



Communiqué de presse

Poxel publie sa position de trésorerie et son chiffre d'affaires de l'exercice 2020 et dresse un bilan d'activité

- Au 31 décembre 2020, la trésorerie et les équivalents de trésorerie s'élevaient à 40,2 millions d'euros (49,4 millions de dollars)
- De nouveaux résultats issus de l'étude de phase IIa STAMP-NAFLD du PXL770 dans le traitement de la NASH ont mis en évidence une réponse plus importante chez les patients à haut risque atteints de diabète de type 2, qui représentent environ 50 % des patients atteints de NASH¹
- Poxel a présenté son projet de programme de phase IIb qui évaluera jusqu'à deux doses de PXL770 chez environ 100 patients par groupe, atteints de NASH confirmée par biopsie, associée à un prédiabète ou un diabète de type 2, pendant 52 semaines de traitement ; le critère d'évaluation principal sera la résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose
- La demande d'enregistrement de l'Imeglimine au Japon déposée en juillet 2020 par Sumitomo Dainippon Pharma, le partenaire de Poxel, est en cours d'examen réglementaire ; le lancement commercial est prévu au cours de l'année 2021² ; à la suite de la décision, fin 2020, de Metavant de ne pas poursuivre le développement de l'Imeglimine pour des raisons stratégiques, Poxel a récupéré en janvier 2021 l'ensemble des droits de l'Imeglimine
- Poxel a obtenu en octobre 2020 un financement non dilutif de 6 millions d'euros sous la forme d'un PGE (Prêt Garanti par l'État) dans le contexte de la pandémie de COVID-19

Lyon, France, le 12 février 2021 – POXEL S.A. (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), publie aujourd'hui sa position de trésorerie et son chiffre d'affaires pour l'exercice de douze mois clos au 31 décembre 2020, et dresse un bilan d'activité.

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).

² Selon l'année fiscale de Sumitomo Dainippon Pharma, qui couvre la période d'avril 2021 à mars 2022.



« Malgré les défis liés à la pandémie de COVID-19, Poxel a terminé l'année 2020 sur une note très positive : plusieurs étapes importantes ont été franchies et permettent d'envisager 2021 avec enthousiasme. A la suite du dépôt de la demande d'enregistrement de l'Imeglimine au Japon en juillet 2020, nous avons poursuivi notre collaboration avec notre partenaire Sumitomo Dainippon Pharma, qui prépare activement le lancement commercial, prévu au cours de son exercice fiscal 2021 », déclare Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel. « En outre, nous avons annoncé des résultats cliniques positifs pour le PXL770 dans le traitement de la NASH. Notre étude de phase IIa STAMP-NAFLD a atteint son critère d'évaluation principal, mettant en évidence une amélioration statistiquement significative de la réduction relative de la teneur en graisse du foie après 12 semaines de traitement. Une réponse plus importante au traitement a été notée chez les patients souffrant d'un diabète de type 2. Ces résultats sont très encourageants et confirment l'intérêt de développer le PXL770 pour cette population à haut risque qui manque cruellement de traitements. S'agissant du PXL065, stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium, le recrutement des patients se poursuit dans le cadre de DESTINY 1, une étude de phase II simplifiée de détermination de la dose dans le traitement de la NASH ».

« En ce qui concerne la Société, nous avons renforcé notre situation financière à hauteur de 6 millions d'euros au quatrième trimestre 2020, grâce au PGE accordé dans le contexte de la pandémie de COVID-19 », poursuit Thomas Kuhn. « Tout au long de 2021, la Société prévoit de franchir plusieurs étapes importantes, y compris l'enregistrement de l'Imeglimine au Japon³, qui devrait déclencher un paiement d'étape, des paiements liés à l'atteinte des paliers de ventes ainsi que des redevances croissantes à deux chiffres sur les ventes nettes du produit. Par ailleurs, nous pourrions souscrire 13,5 millions d'euros au titre de la troisième tranche de l'emprunt IPF, sous réserve de l'obtention de l'enregistrement de l'Imeglimine sur le marché japonais. Début 2021, nous avons récupéré l'ensemble des droits sur l'Imeglimine dans les pays non couverts par notre partenariat avec Sumitomo Dainippon Pharma. Nous examinons actuellement plusieurs options de développement pour l'Imeglimine et nous prévoyons de faire le point sur notre avancement au cours de l'année. Pour nos deux programmes dans la NASH, nous devrions finaliser le recrutement de l'étude de phase II avec le PXL065 et lancer l'étude de phase IIb avec le PXL770 au second semestre de cette année », a poursuivi Thomas Kuhn.

Au 31 décembre 2020, la trésorerie et les équivalents de trésorerie s'élevaient à 40,2 millions d'euros (49,4 millions de dollars) contre 37,2 millions d'euros (41,8 millions de dollars) au 31 décembre 2019. La trésorerie et les équivalents de trésorerie nets de l'endettement financier (hors impacts IFRS16 et instruments dérivés) s'élevaient à 17,2 millions d'euros au 31 décembre 2020, à comparer à 27,4 millions d'euros au 31 décembre 2019.

³ Attendu au cours de l'année fiscale de Sumitomo Dainippon Pharma, qui couvre la période d'avril 2021 à mars 2022.

(en milliers d'euros)	T4 2020	T4 2019
Trésorerie	15 588	18 161
Équivalents de trésorerie	24 615	19 026
Total trésorerie et équivalents de trésorerie*	40 203	37 187

Chiffres non audités.

* La trésorerie et les équivalents de trésorerie nets de l'endettement financier (hors impacts IFRS16 et instruments dérivés) s'élevaient à 27,4 millions d'euros à la fin du quatrième trimestre 2019 et à 17,2 millions d'euros à la fin du quatrième trimestre 2020.

Chiffre d'affaires de l'exercice 2020

Poxel a réalisé un chiffre d'affaires de 6,7 millions d'euros au cours de l'exercice clos au 31 décembre 2020, contre un chiffre d'affaires de 26,6 millions d'euros sur la même période en 2019.

Le chiffre d'affaires de l'exercice comprend principalement un paiement d'étape de 500 millions de yens (4,0 millions d'euros⁴) reçu de Sumitomo Dainippon Pharma au titre du dépôt de la demande d'enregistrement de l'Imeglimine. Il comprend également, dans une moindre mesure, une partie du versement initial de 36,0 millions d'euros reçu de Sumitomo Dainippon Pharma dans le cadre du partenariat stratégique annoncé le 30 octobre 2017, ainsi que la refacturation à Sumitomo Dainippon Pharma des coûts de développement résiduels du programme de phase III de l'Imeglimine au Japon encourus au cours de l'exercice 2020. Ces deux montants, à savoir la partie du versement initial et la refacturation des coûts de phase III TIMES (Trials of IMeglimin for Efficacy and Safety), ont été comptabilisés selon l'avancement des coûts engagés dans ce programme, qui est maintenant terminé, d'où une baisse du chiffre d'affaires en 2020.

(en milliers d'euros)	2020	2019
	12 mois	12 mois
Accord Roivant	18	276
Accord Sumitomo	6 708	26 179
Autre	1	101
Total chiffre d'affaires	6 727	26 556

Chiffres non audités.

Développement clinique et autres progrès

Imeglimine

- Poxel continue d'accompagner son partenaire, Sumitomo Dainippon Pharma, dans le cadre de l'évaluation en cours de la demande d'autorisation de fabrication et de commercialisation de l'Imeglimine, déposée fin juillet 2020

⁴ Au taux de change en vigueur à la date de dépôt.



auprès de l'Agence Japonaise des dispositifs pharmaceutiques et médicaux (PMDA). Le lancement commercial est attendu en 2021⁵.

- En octobre 2020, de nouveaux résultats sur le profil de sécurité de l'Imeglimine ont été présentés au 63^{ème} congrès de la Japanese Diabetes Society (JDS). Les essais de phase IIb et de phase III TIMES ont mis en évidence le profil de sécurité favorable de l'Imeglimine administrée à la dose de 1 000 mg, avec une fréquence et une nature d'événements indésirables similaires à celles observées dans le groupe placebo, et en particulier, un risque faible de déclencher des hypoglycémies.
- En novembre 2020, Poxel a annoncé que, pour des raisons stratégiques, Metavant ne poursuivrait pas le programme de développement de l'Imeglimine. Cette décision n'est pas liée à l'efficacité, la sécurité ni à aucune autre donnée générée dans le cadre du partenariat. En janvier 2021, Poxel a annoncé qu'au 31 janvier 2021, Metavant rétrocéderait à Poxel l'ensemble des droits sur l'Imeglimine, ainsi que les données, matériels et informations, y compris les échanges réglementaires avec la FDA liés au programme. Metavant n'a droit à aucun paiement de la part de Poxel dans le cadre de la restitution du programme.

PXL770

- En octobre 2020, Poxel a annoncé que le critère d'évaluation principal de l'étude de phase IIa STAMP-NAFLD pour le traitement de la NASH a été atteint. Les patients recevant le PXL770 ont montré une amélioration statistiquement significative de la baisse relative de la teneur en graisse du foie et des enzymes hépatiques (alanines transaminases - ALAT) à 12 semaines, avec une réponse plus importante encore pour les patients souffrant de diabète de type 2.
- En novembre 2020, plusieurs études précliniques étayant l'efficacité du PXL770 dans la NASH et dans d'autres maladies métaboliques ont été présentées lors du congrès The Liver Meeting[®] 2020 en association avec l'AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*).
- En décembre 2020, Poxel a annoncé que des résultats *in vitro* ont mis en évidence des effets bénéfiques directs du PXL770 sur des cellules humaines et stellaires, intervenant dans le processus de fibrose et d'inflammation dans la NASH.
- En décembre 2020, des données supplémentaires de l'étude de phase IIa STAMP-NAFLD pour le PXL770 ont été présentées dans le cadre d'un événement investisseur virtuel sur la NASH, animé par des membres de l'équipe de direction de Poxel ainsi que des leaders d'opinions 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 Pr. Stephen A. Harrison, MD, Directeur du réseau Summit Clinical Research. De nouveaux résultats ont mis en évidence une réponse cohérente et 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

⁵ L'exercice indiqué correspond à l'exercice fiscal de Sumitomo Dainippon Pharma, qui court d'avril 2021 à mars 2022.



NASH⁶. Poxel a également annoncé son intention de poursuivre son plan de phase IIb chez des patients atteints de NASH confirmée par biopsie associée à un diabète de type 2. Le mécanisme d'action du PXL770 est susceptible d'améliorer les processus pathologiques impliqués dans la NASH, tels que la résistance à l'insuline, les anomalies du métabolisme lipidique et glycémique et l'inflammation.

- Poxel prévoit de lancer une étude de phase IIb d'une durée de traitement 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 environ 100 patients par groupe de traitement 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. Le lancement de l'étude de phase IIb est prévu au second semestre 2021.

PXL065

- En novembre 2020, Poxel a présenté des données cliniques pour le PXL065 issues de son étude de phase Ib lors du congrès The Liver Meeting[®] 2020 de l'AASLD. Ces résultats ont mis en évidence un profil pharmacocinétique proportionnel à la dose, avec un rapport sensiblement modifié entre les stéréoisomères R et S.
- En décembre 2020, l'état d'avancement du programme de phase II DESTINY 1 sur le PXL065 a été présenté durant l'événement investisseur virtuel sur la NASH organisé par Poxel.
- Le recrutement des patients de l'étude de phase II DESTINY 1 devrait s'achever au second semestre 2021.

Autres événements

- En octobre 2020, BNP Paribas, Bpifrance et CIC Lyonnaise de Banque ont accordé à Poxel un financement non dilutif d'un montant total de 6 millions d'euros sous la forme d'un prêt garanti par l'État (PGE). Sa durée initiale est d'un an, avec une option d'amortissement sur 5 ans.
- Après près de cinq années au sein de l'équipe de direction de Poxel, Jonae Barnes, Senior Vice-Président, Relations Investisseurs, Communication Corporate et Relations Publiques, a quitté la Société pour saisir une nouvelle opportunité. Poxel tient à remercier Mme Barnes pour son engagement au cours de ces années et lui souhaite un plein succès dans ses projets futurs. Un recrutement est en cours afin de pourvoir ce poste, qui sera basé aux États-Unis.

⁶ La prévalence des diabètes de type 2 chez les patients NASH est estimée à 47 % ; environ 26 % des patients T2DM sont atteints de la NASH ; le fardeau clinique et économique de la NASH chez les patients T2DM est supérieur à celui des deux pathologies prises séparément (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).



Prochaines présentations et participations de la Société à des événements (virtuels)

- H.C. Wainwright Annual Global Life Sciences Conference, les 9 et 10 mars
- 2021 NASH Tag conference, du 11 au 13 mars
- Mitochondria-Targeted Drug Development Summit, du 27 au 29 avril
- Kempen Life Sciences Conference, le 5 mai
- Japan Diabetes Society (JDS), du 20 au 22 mai
- Jefferies Global Healthcare Conference, du 8 au 10 juin

Prochain communiqué financier : Résultats annuels 2020, le 25 mars 2021

À propos de l'Imeglimine

L'Imeglimine est une nouvelle substance chimique appartenant à la classe des tétrahydrotriazines et le premier candidat clinique d'une nouvelle classe chimique. L'Imeglimine possède un mécanisme d'action unique qui cible la bioénergétique mitochondriale. L'Imeglimine agit sur les trois principaux organes jouant un rôle important dans le traitement du diabète de type 2 : le pancréas, les muscles et le foie, et a démontré un bénéfice dans la réduction du glucose, en augmentant la sécrétion d'insuline en réponse au glucose, en améliorant la sensibilité à l'insuline et en diminuant la néoglucogenèse. Son mécanisme d'action a le potentiel de prévenir des dysfonctions cardiovasculaires, endothéliales et diastoliques, produisant ainsi un effet protecteur potentiel contre les complications micro et macro vasculaires induites par le diabète. L'Imeglimine présente également des effets protecteurs potentiels sur la survie et sur la fonction des cellules bêta pancréatiques. Ce mécanisme d'action unique fait de l'Imeglimine un candidat de choix pour le traitement du diabète de type 2 à tous les stades de la maladie, en monothérapie ou en complément d'autres traitements hypoglycémifiants.

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.

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 du PXL065

Le PXL065 est un nouveau stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisé par substitution au deutérium breveté. Bien que la pioglitazone ne soit pas autorisée par la FDA pour le traitement de la NASH, elle est le médicament le plus largement étudié pour le traitement de cette maladie, et dont l'efficacité pour « résoudre la NASH sans aggraver la fibrose » a été démontrée dans une étude de phase IV⁷. La pioglitazone est le seul médicament recommandé pour les patients atteints de NASH confirmée par biopsie dans les Directives des Pratiques publiées par l'AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) et l'EASL (European Association for the Study of the Liver)⁸. Cependant, l'utilisation hors indication de la pioglitazone pour la NASH est limitée par ses effets secondaires liés au récepteur PPAR γ , tels que le gain de poids, les fractures osseuses et la rétention hydrique.

La pioglitazone est un mélange à parts égales de deux molécules miroirs (stéréoisomères R et S) qui s'interconvertissent *in vivo*. Grâce au deutérium, nous avons pu stabiliser chacun des stéréoisomères et caractériser leurs différentes propriétés pharmacologiques. Les études *in vitro* ont montré que le PXL065 cible et inhibe le transporteur mitochondrial du pyruvate (MPC). Des études précliniques sur des modèles animaux ont mis en évidence que le PXL065 montre un effet anti-inflammatoire et une activité sur la NASH liés à la pioglitazone avec peu ou pas de gain de poids ou de rétention hydrique, ces effets secondaires étant associés au stéréoisomère S. Sur la base des résultats précliniques et de phase I obtenus à ce jour, Poxel estime que le PXL065 pourrait avoir un profil thérapeutique supérieur à celui de la pioglitazone dans la 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. 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. Après avoir réalisé avec succès une étude de 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), avec l'atteinte de son critère d'évaluation principal, Poxel

⁷ Cusi, et al., Ann Intern Med. 2016, 165(5), 305-315).

⁸ J Hepatol. 2016, 64(6),1388-402; Hepatology 2018, 67, 328-357.



prévoit de lancer un programme de phase IIb au cours du second semestre 2021. 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

Aurélie 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

poxel@trophic.eu

+49 171 351 2733 / +49 175 804 1816