



Communiqué de presse

## **Poxel présente des données prometteuses sur le PXL770 et le PXL065 dans le traitement de la NASH au congrès de l'AASLD**

- **L'effet bénéfique de PXL770 a été démontré dans les tissus adipeux et le foie par l'activation directe de l'AMPK dans un modèle murin DIO-NASH**
- **Des données sur le PXL065 suggèrent un potentiel d'efficacité similaire à celui de la pioglitazone pour le traitement de la NASH avec un profil d'effets secondaires amélioré**

**Lyon, France, le 12 novembre 2018** – 8h00 (CEST) – [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 avoir présenté des posters portant sur des données prometteuses du PXL770 et du PXL065 (anciennement DRX-065, acquis auprès de DeuteRx LLC) pour le traitement de la NASH lors du congrès de l'AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*), qui s'est tenu les 10 et 11 novembre 2018 à San Francisco en Californie.

Le premier poster présente l'effet bénéfique de PXL770 par activation directe de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK) dans un modèle murin de NASH provoqué par l'alimentation (DIO-NASH) sur les deux processus clé impliqués dans la physiopathologie de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) : la lipolyse du tissu adipeux (TA) et la lipogenèse *de novo* dans le foie. La NAFLD se caractérise par une accumulation de lipides dans le foie résultant principalement de la lipolyse du TA (70 %), et dans une moindre mesure de la lipogenèse *de novo* (20 %), soulignant ainsi le rôle majeur du TA dans le développement de la NAFLD.

*« L'AMPK est une cible clé agissant sur la stéatose, l'inflammation et la fibrogenèse hépatique, »* déclare Sophie Bozec, PhD, Vice-Président Senior, Recherche & Développement en Pharmacologie chez Poxel. *« Grâce aux résultats précliniques positifs concernant son mode d'action et son efficacité dans un modèle DIO-NASH, nous pensons que le PXL770 bénéficie d'un positionnement unique pour traiter les causes fondamentales sous-jacentes de la NASH telles que l'inflammation et la fibrose au niveau du foie, liées à une accumulation anormale de lipides dans le foie provenant du tissu adipeux ou résultant d'une synthèse endogène dans le foie. »*

Le second poster présente les résultats de phase I de PXL065 qui démontre son innocuité et sa bonne tolérance, sans événement indésirable. La modélisation des résultats pharmacocinétiques (PK) obtenus prévoit que l'efficacité d'une dose de 15 mg de PXL065, un stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium, devrait être similaire à celle de la molécule mère, la pioglitazone (Actos®\*), avec une réduction des effets secondaires, grâce notamment à une prise de poids et une rétention hydrique limitées.

*« L'efficacité thérapeutique de la pioglitazone dans la NASH a été démontrée, même chez des patients atteints de fibrose avancée. Cependant, ses effets secondaires liés au récepteur PPARγ, tels que la prise de poids, les fractures osseuses et la rétention d'eau, ont limité son potentiel thérapeutique et son utilisation, »* explique le Dr. Pascale Fouqueray, PhD, Vice-Président Exécutif, Directrice du Développement Précoce et Médecine Translationnelle chez Poxel. *« Le PXL065 pourrait potentiellement préserver les bénéfices pharmacologiques de la pioglitazone requis pour le traitement de la NASH, tels qu'une réduction de la stéatose, de l'inflammation, du ballonnement des hépatocytes, et de la fibrose dans le foie, tout en réduisant l'effet agoniste PPARγ et ses effets secondaires associés, »*



*qui semblent être liés au stéréoisomère S de la pioglitazone. »*

*« Nous nous réjouissons d'initier des études de preuve de concept pour le PXL770 et le PXL065 en 2019, » commente Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel. « L'acquisition récente du candidat médicament de DeuteRx, le PXL065, nous permet d'élargir rapidement notre présence dans la NASH, et nous sommes une des rares sociétés de biotechnologie à mener deux programmes cliniques dans ce domaine thérapeutique. Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents qui conduisent au développement et à la progression de la NAFLD et de la NASH sont très complexes, et soutiennent la nécessité de développer des traitements innovants agissant sur différentes cibles. Nos deux programmes administrés en monothérapie, de manière combinée, ou en association avec d'autres agents, pourraient offrir un traitement efficace de cette pathologie. »*

### **Résultats de PXL770**

Le premier poster démontre l'effet bénéfique du PXL770 sur le foie, et le métabolisme du TA dans un modèle murin DIO-NASH. Après 41 semaines, seules les souris DIO-NASH avec une stéatose (score  $\geq 2$ ) et une fibrose (stade  $\geq 1$ ) confirmées par biopsie ont été incluses. Elles ont ensuite reçu par voie orale (n=12) l'excipient (groupe témoin) ou le PXL770 à la dose de 35 ou 75 mg/kg deux fois par jour pendant huit semaines.

Le modèle murin DIO-NASH a montré que, comparées aux souris recevant une alimentation normale, les souris DIO-NASH présentent des caractéristiques de la NASH, telles que la stéatose hépatique (score d'activité de la NAFLD, NAS=7), la fibrose du foie (score=2), des taux accrus de triglycérides hépatiques (x26), et une inflammation. Dans ce modèle, les deux doses de PXL770 étaient associées à une augmentation de l'activité AMPK dans le foie (P-AMPK/AMPK, +128 % ;  $p < 0,05$ , +143 %,  $p < 0,001$ ) et à une amélioration de la santé du foie. En comparaison avec le groupe témoin, les deux doses de PXL770 étaient associées à une réduction du poids du foie (-23 %,  $p < 0,01$  ; -33 %,  $p < 0,01$ ). PXL770 a réduit le score NAS (-32 % ; -44 %  $p < 0,01$ ) et la stéatose, cet effet étant par ailleurs confirmé par une réduction de la teneur en triglycérides dans le foie (-36 % ; -42 %,  $p < 0,01$ ), de l'inflammation et du ballonnement des hépatocytes. Le bénéfice du PXL770 sur la fibrose a été mis en évidence par la forte régulation négative de l'expression des gènes responsables de la fibrogenèse (par ex. taux de collagène de type I : -65 % ; -68 %,  $p < 0,01$ ), et par l'activation des cellules stellaires hépatiques (coloration alpha-SMA positive : -34% ; -39 %,  $p < 0,01$ ).

Parallèlement à son effet bénéfique sur le foie, le PXL770 améliore également le métabolisme du TA. Le PXL770 a activé l'AMPK (P-AMPK/AMPK, +130 % ns ; +152 %,  $p < 0,01$ ) au niveau du TA viscéral, et aux deux doses, et réduit la masse du coussin adipeux (-25 % ; -37 %,  $p < 0,01$ ). Le PXL770 a réduit l'activité de la lipase sensible aux hormones (P-HSLser565 +416 % ; +425 %,  $p < 0,01$ ), cet effet étant corroboré par la baisse des taux plasmatiques d'acides gras libres (-37 % ; -38 %,  $p < 0,01$ ). Le PXL770 a réduit l'inflammation du TA, limitant ainsi l'expression du gène MCP-1 (-55 %  $p < 0,05$  à 75 mg/kg), et il a augmenté la biogenèse mitochondriale dans le TA, augmentant ainsi l'expression de la protéine PGC1- $\alpha$  (+321 % ; +409 %,  $p < 0,01$ ).

Sur la base de ces observations et d'autres observations précliniques, le PXL770 semble être un candidat médicament prometteur pour le traitement de la NASH.

### **Résultats de PXL065**

Le second poster sur le PXL065 présente une étude ouverte de phase I, évaluant la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique (PK) d'une dose unique de PXL065, en comparaison avec Actos®, chez des sujets en bonne santé. Douze volontaires sains ont reçu une dose orale unique de 45 mg d'Actos ou de 22,5 mg de PXL065. Les sujets sont restés à l'hôpital pendant 36 heures après la prise du médicament, et ont ensuite été revus en consultation externe aux Jours 4 et 7 pour des évaluations de suivi. Sur la base de ces résultats, un modèle PK a été généré pour prédire la dose de PXL065 qui produira la même exposition à la R-pioglitazone que la dose de 45 mg d'Actos, ainsi que le nombre de jours de prise du médicament nécessaire pour atteindre cet équilibre. Par ailleurs, l'exposition à des métabolites agonistes de PPAR $\gamma$  a été comparée avec des doses équivalentes de PXL065 et d'Actos.



L'étude de phase I a indiqué que PXL065 présente un profil de sécurité et de tolérance favorable. Aucun événement indésirable n'a été signalé. Après la prise d'une dose unique de PXL065, l'exposition relative à la R-pioglitazone a été multipliée par plus de 3 en comparaison à Actos. L'exposition totale aux métabolites agonistes de PPAR $\gamma$ , M-III et M-IV, a diminué de 50 % par rapport à Actos.

D'après la modélisation, une dose de 15 mg de PXL065 devrait fournir la même exposition à la R-pioglitazone qu'une dose de 45 mg d'Actos. Les résultats PK et les simulations chez l'homme, associées aux études animales précliniques, suggèrent que le PXL065 pourrait potentiellement avoir la même efficacité sur la NASH que la pioglitazone, mais avec moins d'effets secondaires indésirables liés au récepteur PPAR $\gamma$ , tels que la prise de poids et la rétention hydrique.

Les posters intitulés « *PXL770, a New Direct AMP Kinase Activator, Acting on the Adipose Tissue and the Liver, Demonstrates Promising Effects for Treatment of Non-Alcoholic Steatohepatitis* » (Effets prometteurs de PXL770, un nouvel activateur direct de l'AMP Kinase agissant sur le tissu adipeux et le foie, pour le traitement de la stéatohépatite non alcoolique) et « *Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of PXL065, the Stabilized, R-Stereoisomer of Pioglitazone: A Mitochondrial Function Modulator for Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) without the PPAR $\gamma$  Agonism and Related Side Effects* » (Sécurité, tolérance et pharmacocinétique de PXL065, le stéréoisomère R de la pioglitazone : un modulateur des fonctions mitochondriales pour la stéatohépatite non alcoolique (NASH) sans effet agoniste PPAR $\gamma$  et ses effets secondaires associés) peuvent être consultés sur le site web de la Société sous « Posters », ou en cliquant sur le lien suivant :

[http://www.poxelpharma.com/en\\_us/product-pipeline/posters](http://www.poxelpharma.com/en_us/product-pipeline/posters).

#### **À propos de la NASH**

La stéato-hépatite 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 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)<sup>1</sup>.

#### **À propos du PXL065 (anciennement le DRX-065)**

Le PXL065 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 IV<sup>2</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) dans les protocoles de traitement des cas de NASH avérés par biopsie<sup>3</sup>. Toutefois, l'emploi de la pioglitazone a été restreint dans la NASH en raison des effets secondaires des PPAR $\gamma$ , dont la prise de poids, les fractures et la rétention hydrique.

La pioglitazone est un mélange, en proportions égales, de deux molécules miroirs (stéréoisomères) qui s'interconvertissent *in vivo*. En utilisant une 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 stage 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](http://www.poxelpharma.com))



\*Actos is a registered trademark of Takeda Chemical Industries, Ltd.

<sup>1</sup>Sources : Smith B. K et al., (2016) Am J Physiol Endocrinol Metab 311, E730 – E740

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

<sup>3</sup>J 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](mailto:jonae.barnes@poxelpharma.com)  
+1 617 818 2985

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

NewCap  
Alexia Faure / Nicolas Merigeau  
[poxel@newcap.eu](mailto:poxel@newcap.eu)  
+33 1 44 71 94 94

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

Trophic Communications  
Gretchen Schweitzer / Stephanie May  
[may@trophic.eu](mailto:may@trophic.eu)  
+49 89 238 877 34 ou +49 171 185 56 82