

## **Poxel annonce la présentation des résultats de l'étude de Phase Ia du PXL065 à l'occasion de la conférence Liver Meeting® 2019**

- **L'étude de Phase Ia a mis en évidence le profil de sécurité, de tolérance et pharmacocinétique (PK) favorable du PXL065**
- **Le programme d'enregistrement du PXL065 prévoit un développement accéléré et simplifié dans le cadre de la voie réglementaire 505(b)(2)**
- **Poxel prévoit d'initier une étude de Phase II afin d'évaluer le PXL065 chez des patients atteints de NASH confirmée par biopsie pour déterminer la ou les doses optimales pour l'étude d'enregistrement de Phase III. Son lancement est prévu au 2<sup>e</sup> trimestre 2020**

**LYON, France, le 12 novembre 2019** – 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 avoir présenté un poster sur les résultats de l'étude de Phase Ia du PXL065 dans le cadre de la conférence Liver Meeting® 2019 organisée par l'Association américaine pour l'étude des maladies hépatiques (AASLD). Comme indiqué dans la présentation du poster, cette étude de Phase Ia a mis en évidence le profil de sécurité, de tolérance et pharmacocinétique favorable du PXL065. Le PXL065, un stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium, est un inhibiteur du transporteur mitochondrial du pyruvate (MPC) en cours de développement pour le traitement de la NASH.

*« Nous sommes très satisfaits des résultats de l'étude de Phase Ia sur le PXL065 qui, associés aux résultats des études précliniques et de modélisation pharmacocinétique, suggèrent que le profil thérapeutique de 15 mg de PXL065 est potentiellement supérieur à celui de 45 mg d'Actos® », déclare Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel. « Nous attendons avec impatience les résultats de l'étude de Phase Ib à doses multiples et croissantes, qui devraient permettre de déterminer la dose qui sera utilisée dans les études de Phase II et III. Nous prévoyons d'initier une étude de Phase II afin d'évaluer le PXL065 chez des patients atteints de NASH confirmée par biopsie au*

deuxième trimestre 2020, avec pour objectif principal de déterminer la ou les doses optimales pour l'étude d'enregistrement de Phase III ».

« En tant qu'hépatologue, j'ai participé à des études cliniques précoces de Phase II avec la pioglitazone, menées chez des patients atteints de NASH confirmée par biopsie. A ce jour, la pioglitazone a obtenu des résultats efficaces dans le traitement de la NASH, sans aggravation de la fibrose, mais seulement un nombre limité de médecins, environ 14 %<sup>1</sup>, la prescrivent, en raison de la prise de poids qu'elle entraîne fréquemment », explique le Dr. Stephen A. Harrison, Professeur d'Hépatologie, Département de Médecine Radcliffe, Université d'Oxford, Royaume-Uni. « Au vu des résultats précliniques et cliniques, je suis très enthousiaste concernant le profil thérapeutique du PXL065, potentiellement supérieur à celui de la pioglitazone. »

### Résultats de l'étude de Phase Ia du PXL065

L'étude de Phase Ia a évalué la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique (PK) de trois doses de PXL065 (7,5, 22,5 et 30 mg) comparé à 45 mg d'Actos<sup>®</sup> chez 24 volontaires sains. Cette étude a mis en évidence le profil de sécurité et de tolérance favorable du PXL065, en l'absence d'événement indésirable grave. L'évaluation pharmacocinétique a montré que l'exposition plasmatique au PXL065 (C<sub>max</sub> et Aire sous la courbe), après administration par voie orale, augmentait proportionnellement à la dose avec une variabilité interindividuelle modérée. Par ailleurs, la stabilisation de la R-pioglitazone par substitution au deutérium était observée pour toutes les doses étudiées, et était indépendante de la dose testée.

Le poster présenté dans le cadre de la conférence de l'AASLD, intitulé « L'étude de phase I du PXL065 confirme la dose-proportionnalité et la stabilité du stéréoisomère préférentiel (R-pioglitazone) pour le traitement de la NASH » (*Phase 1 study of PXL065 confirms dose-proportionality & stabilization of the preferred stereoisomer (R-pioglitazone) for the treatment of NASH*) est disponible sur le site internet de la Société, dans la section « [Portefeuille produits / Posters](#) ».

### Plan du développement clinique de Phase II du PXL065

Poxel prévoit de poursuivre le développement du PXL065 en utilisant la voie réglementaire 505(b)(2), qui fera référence et s'appuiera en partie sur les données réglementaires et issues de publications scientifiques relatives à Actos<sup>®</sup> (pioglitazone). La procédure d'enregistrement 505(b)(2) d'un nouveau médicament contient les rapports complets sur la sécurité et l'efficacité du produit, mais s'appuie également sur certaines informations requises dans le cadre d'une demande d'enregistrement, notamment sur la sécurité et l'efficacité du principe actif, issues d'études qui n'ont pas été conduites par ou pour le dépositaire du dossier. L'utilisation

---

<sup>1</sup>Therap Adv Gastroenterol. 2016, 9(1), 4-12.



de cette voie réglementaire peut permettre une approbation moins coûteuse et plus rapide qu'un processus de développement classique.

En septembre 2019, Poxel a annoncé l'initiation d'une étude de Phase Ib avec administration de doses multiples et croissantes (MAD), afin d'évaluer la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique du PXL065 et définir la dose optimale. Dans cette étude, trois doses de PXL065 (7,5, 15 et 30 mg) comparées à 45 mg d'Actos® ont été administrées à environ 30 volontaires sains. Les résultats de cette étude, attendus au quatrième trimestre 2019, devraient fournir des informations importantes sur la proportionnalité de la dose, qui serviront pour les études de Phase II et III.

Suite à la réunion avec la FDA et l'analyse des résultats de l'étude de Phase Ib à doses multiples et croissantes, Poxel prévoit d'initier une étude de Phase II au deuxième trimestre 2020, dont l'objectif principal sera de déterminer la ou les doses optimales pour l'étude de Phase III. Le plan de l'étude de Phase II intégrera les données disponibles sur l'emploi clinique de la pioglitazone. La Société prévoit d'évaluer trois doses de PXL065 comparées au placebo chez des patients atteints de NASH confirmée par biopsie. Plusieurs critères d'évaluation pourront être utilisés : la mesure de biomarqueurs non invasifs, tels que l'alanine aminotransférase (ALT) et la mesure par IRM-PDFF de la graisse dans le foie, des marqueurs histologiques (biopsie pour mesurer l'évolution de la NASH au niveau du foie), et la prise de poids. Poxel affine actuellement le plan de développement clinique de Phase II avec l'aide d'experts scientifiques, de conseillers et de leaders d'opinion. La Société prévoit une communication à ce sujet dès que le plan sera finalisé.

### **A propos de la NASH**

La stéato-hépatite 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. Il n'existe actuellement aucun traitement disponible.

### **A propos du PXL065**

Le PXL065 est le stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium. Bien que la pioglitazone ne soit pas approuvée par la FDA pour le traitement de la NASH, c'est le médicament qui a fait l'objet des études les plus avancées pour la NASH et a permis la « résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose » dans un essai de phase IV. 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 biopsie. Toutefois, l'emploi de la pioglitazone, hors indication, a été restreint dans le traitement de la NASH en raison des effets



secondaires liés à l'activité PPAR $\gamma$ , dont la prise de poids, les fractures osseuses et la rétention hydrique.

La pioglitazone est un mélange, en proportions égales, de deux molécules miroirs (stéréoisomères R et S) qui s'interconvertissent in vivo. Par substitution au deutérium, la Société est parvenue à stabiliser chaque stéréoisomère et à définir leurs propriétés pharmacologiques respectives. Des études in vitro ont montré que le PXL065 est un inhibiteur ciblant le MPC. Des modèles animaux en préclinique ont mis en évidence l'activité anti-inflammatoire et celle liée au traitement de la NASH du PXL065 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.

### **A 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 mène actuellement au Japon le programme de phase III TIMES dans le traitement du diabète de type 2. 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) 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 clinique 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

Stephanie May / Joanne Tudorica

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

+49 89 238 877 34 / +49 171 185 56 82