



Communiqué de presse

Poxel publie sa position de trésorerie et son chiffre d'affaires de l'exercice 2019 et dresse un bilan d'activité

Lyon, France, le 12 février 2020 – POXEL S.A. (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), publie aujourd'hui sa position de trésorerie et son chiffre d'affaires pour l'exercice clos au 31 décembre 2019, et dresse un bilan d'activité.

« L'année dernière, nous avons franchi des étapes importantes. Avec notre partenaire Sumitomo Dainippon Pharma, nous avons finalisé avec succès les études du programme de phase III TIMES pour le traitement du diabète de type 2 au Japon. En tant que société basée en Europe, la conduite d'un programme de développement clinique de phase III au Japon démontre nos compétences internes que nous continuons à développer », déclare Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel. *« Nous avons en outre réalisé des progrès considérables concernant nos programmes pour le traitement de la NASH. Le PXL770 est actuellement étudié dans le cadre d'un programme complet de preuve de concept de phase IIa, visant à évaluer son efficacité et son innocuité dans la population cible. En ce qui concerne le PXL065, un essai de phase Ib a été finalisé avec succès. Une étude de phase II débutera prochainement et s'appuiera sur la voie réglementaire 505(b)(2) qui pourrait permettre un développement simplifié et efficace ».*

« Afin de poursuivre le développement de la Société, nous avons obtenu en novembre 2019 un financement complémentaire sous la forme d'un emprunt obligataire souscrit auprès d'IPF Partners, pour un montant maximal de 30 millions d'euros, dont 23,5 millions d'euros sont conditionnés à l'atteinte d'étapes de développement de phase III de l'Imeglimine et de son approbation au Japon. Si nous souscrivons la totalité de l'emprunt obligataire, notre visibilité financière s'étendra jusqu'en 2022, date à laquelle nous devrions recevoir des paiements d'étape de la part de notre partenaire Sumitomo Dainippon Pharma, ainsi que des redevances sur les ventes de l'Imeglimine au Japon », ajoute Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel.

« L'année 2020 devrait être marquée par plusieurs étapes importantes et structurantes pour Poxel. Nous allons poursuivre notre collaboration étroite avec Sumitomo Dainippon Pharma pour l'enregistrement de l'Imeglimine au Japon et avec Metavant dans le cadre de la mise en œuvre du programme de phase III de l'Imeglimine aux États-Unis et en Europe. Dans le traitement de la NASH, nous attendons les résultats de l'étude pharmacocinétique et pharmacodynamique ainsi que ceux de l'étude de phase IIa avec le PXL770 et allons initier prochainement l'étude de phase II avec le PXL065. Nous poursuivons également l'analyse d'opportunités de développement de notre portefeuille de candidats médicaments et avançons sur des projets à un stade plus précoce de développement », conclut Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel.

Au 31 décembre 2019, la trésorerie et les équivalents de trésorerie s'élevaient à 37,2 millions d'euros (41,8 millions de dollars) contre 66,7 millions d'euros (76,4 millions de dollars) au



31 décembre 2018. La trésorerie et les équivalents de trésorerie nets de l'endettement financier (hors contrats de location et instruments dérivés) s'élevaient à 27,4 millions d'euros au 31 décembre 2019 contre 52,5 millions d'euros au 31 décembre 2018.

(en millions d'euros)	T4 2019	T4 2018
Trésorerie	18,2	7,3
Équivalents de trésorerie	19,0	59,4
Total trésorerie et équivalents de trésorerie*	37,2	66,7

Chiffres non audités.

* La trésorerie et les équivalents de trésorerie nets de l'endettement financier (hors contrats de location et instruments dérivés) s'élevaient à 52,5 millions d'euros à la fin du 4^{ème} trimestre 2018 et à 27,4 millions d'euros à la fin du 4^{ème} trimestre 2019.

Chiffre d'affaires au 31 décembre 2019

Le chiffre d'affaires de l'exercice clos au 31 décembre 2019 comprend principalement une partie du versement initial de 36,0 millions d'euros reçu de Sumitomo Dainippon Pharma dans le cadre du partenariat stratégique annoncé le 30 octobre 2017, ainsi que la refacturation à Sumitomo Dainippon Pharma des coûts de développement du programme de phase III de l'Imeglimine au Japon encourus au cours de l'exercice 2019. Ces deux montants, la part du paiement initial, et la refacturation des coûts de l'étude de phase III, *Trials of IMeglimin for Efficacy and Safety* (TIMES), sont comptabilisés à l'avancement des coûts engagés dans ce programme.

(en millions d'euros)	2019 12 mois	2018 12 mois (ajusté)	2018 12 mois (historique)
Accord Roivant	0,3	8,2	8,2
Accord Sumitomo	26,2	54,2	66,4
Autre	0,1	-	-
Total chiffre d'affaires	26,6	62,4	74,6

Changement de méthode comptable conduisant à un ajustement de la reconnaissance en chiffre d'affaires du contrat de partenariat avec Sumitomo Dainippon Pharma

Le chiffre d'affaires relatif au contrat de partenariat avec Sumitomo Dainippon Pharma annoncé le 30 octobre 2017 est comptabilisé conformément à la norme IFRS 15, que la Société a appliquée dès 2017. D'un point de vue comptable, le contrat de partenariat comprend deux obligations de performance distinctes :

- 1) une licence concédée à Sumitomo Dainippon Pharma afin de développer, produire et commercialiser le médicament
- 2) un service de co-développement

A l'origine, le prix de transaction a été alloué aux deux obligations de performance suivant la méthode résiduelle, selon laquelle le montant alloué au service de co-développement était basé sur une estimation de sa valeur distincte, et celui alloué à la licence correspondait à la différence entre le prix de transaction et la valeur estimée du service seul.

En 2019, la Société a procédé à une revue de ses principes comptables qui a conduit à changer de méthode d'allocation du prix de transaction du contrat de partenariat avec Sumitomo Dainippon Pharma, afin de s'aligner sur la méthode préférentielle adoptée par l'industrie des biotechnologies depuis 2017, date d'adoption par anticipation de la norme IFRS 15 par la Société. Dans le cadre de cette méthode révisée, le prix de vente de la licence seule a également été estimé et le prix total du contrat a été alloué aux deux obligations de performance distinctes (licence et co-développement) proportionnellement à leurs valeurs distinctes respectives (contrairement à la méthode résiduelle). Ce changement a conduit à reconnaître un montant plus important de la licence au moment de sa cession, au 4^e trimestre 2017 et un montant plus faible au titre du co-développement, reconnu sur la période allant du 4^e trimestre 2017 à la date des présents états financiers.

Par conséquent, la Société a ajusté rétroactivement ses états financiers publiés, au niveau du chiffre d'affaires relatif au contrat de partenariat avec Sumitomo Dainippon Pharma. Cet ajustement a pour conséquence d'accélérer la reconnaissance du chiffre d'affaires pour l'exercice clos le 31 décembre 2017 avec l'effet inverse pour les exercices clos les 31 décembre 2018 et 31 décembre 2019, comme décrit ci-dessous.

Ce changement de méthode comptable n'a aucun impact sur les flux de trésorerie.

Résumé de l'impact sur le chiffre d'affaires publié :

<i>(en millions d'euros)</i>				Chiffres d'affaires cumulés
	2019 12 mois	2018 12 mois	2017 12 mois	2017-2019 36 mois
Accord Roivant	0,3	8,2	-	8,5
Accord Sumitomo	26,2	54,2	24,2	104,6
Autre	0,1	-	-	0,1
Total chiffre d'affaires (ajusté)	26,6	62,4	24,2	113,2
Accord Roivant	0,3	8,2	-	8,5
Accord Sumitomo	31,9	66,4	5,3	103,6
Autre	0,1	-	-	0,1
Total chiffre d'affaires (historique)	32,3*	74,6	5,3	112,2

*Proforma, si la Société avait appliqué la méthode résiduelle au 31 décembre 2019.

Récents développements cliniques

Imeglimine

- En novembre 2019, Poxel a annoncé des premiers résultats positifs de l'étude de phase III TIMES 3 sur l'Imeglimine dans le diabète de type 2 au Japon après 36 semaines. La période d'extension de 36 semaines en ouvert de l'étude TIMES 3 a confirmé l'efficacité de l'Imeglimine sur une durée plus longue en association avec l'insuline.



- En décembre 2019, Poxel a annoncé des premiers résultats positifs de l'étude de phase III TIMES 2 sur l'Imeglimine au Japon. L'Imeglimine a atteint le critère principal d'efficacité, la baisse de l'HbA1c, et a ainsi montré comment son double mode d'action unique permet d'obtenir une meilleure efficacité en association avec des hypoglycémifiants existants.
- L'étude TIMES 2 était le troisième et dernier volet du programme pivotale de phase III TIMES en vue de l'enregistrement de l'Imeglimine. La demande d'enregistrement auprès des autorités japonaises est prévue en 2020, conformément au calendrier.

PXL770

- Une étude de phase IIa est en cours afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du PXL770 chez les patients souffrant probablement de la NASH. Les résultats sont désormais attendus au troisième trimestre 2020.
- Une étude pharmacocinétique et pharmacodynamique distincte sur le PXL770 est également en cours et les résultats sont désormais attendus au deuxième trimestre 2020.

PXL065

- En novembre 2019, Poxel a annoncé une avancée favorable pour le PXL065 à l'issue d'une rencontre avec la FDA. Sur la base des remarques et commentaires formulés lors de cette réunion, le développement du PXL065 suivra la voie réglementaire 505(b)(2).
- En novembre 2019, Poxel a présenté un poster sur les résultats positifs de l'étude de phase Ia sur le PXL065 à l'occasion de la conférence « Liver Meeting® 2019 » organisée par l'AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*). Cette étude a démontré un profil de sécurité, de tolérance et pharmacocinétique favorable du PXL065.
- En décembre 2019, les résultats positifs d'une étude de phase Ib à doses multiples et croissantes ont été annoncés. L'étude a mis en évidence un profil pharmacocinétique proportionnel à la dose et confirmé la stabilité de la R-pioglitazone à toutes les doses testées.
- Poxel prévoit de lancer au deuxième trimestre 2020 une étude de phase II de 36 semaines chez des patients atteints de NASH diagnostiquée par biopsie afin de déterminer la ou les doses optimales pour l'étude d'enregistrement de phase III.

Développements au stade précoce

- Poxel évalue le potentiel de ses candidats médicaments dans la NASH de manière combinée et en association avec d'autres produits en développement. Par ailleurs, la Société évalue également dans le cadre d'études pré-cliniques le potentiel de l'activation directe de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK), et de l'inhibition du transporteur mitochondrial du pyruvate (MPC) pour le traitement d'autres maladies métaboliques rares et de spécialité.

Développements récents de la Société

- Au quatrième trimestre 2019, Poxel a obtenu un financement complémentaire pour poursuivre ses programmes de développement, sous la forme d'un emprunt obligataire souscrit auprès d'IPF Partners, pour un montant maximal de 30 millions d'euros. Une première tranche de 6,5 millions d'euros a été souscrite en novembre 2019. Suite au succès du programme de phase III TIMES de l'Imeglimine, annoncé en décembre 2019, Poxel a la possibilité de souscrire 10 millions d'euros avant le 31 mars 2020.



Sous condition de l'obtention d'autorisation de mise sur le marché de l'Imeglimine au Japon, la Société pourra souscrire 13,5 millions d'euros au titre de la troisième tranche en 2021.

Événements récents

- En janvier 2020, Poxel a nommé le Docteur David E. Moller, MD, au poste de Directeur Scientifique. Le Dr Moller est en charge des activités scientifiques, dont l'innovation scientifique et la communication scientifique de Poxel, afin de soutenir le développement de la Société. Il est basé à Boston et fait partie de l'équipe de direction.

Prochaines présentations de la Société et participations à des événements

- BIO-Europe Spring, du 23 au 25 mars 2020 à Paris
- Congrès annuel de l'*Endocrine Society*, du 28 au 31 mars 2020 à San Francisco
- *William Blair Biotech Conference*, les 1^{er} et 2 avril 2020 à New York
- Congrès annuel de l'Association européenne pour l'étude du foie (EASL), du 15 au 19 avril 2020 à Londres
- *H.C. Wainwright Annual Global Life Sciences Conference*, du 19 au 21 avril 2020 à Londres
- *Kempen Life Sciences Conference*, 13^{ème} édition, les 21 et 22 avril 2020 à Amsterdam

Prochain communiqué financier : Résultats annuels 2019, le 26 mars 2020.

À propos de l'Imeglimine

L'Imeglimine est une nouvelle substance chimique appartenant à la classe des tetrahydrotriazine et le premier candidat clinique d'une nouvelle classe chimique. L'Imeglimine possède un mécanisme d'action unique qui cible la bioénergétique mitochondriale. L'Imeglimine agit sur les trois principaux organes cibles impliqués dans l'homéostasie du glucose : le pancréas, le foie et les muscles, et a démontré un bénéfice dans la réduction du glucose, en augmentant la sécrétion d'insuline en réponse au glucose, en améliorant la sensibilité à l'insuline et en diminuant la neoglucogenèse. Son mécanisme d'action a le potentiel de prévenir des dysfonctions cardiovasculaires, endothéliales et diastoliques, présentant ainsi un effet protecteur potentiel contre les complications micro et macro vasculaires induites par le diabète. L'Imeglimine présente également des effets protecteurs potentiels sur la survie et sur la fonction des cellules bêta pancréatiques. Ce mécanisme d'action unique fait de l'Imeglimine un candidat de choix pour le traitement du diabète de type 2 à tous les stades de la maladie, en monothérapie ou en complément d'autres traitements hypoglycémifiants.

À propos du programme de phase III TIMES

TIMES (Trials of IMeglimin for Efficacy and Safety), le programme de phase III de l'Imeglimine pour le traitement du diabète de type 2 au Japon, comprend trois études pivotales portant sur environ 1 100 patients. Le programme TIMES comprend les trois études présentées ci-dessous, chacune effectuée avec la dose de 1 000 mg administrée deux fois par jour :

TIMES 1 : l'étude de phase III de 24 semaines, randomisée, en double aveugle versus placebo, vise à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérance de l'Imeglimine chez des patients japonais atteints de diabète de type 2. La baisse de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) est le critère principal d'évaluation. Les critères d'évaluation secondaires de l'essai ont intégré la



baisse de la glycémie à jeun et d'autres paramètres glycémiques et non glycémiques standard. L'étude de phase III TIMES 1 a atteint son critère d'évaluation principal et les principaux critères d'évaluation secondaires. Les premiers résultats positifs ont été communiqués le 9 avril 2019.

TIMES 2 : l'étude de phase III de 52 semaines en ouvert et en groupes parallèles vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme de l'Imeglimine chez des patients japonais diabétiques de type 2. Dans cette étude, l'Imeglimine est administrée par voie orale en association avec des médicaments antidiabétiques existants, appartenant à la classe des inhibiteurs de la DPP4, des inhibiteurs de SGLT2, des biguanides, des sulfonyles, des glinides, des inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, des thiazolidinediones et des agonistes du récepteur du GLP1, ou en monothérapie. L'étude TIMES 2 a atteint son critère d'évaluation principal et les premiers résultats positifs ont été communiqués le 20 décembre 2019.

TIMES 3 : l'étude de phase III de 16 semaines, randomisée, en double aveugle versus placebo avec une période d'extension de 36 semaines en ouvert, vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'Imeglimine en association avec l'insuline chez des patients japonais souffrant de diabète de type 2 associé à un contrôle glycémique insuffisant par insulinothérapie. La partie randomisée de 16 semaines de l'étude TIMES 3 a atteint son critère d'évaluation principal avec un profil d'innocuité et de tolérance favorable et les premiers résultats ont été publiés le 25 juin 2019. La période d'extension de TIMES 3 de 36 semaines en ouvert a atteint son critère d'évaluation principal et les premiers résultats ont été publiés le 26 novembre 2019.

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 de type 2. 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 stéatohépatite non alcoolique (NASH)¹.

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

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

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



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.

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 a achevé avec succès le programme de phase III TIMES dans le traitement du diabète de type 2 au Japon. 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 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 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 »,

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



« 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 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

Aurélie 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

Joanne Tudorica / Valeria Fisher

tudorica@trophic.eu / fisher@trophic.eu

+49 17 135 127 33 / +49 17 580 418 16