qui a généré un produit de 1,5 million d'euros au premier semestre 2018, contre 1,6 million d'euros au premier semestre 2017.

Les frais généraux et administratifs s'établissent à 3,6 millions d'euros au 30 juin 2018, contre 3,2 millions d'euros au premier semestre 2017.

Le résultat financier est positif et s'élève à 0,8 million d'euros au 30 juin 2018, contre un résultat négatif



de 0,2 million d'euros au premier semestre 2017. Il reflète principalement des gains de change.

Le résultat net au titre du semestre clos le 30 juin 2018 est un bénéfice de 7,3 millions d'euros, contre une perte nette de 9,7 millions d'euros au premier semestre 2017.

Compte de résultat condensé en milliers d'euros

	30 juin 2017	30 juin 2018
Chiffre d'affaires	-	37 463
Frais de Recherche et de Développement nets**	(6 259)	(27 442)
Frais généraux et administratifs	(3 249)	(3 614)
Résultat opérationnel	(9 508)	6 406
Résultat financier	(180)	850
Résultat net	(9 688)	7 256

** hors CIR

Trésorerie

Au 30 juin 2018, la trésorerie et les équivalents de trésorerie s'élevaient à 94,4 millions d'euros (110,1 millions de dollars) contre 53,4 millions d'euros (64,1 millions de dollars) au 31 décembre 2017.

Ce chiffre comprend les 50 millions de dollars (environ 40 millions d'euros) reçus en février 2018 au titre du versement initial et de l'investissement de Roivant Sciences.

Prochain communiqué financier : chiffre d'affaires du troisième trimestre et position de trésorerie, le 16 octobre 2018.

À propos de l'Imeglimine

Premier représentant d'une nouvelle classe chimique d'agents oraux, les Glimines, définies ainsi par l'Organisation Mondiale de la Santé, l'Imeglimine agit sur les trois principaux organes cibles impliqués dans l'homéostasie du glucose : le foie, les muscles et le pancréas. L'Imeglimine a un mécanisme d'action unique qui cible la bioénergétique mitochondriale. Il en découle un effet bénéfique potentiel sur la glycémie, ainsi que sur la prévention potentielle des dysfonctions endothéliale et diastolique, ce qui lui confère un effet protecteur contre les complications micro et macro vasculaires induites par le diabète. Les effets protecteurs potentiels de l'Imeglimine sur la survie et sur la fonction des cellules bêta, sont susceptibles de ralentir la progression de la maladie. Ce mécanisme d'action distinct de celui des traitements existants pour le diabète de type 2, fait de l'Imeglimine un candidat de choix en monothérapie et en complément d'autres traitements hypoglycémisants.

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 stéato-hépatite non alcoolique (NASH)³.

À propos du PXL065

Le PXL065 est le stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium. La pioglitazone est un médicament qui a fait l'objet des études les plus avancées pour le traitement de la NASH et a permis la « résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose » dans un essai de phase IV². La pioglitazone est le seul médicament recommandé par l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) et par la European Association for the Study of the Liver (EASL) dans les protocoles de traitement des cas de NASH avérés par biopsie¹. Toutefois, l'emploi de la pioglitazone a été restreint dans la NASH en raison des effets secondaires des PPAR γ , dont la prise de poids, les fractures et la rétention hydrique.

La pioglitazone est un mélange, en proportions égales, de deux molécules miroirs (stéréoisomères) qui s'interconvertissent *in vivo*. En utilisant une substitution au deutérium, DeuteRx est parvenu à stabiliser chaque stéréoisomère et à définir leurs propriétés pharmacologiques diamétralement opposées. Des études *in vitro* ont montré que le PXL065 est un inhibiteur ciblant le MPC. Des modèles précliniques ont mis en évidence l'action anti-inflammatoire du PXL065 et son efficacité dans la NASH avec peu ou pas de prise de poids ou de rétention hydrique, qui sont des effets secondaires associés au stéréoisomère S. Les résultats précliniques et de l'étude de phase I permettent de penser que le PXL065 aurait un profil thérapeutique supérieur à la pioglitazone dans le



traitement de la NASH.

À propos de Poxel SA

Poxel s'appuie sur son expertise de développement dans le métabolisme pour poursuivre l'avancement clinique de son portefeuille de candidats médicaments concentré sur le traitement des désordres du métabolisme, dont le diabète de type 2 et la stéatohépatite non alcoolique (NASH). Nous avons mené à terme avec succès aux États-Unis, dans l'UE et au Japon, la phase II de développement de l'Imeglimine, notre produit phare, premier d'une nouvelle classe de médicaments, qui cible le dysfonctionnement mitochondrial. En partenariat avec Sumitomo Dainippon Pharma, nous réalisons actuellement au Japon le programme de phase III TIMES dans le traitement du diabète de type 2. Notre partenaire Roivant Sciences 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) avance dans son développement clinique avec le lancement d'un programme de 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) est actuellement en phase I de développement pour le traitement de la NASH. Poxel dispose également d'autres programmes à un stage plus précoce de développement dont des candidats médicaments deutérés pour le traitement de maladies métaboliques rares et de spécialité. Poxel entend poursuivre son développement par une politique proactive de partenariats stratégiques et de développement de son portefeuille de candidats médicaments. (Euronext : POXEL, www.poxelpharma.com)

*montant converti au taux de change en vigueur à la date de l'accord

1. J Hepatol. 2016, 64(6),1388-402; Hepatology 2018, 67, 328-357
2. Cusi, et al., Ann Intern Med. 2016, 165(5), 305-315

Pour tout renseignement complémentaire, merci de contacter :

Poxel

Jonae R. Barnes
Senior Vice President, IR and Public Relations
jonae.barnes@poxelpharma.com
+1 617 818 2985

Relations Investisseurs / Média - France

NewCap
Alexia Faure / Nicolas Merigeau
poxel@newcap.eu
+33 1 44 71 98 51

Relations Investisseurs / Média - Europe/US

Trophic Communications
Gretchen Schweitzer ou Stephanie May
may@trophic.eu
+49 89 238 877 34 ou +49 171 185 56 82