



Communiqué de presse

Poxel annonce ses résultats annuels 2018 et dresse un bilan de ses activités

- **Mise en œuvre du partenariat stratégique pour l'Imeglimine avec Roivant Sciences, avec des paiements liés à l'atteinte d'objectifs de développement réglementaires et de ventes, pouvant atteindre 600 millions de dollars, et des redevances sur le chiffre d'affaires**
- **Investissement de Roivant au capital de Poxel à hauteur de 15 millions de dollars (environ 12 millions d'euros) par souscription d'actions ordinaires nouvelles à un cours de 8,5 euros par action**
- **Programme de Phase III TIMES de l'Imeglimine mené au Japon en partenariat avec Sumitomo Dainippon Pharma conforme aux prévisions, les premiers résultats sont attendus au début du 2^{ème} trimestre 2019**
- **Extension du portefeuille de produits ciblant les maladies métaboliques par l'acquisition auprès de DeuteRx LLC du PXL065 (DRX-065), un nouveau candidat médicament au stade clinique pour la NASH, ainsi que d'autres programmes**
- **Poursuite du développement clinique de PXL770 et PXL065 pour le traitement de la NASH**

Poxel tiendra aujourd'hui une conférence téléphonique à 18h30, heure de Paris, à l'intention des investisseurs et analystes afin de présenter ses résultats annuels 2018. Pour y participer, veuillez composer le 01 70 71 01 59 suivi du code 25995416#. Une réécoute sera disponible pendant 90 jours en composant le 01 72 72 74 02 suivi du code 418836702#.

Lyon, France, le 21 mars 2019 – 17h45 (CET) – [POXEL SA](#) (Euronext – POXEL – FR0012432516), société biopharmaceutique spécialisée dans le développement de traitements innovants des maladies métaboliques, dont le diabète de type 2 et la stéatohépatite non alcoolique (NASH), publie aujourd'hui ses résultats de l'exercice clos au 31 décembre 2018 et présente un bilan de ses activités.

« Nous avons réalisé des progrès considérables dans le développement de la Société en 2018, avec notamment : la signature d'un accord avec Roivant Sciences pour l'Imeglimine aux États-Unis, en Europe et dans les autres pays du monde non couverts par l'accord avec Sumitomo Dainippon Pharma, la finalisation du recrutement pour les trois études de phase III TIMES, avec plus de 1 100 patients recrutés au Japon, la poursuite du développement du PXL770 pour le traitement de la NASH et l'acquisition du PXL065, un deuxième programme en développement clinique pour le traitement de la NASH » explique Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel.

« Cette année sera particulièrement importante pour Poxel, avec plusieurs étapes significatives qui représentent chacune un potentiel de création de valeur considérable. Pour l'Imeglimine, les principales étapes concernent l'annonce des résultats du programme de phase III, à commencer par les résultats de TIMES 1 que nous prévoyons de publier au début du deuxième trimestre 2019, suivis de ceux des études TIMES 2 et TIMES 3, qui seront annoncés au cours de l'année 2019. Parallèlement à l'avancement du programme de phase III TIMES, nous avons travaillé en étroite collaboration avec notre partenaire Sumitomo Dainippon Pharma à la préparation de la soumission du dossier d'enregistrement de l'Imeglimine au Japon, pour le traitement du diabète de type 2. Cette étape clé est attendue en 2020, pour un lancement du produit prévu en 2021, » poursuit Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel.



« Concernant nos deux programmes cliniques pour le traitement de la NASH, les principales étapes seront le lancement d'un programme de phase IIa pour le PXL770, qui comprendra une étude permettant l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du produit, ainsi qu'une étude distincte évaluant son profil pharmacocinétique et pharmacodynamique. Les premiers résultats devraient être publiés cette année » précise Thomas Kuhn. « Quant au PXL065, nous prévoyons de lancer un programme pivot de phase II dans le traitement de la NASH au 4^{ème} trimestre 2019 ou début 2020, à la suite de l'étude de phase I dont les résultats sont attendus entre le milieu d'année et le 3^{ème} trimestre 2019. »

Faits marquants pour Poxel en 2018

L'Imeglimine

L'Imeglimine est le premier candidat médicament administré par voie orale à agir simultanément sur les trois organes clés impliqués dans le diabète : le pancréas, le foie et les muscles. Suite au succès des phases I et II de développement clinique chez plus de 1 200 patients aux États-Unis, en Europe et au Japon, l'Imeglimine est actuellement en étude de phase III au Japon. Plusieurs étapes importantes ont été franchies en 2018, dont les principales sont détaillées ci-après.

Signature d'un accord de partenariat stratégique pour l'Imeglimine aux États-Unis, en Europe et dans d'autres pays du monde

- L'accord stratégique conclu avec Roivant porte sur le développement et la commercialisation de l'Imeglimine aux États-Unis, en Europe et dans d'autres pays du monde non couverts par l'accord de partenariat entre Poxel et Sumitomo Dainippon Pharma.
- Parmi les actions menées en 2018 avec Metavant, une filiale de Roivant, en préparation du programme de phase III, figurent l'étude en cours menée auprès de patients diabétiques de type 2 présentant une insuffisance rénale chronique modérée à sévère, ainsi que la fabrication des unités de traitements pour la phase III.
- Metavant a pour objectif de lancer le programme de phase III en 2019.

Avancement du programme de phase III TIMES

- Plus de 1 100 patients ont été recrutés dans trois études pivotales évaluant l'efficacité et l'innocuité de l'Imeglimine dans le cadre du programme de phase III TIMES (*Trials of IMeglimin for Efficacy and Safety*) mené au Japon.
- L'annonce des résultats du programme de phase III TIMES est attendue en 2019, en commençant par les premiers résultats de l'étude TIMES 1, prévus au début du deuxième trimestre. Les premiers résultats de l'étude TIMES 3, après 16 semaines de traitement, randomisée, en double aveugle versus placebo, sont prévus à mi-année, et les résultats de l'étude TIMES 2 ainsi que les résultats complets de l'étude TIMES 3 sont prévus au quatrième trimestre 2019.
- L'étude multicentrique, randomisée, en double aveugle versus placebo, TIMES 1 a pour but d'évaluer l'Imeglimine en monothérapie chez plus de 200 patients japonais atteints de diabète de type 2. L'étude en ouvert TIMES 2 vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'Imeglimine en monothérapie ou en association avec des médicaments antidiabétiques existants, chez environ 700 patients japonais atteints d'un diabète de type 2. L'étude randomisée, en double aveugle versus placebo, et avec une période d'extension en ouvert, TIMES 3, vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'Imeglimine en association avec l'insuline chez plus de 200 patients japonais atteints d'un diabète de type 2 associé à un contrôle glycémique insuffisant par insuline.

Données présentées lors des 78^{ème} sessions scientifiques de l'American Diabetes Association

- Des données démontrant l'effet protecteur de l'Imeglimine sur les cellules bêta du pancréas ont été présentées lors des 78^{ème} sessions scientifiques de l'American Diabetes Association. Ces



données montrent que l'Imeglimine protège et préserve les cellules bêta humaines de la mort cellulaire induite par la toxicité du glucose et du fructose, en inhibant l'ouverture du Pore de Transition de Perméabilité mitochondrial (mPTP). Ces données soulignent le potentiel de l'Imeglimine de retarder l'apparition et la progression du diabète de type 2, en préservant la masse des cellules bêta.

PXL770

PXL770 est un activateur direct de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK), premier de sa catégorie. L'AMPK joue un rôle essentiel en tant que régulateur principal de l'énergie cellulaire, et son activité offre l'opportunité de cibler une large gamme d'indications thérapeutiques dans les maladies métaboliques chroniques, notamment les maladies hépatiques telles que la NASH.

- Les données de preuve de concept précliniques, présentées à l'occasion du Global NASH Congress 2018, ont mis en évidence la nouvelle approche du PXL770 dans le traitement des stéatoses hépatiques non alcooliques (NAFLD), en améliorant les principaux symptômes de la maladie. Le PXL770 était associé à une réduction significative de la stéatose hépatique et du score NAS après 8 semaines de traitement, comparé aux témoins, ainsi qu'à une réduction significative de l'expression d'un panel de gènes clés associés à la fibrose.
- Les données présentées lors du congrès de l'AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*) en novembre 2018 ont mis en évidence un effet bénéfique du PXL770 à la fois sur le tissu adipeux et sur le foie, par activation directe de l'AMPK dans un modèle animal DIO-NASH.
- Les données du programme clinique de phase I, présentées lors du congrès scientifique *AMPK - From Mechanisms to New Therapies* - en octobre 2018, ont montré que le PXL770 avait un profil pharmacocinétique, de tolérance et d'innocuité favorable, ainsi qu'un profil de sécurité cardiaque favorable dans des modèles animaux.
- Le programme de phase IIa du PXL770 devrait démarrer au premier trimestre 2019. L'étude d'efficacité et de tolérance de phase IIa de 12 semaines mesurera l'évolution de la masse grasse dans le foie, basée sur l'évaluation par IRM de la fraction lipidique par densité de proton (MRI-PDFF). Elle évaluera aussi les effets du PXL770 sur des voies métaboliques clés impliquées dans la physiopathologie de la NASH, ainsi que la sécurité et d'autres paramètres métaboliques et non métaboliques chez environ 100 patients susceptibles d'être atteints de la NASH.
- Le programme de phase IIa comportera aussi une étude pharmacocinétique et pharmacodynamique distincte qui devrait démarrer au cours du deuxième trimestre 2019.

PXL065 (DRX-065)

PXL065 (R-pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium) est un inhibiteur du transporteur mitochondrial du pyruvate (MPC). PXL065 est le stéréoisomère R (isomère unique) de la pioglitazone.

- Le 30 août 2018, Poxel a acquis auprès de DeuteRx la propriété exclusive mondiale du PXL065, un candidat médicament en développement clinique pour le traitement de la NASH, ainsi que d'autres programmes, dont des candidats médicaments deutérés pour le traitement des maladies métaboliques rares et de spécialité.
- Poxel a versé à DeuteRx un paiement initial composé de 6,8 millions d'euros (8 millions de dollars US), et de 1,29 million d'actions ordinaires nouvelles de Poxel, représentant 4,99 % du capital de Poxel. DeuteRx pourra également recevoir des paiements d'étape liés à l'atteinte d'objectifs de développement, réglementaire et de ventes, et des redevances sur les ventes nettes.



- Les données présentées lors du congrès de l'AASLD en novembre 2018 suggèrent que le PXL065 pourrait avoir la même efficacité sur la NASH que la pioglitazone, mais avec des effets secondaires indésirables réduits.
- Le 26 novembre 2018, Poxel a lancé la seconde partie de l'étude de phase Ia du PXL065, au cours de laquelle 6 sujets sains ont été recrutés dans chaque groupe, et dont l'objectif principal est d'évaluer l'innocuité et la tolérance, et l'objectif secondaire d'évaluer la relation effet-dose.
- A la suite de la phase I, qui comprend une étude à doses multiples croissantes, Poxel prévoit d'initier un programme pivotale de phase II pour le traitement de la NASH 4^{ème} trimestre 2019 ou début 2020.

Développement de l'entreprise

- En septembre 2018, Poxel a nommé le Docteur Takashi Kaneko au poste de Vice-Président Médical et Président de Poxel Japan K.K. La Société a également ouvert une filiale japonaise à Tokyo.

Résultats IFRS de l'exercice 2018

Poxel a réalisé un chiffre d'affaires de 74,6 millions d'euros au cours des douze mois de l'exercice clos au 31 décembre 2018, contre 5,3 millions d'euros pour la même période en 2017.

Le chiffre d'affaires de 2018 comprend une partie du versement initial de 36 millions d'euros reçu de Sumitomo Dainippon Pharma dans le cadre du partenariat stratégique annoncé le 30 octobre 2017, et le versement initial de 35 millions de dollars (28 millions d'euros) reçu de Roivant Science au titre du partenariat stratégique annoncé le 12 février 2018, net de la contribution ferme de 25 millions de dollars (20,5 millions d'euros) de Poxel dans le cadre de cet accord. Le chiffre d'affaires reflète également la refacturation à Sumitomo Dainippon Pharma des coûts de développement de la phase III pour l'Imeglimine au Japon au cours de l'exercice 2018. Le paiement initial reçu de Sumitomo Dainippon Pharma et la refacturation des coûts de la phase III du programme *Trials of IMeglimin for Efficacy and Safety* (TIMES) sont comptabilisés selon l'avancement des coûts engagés dans ce programme.

Compte de résultat

Poxel consacre l'essentiel de ses ressources financières à ses activités de recherche et développement (R&D), qui ont mobilisé au total 54,5 millions d'euros en 2018, contre 21 millions d'euros en 2017. Les dépenses de R&D de 2018 reflètent principalement les coûts de l'étude clinique de phase III du programme TIMES de l'Imeglimine, dont l'essentiel a été refacturé à Sumitomo Dainippon Pharma. Dans une moindre mesure, ces dépenses représentent également les coûts engagés par la Société dans le cadre des deux programmes cliniques du PXL770 et du PXL065 pour le traitement de la NASH. La hausse de 160 % des dépenses de R&D enregistrée en 2018 par rapport à l'année précédente s'explique principalement par le programme de phase III TIMES, qui a démarré fin décembre 2017.

Les frais de R&D sont nets du crédit d'impôt recherche (CIR), qui représente un produit de 3,6 millions d'euros en 2018, contre 3,1 millions d'euros en 2017.

Les frais généraux et administratifs s'élèvent à 7,5 millions d'euros en 2018, contre 6,2 millions d'euros en 2017.

Le résultat financier est positif et s'élève à 1,1 million d'euros en 2018, en comparaison avec une perte de 0,4 million d'euros en 2017. Le résultat financier de 2018 se compose de produits de placements et de gains de change.

Le résultat net de l'exercice clos au 31 décembre 2018 représente un bénéfice net de 13,5 millions d'euros, contre une perte nette de 22,3 millions d'euros en 2017.



Compte de résultat simplifié (en milliers d'euros)

	31/12/2018	31/12/2017
Chiffre d'affaires	74 605	5 290
Frais de recherche et de développement nets*	(54 540)	(20 973)
Frais généraux et administratifs	(7 527)	(6 219)
Résultat opérationnel	12 538	(21 902)
Résultat financier	1 064	(396)
Impôt sur le résultat	(77)	
Résultat net	13 525	(22 298)

* Nets du crédit d'impôt recherche

Les procédures d'audit ont été réalisées et l'émission du rapport des commissaires aux comptes est en cours

Trésorerie

Au 31 décembre 2018, la trésorerie et les équivalents de trésorerie s'élevaient à 66,7 millions d'euros (76,4 millions de dollars), contre 53,4 millions d'euros (64,1 millions de dollars) au 31 décembre 2017.

Ce montant comprend le versement initial et l'investissement de Roivant Sciences reçus en février 2018 pour un montant total de 50 millions de dollars, ainsi que l'acquisition des candidats médicaments deutérés de DeuteRx pour un paiement initial de 8 millions de dollars.

Prochain communiqué financier : Trésorerie et chiffre d'affaires du 1^{er} trimestre 2019, le 8 avril 2019

À propos de l'Imeglimine

Premier représentant d'une nouvelle classe chimique d'agents oraux, les Glimines, définies ainsi par l'Organisation Mondiale de la Santé, l'Imeglimine agit sur les trois principaux organes cibles impliqués dans l'homéostasie du glucose : le foie, les muscles et le pancréas. L'Imeglimine a un mécanisme d'action unique qui cible la bioénergétique mitochondriale. Il en découle un effet bénéfique potentiel sur la glycémie, ainsi que sur la prévention potentielle des dysfonctions endothéliale et diastolique, ce qui lui confère un effet protecteur contre les complications micro et macro vasculaires induites par le diabète. Les effets protecteurs potentiels de l'Imeglimine sur la survie et sur la fonction des cellules bêta, sont susceptibles de ralentir la progression de la maladie. Ce mécanisme d'action distinct de celui des traitements existants pour le diabète de type 2, fait de l'Imeglimine un candidat de choix en monothérapie et en complément d'autres traitements hypoglycémifiants.

À propos du PXL770

Le PXL770 est un activateur direct, premier de sa classe, de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK). L'AMPK a un rôle de régulateur métabolique ayant une fonction clé sur le métabolisme des lipides, l'homéostasie du glucose et l'inflammation. De par ce rôle clé, cibler l'AMPK offre l'opportunité de poursuivre un large éventail d'indications pour traiter les maladies métaboliques chroniques, y compris les maladies affectant le foie, comme la stéato-hépatite non alcoolique (NASH)¹.

À propos du PXL065

Le PXL065, anciennement le DRX-065, est le stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium. La pioglitazone est un médicament qui a fait l'objet des études les plus avancées pour le traitement de la NASH et a permis la « résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose » dans un essai de phase IV¹. 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 biopsie². Toutefois, l'emploi de la pioglitazone a été restreint dans la NASH en raison des effets secondaires des 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) qui s'interconvertissent *in vivo*. Par substitution au deutérium, DeuteRx est parvenu à stabiliser chaque stéréoisomère et à définir leurs propriétés pharmacologiques diamétralement opposées. Des études *in vitro* ont montré que le PXL065 est un inhibiteur ciblant le MPC. Des modèles précliniques ont mis en évidence l'action anti-inflammatoire du PXL065 et son efficacité dans la NASH 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 s'appuie sur son expertise de développement dans le métabolisme pour poursuivre le développement clinique de son portefeuille de candidats médicaments concentré sur le traitement des désordres du métabolisme, dont le diabète de type 2 et la stéatohépatite non alcoolique (NASH). Nous avons mené à terme avec succès aux États-Unis, dans l'UE et au Japon, la phase II de développement de l'Imeglimine, notre produit phare, premier d'une nouvelle classe de médicaments, qui cible le dysfonctionnement mitochondrial. En partenariat avec Sumitomo Dainippon Pharma, nous réalisons actuellement au Japon le programme de phase III TIMES dans le traitement du diabète de type 2. Notre partenaire Roivant Sciences 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 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. Poxel entend poursuivre son développement par une politique proactive de partenariats stratégiques et de développement de son portefeuille de candidats médicaments.
(Euronext : POXEL, www.poxelpharma.com)



Sources :

¹Smith B. K et al., (2016) Am J Physiol Endocrinol Metab 311, E730 – E740

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

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

Contacts :

Poxel

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

Relations Investisseurs / Média - France

NewCap
Alexia Faure / Nicolas Merigeau
poxel@newcap.eu
+33 1 44 71 94 94

Relations Investisseurs / Média - Europe/US

Trophic Communications
Gretchen Schweitzer / Stephanie May
may@trophic.eu
+49 89 238 877 34 ou +49 171 185 56 82