

Poxel annonce le lancement d'une étude de Phase II (DESTINY 1) pour le PXL065 chez des patients atteints de NASH confirmée par biopsie

- Cette étude de Phase II sera réalisée chez environ 120 patients atteints de NASH non cirrhotique confirmée par biopsie, avec pour objectif d'identifier la ou les doses optimales pour l'étude d'enregistrement de Phase III
- Dans le cadre d'un plan de développement simplifié, qui, compte tenu des connaissances existantes sur la pioglitazone, y compris dans le traitement de la NASH, ne comprendra qu'une seule étude de Phase II et utilisera la voie réglementaire 505(b)(2), le PXL065 offre l'opportunité d'un programme de développement efficace et moins risqué
- Le critère d'évaluation principal de l'étude DESTINY 1 sera l'évolution de la masse grasse dans le foie évaluée par résonance magnétique (FGDP-IRM)
- Le PXL065 est une nouvelle entité chimique dérivée de la pioglitazone ayant démontré, dans les études précliniques, conserver son efficacité dans la NASH sans déclencher les effets secondaires liés à l'activation des récepteurs gamma activés par les proliférateurs des peroxyosomes (PPAR- γ)

LYON, France, le 2 septembre 2020 – 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), annonce aujourd'hui le lancement de l'étude DESTINY 1 (Deuterium-stabilized R-pioglitazone (PXL065) Efficacy and Safety Trial In NASH), essai clinique de Phase II qui évalue le PXL065 dans le traitement de la NASH. Le PXL065 est le stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisé par substitution au deutérium, molécule innovante brevetée.

DESTINY 1 est une étude de Phase II de détermination de la dose, randomisée, en double aveugle, avec contrôle placebo et en groupes parallèles, d'une durée de 36 semaines, qui évaluera, sur plusieurs sites cliniques aux États-Unis, l'efficacité et la sécurité du PXL065 chez environ 120 patients atteints de NASH non cirrhotique confirmée par biopsie. Le critère d'évaluation principal de l'étude sera l'évolution de la masse grasse dans le foie, évaluée par résonance magnétique (FGDP-IRM)

permettant de mesurer la fraction de graisse en densité de proton. L'étude évaluera également les effets du PXL065 sur l'histologie hépatique, ainsi que sur d'autres biomarqueurs métaboliques et non métaboliques. Les résultats de l'étude de Phase II sont attendus au premier semestre 2022.

« L'étude Destiny 1 a été conçue en tenant compte des résultats obtenus avec le PXL065 et des nombreuses données cliniques disponibles pour la pioglitazone dans le traitement de la NASH. Dans le cadre d'un plan de développement simplifié, cette étude de Phase II a pour objectif d'évaluer le profil d'efficacité et de sécurité du PXL065 afin d'identifier la ou les doses optimales qui seront évaluées dans l'étude d'enregistrement de Phase III », déclare le Dr. Pascale Fouqueray, PhD, Vice-Président Exécutif, Développement Clinique et Affaires Réglementaires de Poxel. « Des doses allant de 7,5 à 22,5 mg ont été sélectionnées car susceptibles d'avoir un profil thérapeutique supérieur à celui d'Actos^{®1} (pioglitazone) à la dose de 45 mg ».

« En tant qu'hépatologue, j'ai participé à une étude clinique de Phase II précoce avec la pioglitazone chez des patients atteints de NASH confirmée par biopsie. Bien que la pioglitazone soit à ce jour le traitement le plus efficace pour la résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose, elle n'est prescrite que par un faible pourcentage de médecins, environ 14%², principalement en raison de la prise de poids associée à son utilisation chez ces patients », explique le Dr. Stephen A. Harrison, Directeur du réseau Summit Clinical Research regroupant les sites d'études sur la NASH, et investigateur principal de l'étude DESTINY 1. « Étant donné les données actuelles sur l'efficacité et la sécurité de la pioglitazone dans la NASH, ainsi que ses bénéfices cardiovasculaires associés aux résultats précliniques et cliniques encourageants du PXL065 à ce jour, je pense que le PXL065 pourrait produire des résultats convaincants chez les patients atteints de NASH non cirrhotique confirmée par biopsie ».

« La pioglitazone, et plus généralement la classe des thiazolidinediones (TZD), ont des actions à la fois génomiques (PPAR) et non génomiques. Il a été démontré que le PXL065, le stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium, reproduit sélectivement les effets non liés au récepteur PPAR γ de la pioglitazone, dont l'inhibition du transporteur mitochondrial du pyruvate, susceptible d'améliorer des aspects essentiels de la physiopathologie de la NASH, tels que la stéatose, l'inflammation et la fibrose. Les résultats précliniques indiquent que le PXL065 pourrait avoir une efficacité similaire à celle de la pioglitazone dans le traitement de la NASH, mais avec un profil d'effets secondaires amélioré en ce qui concerne la prise de poids et l'œdème comparé à la pioglitazone, à d'autres TZD, et aux composés ayant une activité PPAR γ », poursuit le Dr. David E. Moller, Vice-Président Exécutif et Directeur Scientifique de Poxel.

¹ Actos[®] est le nom commercial de la pioglitazone et une marque déposée par Takeda Chemical Industries, Ltd.

² Therap Adv Gastroenterol. 2016, 9(1), 4-12.

Plan de l'étude DESTINY 1 pour le PXL065

Sur la base des résultats obtenus à ce jour et des retours de la FDA (*Food and Drug Administration*) aux États-Unis, l'étude unique de Phase II d'une durée de 36 semaines, menée chez environ 120 patients atteints de NASH non cirrhotique confirmée par biopsie, évaluera trois doses du PXL065 (7,5, 15 et 22,5 mg) comparées au placebo. Le critère d'évaluation principal de cette étude sera l'évolution de la masse grasse dans le foie mesurée à 36 semaines par résonance magnétique (FGDP-IRM). Cette étude de Phase II évaluera également l'efficacité de PXL065 en fonction de critères histologiques nécessitant une biopsie du foie, de tests non invasifs, et de la variation de poids corporel. Le but de cette étude est d'identifier la ou les doses optimales du PXL065 à utiliser dans l'étude d'enregistrement de Phase III pour le traitement de patients atteints de NASH non cirrhotique confirmée par biopsie.

Voie réglementaire 505(b)(2)

Poxel poursuit le développement du PXL065 en utilisant la voie réglementaire 505(b)(2), qui fait en partie référence aux informations réglementaires et à la littérature publiée sur Actos® (pioglitazone). La procédure d'enregistrement d'un nouveau médicament utilisant la voie réglementaire 505(b)(2) contient à la fois les rapports complets sur la sécurité et l'efficacité du candidat médicament, mais peut inclure également certaines informations issues d'études réalisées par ou pour des tiers, autres que le dépositaire du dossier, notamment sur la sécurité et l'efficacité du principe actif (pioglitazone). Le recours à cette voie réglementaire peut permettre un programme de développement moins coûteux, moins risqué et plus rapide qu'un processus de développement classique 505(b)(1).

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 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 la NASH, et dont l'efficacité pour « résoudre la NASH sans aggraver la fibrose » a été démontrée dans une étude de Phase IV³. 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)⁴. 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) se convertissant l'une en l'autre *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 sur des modèles animaux précliniques ont mis en évidence un effet anti-inflammatoire et une activité sur la NASH associée 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 (JNDA) 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. 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) est actuellement en phase IIa de preuve de

³ Cusi, et al., Ann Intern Med. 2016, 165(5), 305-315).

⁴ J Hepatol. 2016, 64(6),1388-402 ; Hepatology 2018, 67, 328-357.



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) avance dans son développement clinique vers le lancement d'un programme de phase II 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 la pandémie de COVID-19 déclarée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) le 12 mars 2020, la Société évalue régulièrement l'impact de l'épidémie sur ses activités.

Sur la base de cette évaluation, et à la date de ce communiqué de presse, la Société a identifié un impact significatif de la pandémie de COVID-19, qui concerne le lancement du recrutement de l'étude de phase II pour son candidat médicament PXL065, initialement prévu au deuxième trimestre 2020, et que la Société a initié à la date de ce communiqué de presse. Toutefois, la Société prévoit que l'épidémie 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, l'épidémie 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

Jonae R. Barnes

Senior Vice-Président, Relations investisseurs, Communication Corporate 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

Emmanuel Huynh / Arthur Rouillé

poxel@newcap.eu

+33 1 44 71 94 94

Relations investisseurs / Médias - Europe/Etats-Unis

Trophic Communications

Joanne Tudorica / Valeria Fisher

tudorica@trophic.eu / fisher@trophic.eu

+49 171 351 2733 / +49 175 804 1816