

## **Poxel annonce des résultats favorables de l'étude de phase Ib sur le PXL065 et fait un point sur son programme**

- **L'étude de phase Ib à doses multiples et croissantes a mis en évidence un profil pharmacocinétique proportionnel à la dose et confirme la stabilité de la R-pioglitazone aux doses testées**
- **Poxel prévoit de lancer au 2<sup>e</sup> trimestre 2020 une étude de phase II de 36 semaines chez des patients atteints de NASH confirmée par biopsie, afin de déterminer la ou les doses optimales pour l'étude d'enregistrement de phase III**
- **Une étude de toxicité de 13 semaines à doses répétées chez le chien a mis en évidence une amélioration de la marge de sécurité par rapport à la pioglitazone**
- **Le PXL065 bénéficie de la voie réglementaire 505(b)(2) permettant un plan de développement simplifié et efficace**

**LYON, France, le 18 décembre 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 les résultats favorables de l'étude de phase Ib à doses multiples et croissantes évaluant l'innocuité, la tolérance et le profil pharmacocinétique (PK) du PXL065 chez des sujets sains après administrations répétées, et donne des précisions sur le plan de l'étude clinique de phase II. La Société présente également de nouvelles données précliniques mettant en évidence la marge de sécurité améliorée du PXL065 par rapport à la pioglitazone. Le PXL065, 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.

*« Les résultats de l'étude de phase Ib du PXL065 sont positifs et fournissent des données importantes sur le profil du stéréoisomère R de la pioglitazone en termes de tolérance et de propriétés pharmacocinétiques, avec une exposition au stéréoisomère R favorisé cohérente par rapport aux résultats précédents, et une exposition pharmacocinétique proportionnelle à la dose, à toutes les doses testées. Ces résultats, associés aux autres données cliniques et précliniques, nous ont permis*

*d'identifier l'intervalle de doses qui sera évalué dans le cadre de l'étude de phase II, compris entre 7,5 mg et 22,5 mg, intervalle susceptible selon nous de mettre en évidence un profil thérapeutique amélioré par rapport à 45 mg d'Actos®», déclare Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel. « Sur la base des résultats encourageants obtenus à ce jour, nous prévoyons d'initier au 2<sup>e</sup> trimestre 2020 une étude de phase II avec le PXL065 chez des patients atteints de NASH confirmée par biopsie, dans l'objectif principal de déterminer la ou les doses optimales pour l'étude d'enregistrement de phase III ».*

*« La NASH est une préoccupation majeure de santé publique et contribue de manière croissante à l'épidémie de maladies du foie en phase terminale. Il est urgent de développer des traitements efficaces contre la NASH », a déclaré Arun Sanyal, M.D., professeur de médecine, de physiologie et de pathologie moléculaire à la faculté de médecine de la Virginia Commonwealth University à Richmond, Virginie, aux Etats-Unis. « Il a été démontré dans de nombreuses études que la pioglitazone améliore la NASH avec une tendance à l'amélioration de la fibrose hépatique. Cependant, son utilisation est limitée par ses effets secondaires, notamment la prise de poids. Le PXL065 est une innovation prometteuse qui pourrait préserver les effets bénéfiques de la pioglitazone sur la NASH tout en limitant les effets secondaires associés. L'étude actuelle soutient fortement la conduite d'essais cliniques histologiques plus avancés afin de tester ce concept ».*

## **Résultats de l'étude de phase Ib sur le PXL065**

L'étude de phase Ib randomisée, en double aveugle avec contrôle placebo, à doses multiples et croissantes, a évalué le profil de sécurité, de tolérance et la pharmacocinétique de trois doses de PXL065 (7,5 mg, 15 mg et 30 mg) administrées pendant 7 jours chez 30 sujets sains, comparé à 45 mg d'Actos®. L'analyse pharmacocinétique a montré que l'exposition plasmatique au PXL065 (C<sub>max</sub> et Aire sous la courbe) augmentait, proportionnellement à la dose, jusqu'à 30 mg, la dose la plus élevée ayant été testée, après administration orale de comprimé. La stabilité de la R-pioglitazone par substitution au deutérium a été confirmée à toutes les doses testées, et confirme les résultats observés dans le cadre de l'essai de phase Ia à dose unique. Par ailleurs, une évaluation de l'effet de la nourriture sur le profil pharmacocinétique du PXL065, en comparant les sujets nourris et ceux à jeun, n'a pas fait apparaître de différence cliniquement significative.

## **Plan de l'étude de phase II avec le PXL065**

Sur la base des résultats de l'étude de phase Ib à doses multiples et croissantes, des études précliniques et des commentaires de la FDA (Food and Drug Administration aux États-Unis), Poxel prévoit de lancer au 2<sup>e</sup> trimestre 2020 un essai de phase II de 36 semaines chez au moins 120 patients atteints de NASH non cirrhotique confirmée par biopsie afin d'évaluer trois doses de PXL065 (7,5 mg, 15 mg et 22,5 mg) contre placebo. Le critère principal d'évaluation de l'étude sera l'évolution de la masse grasse dans le foie évaluée par résonance magnétique (FGDP-IRM - fraction de graisse en

densité de proton estimée par imagerie par résonance magnétique). L'étude de phase II permettra également d'évaluer l'efficacité sur la base de critères histologiques évalués par biopsie hépatique, de tests non invasifs, ainsi que l'évaluation de la prise de poids. L'objectif de cet essai est de déterminer la ou les doses optimales pour une étude pivotale d'enregistrement du PXL065 dans le traitement des patients présentant des cas de NASH non cirrhotiques avérés par biopsie.

### **Résultats de toxicité à 13 semaines chez le chien**

Poxel a récemment conduit une étude de toxicité de 13 semaines à doses répétées chez le chien comparant le PXL065 à la pioglitazone. Le PXL065 a mis en évidence un profil de sécurité améliorée par rapport à la pioglitazone. L'étude soutient également le fait que la S-pioglitazone est responsable des effets toxiques observés chez le chien à la plus haute dose de pioglitazone testée. Cela se traduit par la prévision d'une marge de sécurité du PXL065 multipliée par quatre par rapport à la pioglitazone (chez l'homme par rapport au chien). Dans le cadre de la voie réglementaire 505(b)(2) et des recommandations de la FDA pour le développement de nouveaux médicaments stéréoisomériques (*FDA Guidance on the Development of New Stereoisomeric Drugs*), les études de toxicité à doses répétées peuvent être limitées à une espèce de mammifères au lieu de deux.

Poxel s'appuie sur la voie réglementaire 505(b)(2) pour le développement du PXL065, et fera en partie référence aux informations réglementaires et à la littérature publiée sur Actos® (pioglitazone). La procédure d'enregistrement 505(b)(2) d'un nouveau médicament contient à la fois les rapports complets sur la sécurité et l'efficacité du candidat médicament, mais inclut également certaines informations issues d'études réalisées par ou pour des tiers, autres que le dépositaire du dossier, notamment sur la sécurité et l'efficacité du principe actif. Cette voie réglementaire peut permettre une approbation moins coûteuse et plus rapide qu'un processus de développement classiques 505(b)(1).

### **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 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<sup>1</sup>. 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)<sup>2</sup> 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 opposées. 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.

### 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 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) 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) poursuit son développement clinique avec le lancement prochain d'un programme de phase II pour le traitement

<sup>1</sup> Cusi, et al., Ann Intern Med. 2016, 165(5), 305-315.

<sup>2</sup> J Hepatol. 2016, 64(6), 1388-402; Hepatology 2018, 67, 328-357.



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.

\*Actos est le nom commercial de la pioglitazone et une marque déposée par Takeda Chemical Industries, Ltd.

## **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

Aurélié 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

