



Communiqué de presse

Poxel annonce une avancée favorable concernant la stratégie de développement du PXL065 dans le traitement de la NASH suite à une réunion avec la FDA

- La FDA se prononce en faveur de l'utilisation de la voie d'enregistrement 505(b)(2) du PXL065 dans la NASH
- La procédure 505(b)(2) permet un plan de développement simplifié et efficace
- Poxel fait le point sur l'étude de phase II du PXL065 qui vise à déterminer la ou les doses optimales pour l'étude d'enregistrement de phase III dont le lancement est prévu au 2^e trimestre 2020

Lyon, France, le 8 novembre 2019 – POXEL S.A. (Euronext : POXEL – FR0012432516, éligible PEA-PME), 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 une avancée favorable pour le PXL065 suite à une réunion avec la FDA (Food and Drug Administration aux États-Unis) qui s'est tenue au 4^e trimestre 2019. Sur la base des retours de la FDA, Poxel prévoit d'utiliser la voie d'enregistrement 505(b)(2) pour le PXL065, qui fera en partie référence et s'appuiera sur les informations réglementaires et la littérature publiée sur Actos® (pioglitazone). La NASH est une maladie grave et le PXL065 a le potentiel de répondre à des besoins médicaux non adressés, c'est pourquoi la Société prévoit de demander le statut *Fast Track*, qui permet un examen accéléré. Le PXL065, stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium, est un inhibiteur du transporteur mitochondrial du pyruvate (*Mitochondrial Pyruvate Carrier* – MPC) en cours de développement pour le traitement de la NASH.

« À ma connaissance, le PXL065 a la spécificité d'être le seul candidat clinique en développement pour le traitement de la NASH utilisant une voie réglementaire 505(b)(2) lui permettant de s'appuyer sur la quantité considérable de données de sécurité et d'efficacité issues des études sur la pioglitazone », a déclaré le docteur Stephen A. Harrison, Professeur en hépatologie, Département de Médecine de Radcliffe, University of Oxford, Royaume-Uni. « Je suis très enthousiaste quant au profil thérapeutique du PXL065, qui, sur la base d'études précliniques et cliniques, est potentiellement meilleur que celui de la 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 produit mais inclus également certaines informations, notamment sur la sécurité et l'efficacité du principe actif, issues d'études conduites par ou pour des tiers autres que le dépositaire du dossier. Cette voie réglementaire peut permettre une approbation moins coûteuse et plus rapide qu'un processus de développement classique.

« Nous nous réjouissons de ces retours de la FDA concernant le plan de développement du PXL065. La procédure d'enregistrement 505(b)(2) devrait nous permettre de nous appuyer sur les données pertinentes d'Actos[®], telles que les informations réglementaires et la littérature publiée, que nous prévoyons d'utiliser dans le cadre d'une future demande d'enregistrement de nouveau médicament (NDA) pour le PXL065, en attendant la finalisation des essais de phase II et III. Ce processus devrait ainsi garantir un plan de développement simplifié et efficace, avec un risque financier et opérationnel réduit », a déclaré Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel. « Nous prévoyons de lancer un essai de phase II évaluant le PXL065 pour le traitement de la NASH au 2^e trimestre 2020, chez des patients dont la NASH est confirmée par biopsie. L'objectif principal sera de déterminer la ou les doses optimales à tester dans un essai d'enregistrement de phase III. »

En septembre 2019, une étude de phase Ib à doses multiples et croissantes a été initiée pour évaluer l'innocuité, la tolérabilité, le profil pharmacocinétique et contribuer à la sélection de la dose. Dans cette étude, trois doses de PXL065 (7,5 mg, 15 mg et 30 mg) comparé à 45 mg d'Actos[®] sont administrées chez environ 30 sujets sains. Les résultats de cette étude sont attendus au 4^e trimestre 2019. Les données de cette étude devraient fournir des renseignements importants sur la proportionnalité des doses, afin de soutenir les essais de phase II et de phase III.

Plan de l'étude de phase II du PXL065

Suite à la réunion avec la FDA et la revue des résultats des essais de phase Ib à doses multiples croissantes, Poxel prévoit de lancer un essai de phase II au 2^e trimestre 2020, dont l'objectif principal sera de déterminer la ou les doses optimales à tester dans un essai d'enregistrement de phase III. Le plan de l'étude de phase II prendra en compte les données cliniques disponibles sur la pioglitazone. La Société prévoit d'évaluer différentes doses de PXL065 comparé au placebo chez des patients atteints de NASH confirmée par biopsie grâce à plusieurs critères d'efficacité, et l'évaluation de la prise de poids. Le plan de développement clinique de phase II est actuellement en cours de finalisation avec la collaboration d'experts scientifiques, de conseillers et de *key opinion leaders*, et Poxel communiquera sur ce sujet une fois que le plan sera formalisé.

Statut d'examen accéléré *Fast Track*

Poxel prévoit de déposer une demande de statut *Fast Track* pour le PXL065. Celui-ci est destiné à faciliter le développement et à accélérer l'examen des médicaments destinés au traitement de maladies graves et qui ont le potentiel de répondre à des



besoins médicaux non couverts. Un médicament qui reçoit la désignation *Fast Track* permet également de bénéficier de réunions et de communications plus fréquentes avec la FDA pour discuter du plan de développement du médicament¹.

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. 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 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)³ 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 γ , 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.

¹ <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/fast-track>

² Cusi, et al., Ann Intern Med. 2016, 165(5), 305-315.

³ J Hepatol. 2016, 64(6),1388-402; Hepatology 2018, 67, 328-357.



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) 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

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 », « pouvoir » 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

+1 617 818 2985

Aurélié Bozza

Directrice communication et relations investisseurs

aurelie.bozza@poxelpharma.com

+33 6 99 81 08 36

Relations investisseurs / Médias - France

NewCap

Alexia Faure / Arthur Rouillé

poxel@newcap.eu

+33 1 44 71 94 94

Relations investisseurs / Médias – Europe / Etats-Unis

Trophic Communications

Stephanie May / Joanne Tudorica

may@trophic.eu / tudorica@trophic.eu

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