



Communiqué de presse

## **Poxel présente de nouvelles données sur l'Iméglimine et le PXL770 lors du 52ème congrès annuel de l'Association Européenne pour l'Etude du Diabète**

Les données présentées montrent que l'Iméglimine améliore la dysfonction vasculaire, mettant en évidence des effets protecteurs potentiels dans le traitement du diabète de type 2

Il a également été démontré que le PXL770 inhibe la lipogénèse hépatique via l'activation de l'AMPK et possède des effets bénéfiques sur la masse grasseuse et le poids dans des modèles de diabète de type 2

**Lyon, France, le 15 septembre 2016** – POXEL (Euronext - FR0012432516, éligible PEA-PME), société biopharmaceutique développant des produits innovants pour traiter le diabète de type 2, annonce aujourd'hui la présentation de nouvelles données concernant son candidat-médicament phare, l'Iméglimine, ainsi que son activateur direct de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK), le PXL770, à l'occasion du congrès annuel de l'Association Européenne pour l'Etude du Diabète (EASD) à Munich. Les données dévoilées dans le cadre d'une présentation orale et de deux posters mettent en évidence de nouveaux attributs importants pour le potentiel de chacune de ces molécules dans le traitement du diabète de type 2 et d'autres maladies métaboliques connexes au diabète.

Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel, déclare: « *Ces résultats enthousiasmants concernant l'Iméglimine constituent une avancée significative dans la compréhension des bénéfices de l'Iméglimine, au-delà du contrôle glycémique, et en particulier de ses effets protecteurs bénéfiques dans les premiers stades de la dysfonction vasculaire, ce qui est un facteur clé dans le traitement du diabète de type 2. Nous sommes en outre très satisfaits par les progrès de notre programme AMPK et par la cohérence des données concernant le PXL770, qui ont été démontrées dans divers modèles animaux. Nos études mettent en évidence le potentiel thérapeutique de l'activation de l'AMPK par le PXL770 dans le traitement du diabète de type 2, en particulier chez les patients présentant un risque cardiovasculaire important ainsi que d'autres désordres métaboliques, comme la stéatose hépatique et le syndrome métabolique.* »

Plus de 850 patients ont participé au développement de Phase 2 de l'Iméglimine aux Etats-Unis et dans l'Union Européenne et un essai clinique de Phase 2b est en cours au Japon, auprès de 300 patients. Le PXL770, candidat-médicament premier représentant de la classe des activateurs directs de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK), qui régule le métabolisme énergétique cellulaire et semble reproduire les effets de l'exercice physique à long terme, est en développement clinique de Phase 1.

### Iméglimine

Un poster a été présenté sur une étude préclinique menée sur des souris diabétiques qui visait à étudier l'effet de l'Iméglimine sur la dysfonction endothéliale, qui constitue le premier stade vers les pathologies vasculaires et qui favorise l'athérosclérose dans le diabète de type 2. Pour évaluer la fonction endothéliale, il a été mesuré la vasodilatation induite par pression ou par l'acétylcholine chez des souris

diabétiques traitées avec une dose croissante d'Iméglimine. L'étude montre qu'un traitement d'une semaine à l'Iméglimine à 150mg/kg prévient la dysfonction endothéliale induite par une hyperglycémie sévère chez ce modèle de souris. L'Iméglimine pourrait ainsi avoir des effets protecteurs contre les complications micro et macrovasculaires du diabète. Ces résultats viennent encore renforcer le profil thérapeutique de l'Iméglimine, les maladies vasculaires demeurant une complication importante du diabète de type 2.

### PXL770

Les deux études menées sur le PXL770 ont mesuré les effets de cet activateur direct d'AMPK sur le métabolisme des graisses et le poids dans différents modèles. Dans le cadre de la première étude, qui a fait l'objet d'une présentation orale le 14 septembre, des souris âgées de 5 semaines, soumises à un régime hyperlipidique ou à un régime normal, ont été traitées par une dose de 75mg/kg de PXL770 versus contrôle. Parmi les souris soumises au régime hyperlipidique, celles traitées au PXL770 ont pris moins de poids que le groupe contrôle malgré un apport calorique identique. On a pu remarquer en outre, chez le groupe traité par le PXL770, un accroissement de la dépense énergétique totale et une augmentation significative de l'oxydation des graisses, par rapport aux souris contrôles soumises au même régime hyperlipidique. Enfin, sur la période de traitement de 4 à 5 semaines, le PXL770 a significativement amélioré la glycémie à jeun et la tolérance au glucose, avec une baisse de 32 % ( $p < 0,0001$ ), et a significativement réduit la masse graisseuse de 53 % ( $p < 0,0001$ ), par rapport aux souris contrôle, confirmant les résultats observés lors de précédentes études.

Dans la seconde étude, l'inhibition induite par le PXL770 sur la lipogénèse hépatique a été évaluée sur des hépatocytes primaires de souris et humains, ainsi que in vivo, sur des souris âgées de neuf semaines. Le PXL770 a entraîné une réduction très importante de la lipogénèse hépatique, de façon dose dépendante, sur tous les modèles testés. Ces résultats sont conformes aux études précédentes qui montraient une diminution de la synthèse des acides gras à la suite d'un traitement au PXL770, confirmant le rôle clé de l'AMPK dans cette voie métabolique.

Dans l'ensemble, les deux études consolident le potentiel du PXL770 dans le traitement du diabète de type 2 et d'autres facteurs de risque cardiovasculaire, comme les désordres lipidiques et l'obésité, ainsi que son potentiel pour améliorer le traitement des maladies du métabolisme lipidique hépatique.

Le PXL770 est actuellement en Phase 1 de développement. Les résultats de la première partie de l'étude indiquent que le PXL770 présente un profil favorable de sécurité et de tolérance sans effet indésirable grave signalé, ni aucun signe particulier de toxicité. Au cours de l'étude de Phase 1, Poxel a observé un schéma métabolique différent chez les patients recevant le traitement par rapport aux modèles animaux. Conformément aux directives réglementaires, Poxel devra par conséquent poursuivre l'évaluation du profil des métabolites, susceptibles d'être actifs d'un point de vue pharmacologique, avant d'initier la seconde partie de l'étude de Phase 1. Du fait de ce travail préclinique supplémentaire, le début de la seconde partie de l'étude de Phase 1b sera repoussé à 2017.

Les posters et la présentation orale devant le congrès annuel de l'EASD sont accessibles sur le site Internet de la Société sous l'onglet « Publications scientifiques » ou sur le lien suivant <http://poxel.com/our-science/scientific-publications.php>

- *L'Iméglimine améliore la dysfonction vasculaire chez des modèles animaux diabétiques de Type 2*
- *Le PXL770, un nouvel activateur direct d'AMPK, inhibe la lipogénèse hépatique pour le traitement des désordres métaboliques*
- *Le PXL770, un nouvel activateur direct d'AMPK, améliore les désordres métaboliques chez un modèle de souris obèse et diabétique*



### **À propos de l'Iméglimine**

L'Iméglimine est le premier représentant d'une nouvelle classe chimique d'agents antidiabétiques oraux, les Glimines. L'Iméglimine agit sur les trois principaux organes impliqués dans l'homéostasie du glucose : le foie, les muscles et le pancréas. Le mécanisme d'action unique de l'Iméglimine cible la bioénergétique mitochondriale. Ce mode d'action distinct de celui des traitements existants pour le diabète de type 2 fait de l'Iméglimine un candidat de choix en monothérapie et en complément d'autres traitements tels que la metformine ou la sitagliptine.

### **À propos du PXL770**

Le PXL770 active directement la protéine kinase AMP (adenosine monophosphate-activated protein kinase ou AMPK), une enzyme agissant comme un senseur et un régulateur de l'énergie, pour maintenir l'homéostasie de la cellule, jouant donc un rôle important dans le traitement du diabète de type 2. En plus de ses propriétés antidiabétiques, le PXL770 a le potentiel de traiter les désordres lipidiques en lien avec le diabète, désordres présents chez une vaste majorité de patients diabétiques et qui favorisent l'apparition d'accidents cardiovasculaires parmi ces patients.

### **À propos de Poxel**

Poxel s'appuie sur son expertise du développement dans le métabolisme pour développer et valoriser un portefeuille de produits véritablement, concentré actuellement sur le diabète de type 2. Nous avons terminé le développement de phase 2 aux États-Unis et en Europe de notre produit le plus avancé, l'Iméglimine, premier d'une nouvelle classe thérapeutique ciblant le dysfonctionnement mitochondrial, et qui est entré en développement clinique de phase 2b chez des patients japonais. Nous poursuivons le développement de notre 2ème programme, le PXL770, un activateur direct de l'AMPK. Nous entendons générer de la croissance grâce à des partenariats stratégiques et le développement de notre portefeuille.

### **Contacts**

#### **Poxel SA**

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

#### **Relations Investisseurs / Média - Europe/US**

MacDougall Biomedical Communications  
Gretchen Schweitzer ou Stephanie May  
smay@macbiocom.com  
+ 49 89 2424 3494 ou + 49 175 571 1562

#### **Relations Investisseurs / Média - France**

NewCap  
Florent Alba / Nicolas Merigeau  
poxel@newcap.fr  
+ 33 1 44 71 98 55