



Communiqué de presse

Poxel annonce des résultats positifs de l'étude de phase Ib sur le PXL770 après administration à doses multiples et croissantes et l'analyse d'interaction médicamenteuse potentielle

- **L'étude de phase I a mis en évidence un profil de sécurité et pharmacocinétique favorable du PXL770**
- **La société prépare désormais l'étude de phase IIa de preuve de concept sur le PXL770 dans la NASH**

Lyon, France, le 18 juillet 2018 – 8h00 (CEST) – [POXEL SA](#) (Euronext – POXEL – FR0012432516), société biopharmaceutique spécialisée dans le développement de traitements innovants pour les maladies métaboliques, notamment le diabète de type 2 et la stéatohépatite non alcoolique (NASH), annonce aujourd'hui les résultats positifs de son étude de phase Ib en deux parties sur le PXL770, composée d'une étude à doses multiples et croissantes et d'une étude d'interaction médicamenteuse. Le PXL770 est un activateur direct de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK), candidat médicament premier de sa classe, administré par voie orale, qui va entrer en étude de phase IIa de preuve de concept pour le traitement de la stéatohépatite non alcoolique (NASH). Une augmentation de la prévalence des maladies hépatiques telles que la NASH est observée et il n'existe aucun traitement disponible dans ces indications.

« Nous sommes très heureux des résultats de notre étude de phase I sur le PXL770. Nous pensons que le mécanisme d'action unique du PXL770 pourrait potentiellement traiter les causes sous-jacentes des maladies caractérisées par une surcharge graisseuse anormale du foie, telles que la stéatose, l'inflammation et la fibrose du foie, avec des effets bénéfiques sur les comorbidités, dont celles liées aux maladies cardiovasculaires, » déclare Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel. *« Nous prévoyons d'initier une étude de phase IIa chez des patients souffrant de stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD), une maladie caractérisée par une accumulation de lipides dans le foie. Nous envisageons également d'élargir les études de preuve de concept sur le PXL770 à d'autres maladies métaboliques. »*

L'étude à doses multiples et croissantes a été réalisée chez 48 sujets pour évaluer la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique (PK) du PXL770 administré une ou deux fois par jour pendant 10 jours, avec six groupes de doses comprises entre 60 mg et 500 mg. Dans cette étude, aucun événement indésirable grave et aucun événement indésirable entraînant l'arrêt de l'étude pour des sujets n'ont été constatés. Le PXL770 était bien toléré jusqu'à la dose la plus élevée de 500 mg, sans atteindre les critères d'arrêt de l'augmentation des doses. Dans cette étude, un électrocardiogramme (ECG) a été effectué à chaque dose et le PXL770 n'a été associé à aucun allongement de l'intervalle QT (mesure de la sécurité cardiaque), ni à aucune modification des autres paramètres de l'ECG. La PK (C_{max} et SSC) du PXL770 était linéaire avec une tendance à la saturation à la dose testée la plus élevée.

En plus de l'étude avec des doses multiples et croissantes, une étude sur les interactions médicamenteuses a aussi été réalisée avec la rosuvastatine, une statine qui est aussi un substrat pour les transporteurs OATP (polypeptide transportant des anions organiques), et qui peut provoquer des interactions pharmacocinétiques lors de sa co-administration avec d'autres médicaments. Dans cette étude, 12 sujets ont reçu 250 mg de PXL770 et une dose standard de rosuvastatine une fois par jour. Les résultats ont démontré l'absence d'interaction pharmacocinétique entre le PXL770 et les substrats des transporteurs OATP.



Sur la base des résultats positifs de la phase Ib et du profil d'innocuité et de tolérance favorable démontré dans l'étude de phase Ia à dose unique croissante, la Société prépare désormais le lancement d'un programme de phase IIa de preuve de concept. Ce programme sera composé d'une étude randomisée, en double aveugle versus placebo, et en groupes parallèles, visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du PXL770 comparé au placebo chez environ 100 patients atteints de NAFLD avec ou sans diabète de type 2. Le critère d'évaluation principal de l'étude sera l'évolution de la teneur en lipides dans le foie en pourcentage relatif par rapport au niveau de référence, mesurée par IRM avec séquence en densité de protons (PDFP) après 12 semaines de traitement. Les critères d'évaluation secondaires exploreront le rôle du PXL770 sur le métabolisme lipidique et le contrôle de la glycémie. Ce programme de phase IIa aura également une composante mécanistique qui évaluera l'effet du PXL770 sur l'inhibition de la lipolyse (libération d'acides gras libres à partir des triglycérides stockés dans le tissu adipeux) et de la lipogenèse de novo dans le foie (synthèse de triglycérides à partir de précurseurs du glucose).

Au deuxième semestre 2018, la préparation de l'étude de phase IIa sur le PXL770 comprendra le dépôt d'une demande d'IND (New Drug Application) auprès de la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis, la fabrication du médicament et la validation des sites d'études cliniques.

Par l'activation directe de l'AMPK, le PXL770 agit sur une cible biologique très importante. L'AMPK est le principal régulateur de l'énergie cellulaire et son activation pourrait potentiellement traiter de nombreuses maladies métaboliques chroniques, y compris les maladies qui touchent le foie, telles que la NASH¹, qui est une forme sévère de la NAFLD. Le PXL770 diffère des autres molécules en développement dans les maladies hépatiques par son mécanisme d'action qui cible l'activation de l'AMPK, ce qui lui confère le potentiel d'agir sur les trois pathologies associées au développement de la NASH : la stéatose hépatique, l'inflammation et la fibrose. Le PXL770 pourrait traiter les comorbidités de la NASH en ciblant spécifiquement les facteurs de risque cardiovasculaires, tels que l'hyperglycémie, l'insulino-résistance, la dyslipidémie, l'inflammation et l'obésité.

Dans l'étude de phase Ia sur le PXL770 avec une seule dose croissante, l'innocuité, la tolérance et la pharmacocinétique de six doses de PXL770 ont été évaluées chez 64 hommes sains. Les résultats ont mis en évidence le profil de sécurité et de tolérance favorable du PXL770, sans qu'aucun événement indésirable grave ni signal de sécurité ne soit observé. L'évaluation pharmacocinétique a montré que l'exposition plasmatique au PXL770 (C_{max} et SSC) augmentait de manière proportionnelle à la dose administrée par voie orale, avec une variabilité inter-individuelle modérée.

Les résultats présentés lors du Global NASH Congress 2018 en février ont mis en évidence l'effet bénéfique de l'activation de l'AMPK dans un modèle murin de NASH provoquée par l'alimentation, et l'action potentielle du PXL770 sur la stéatose et l'inflammation dans le foie, ainsi que sur la lipolyse et l'inflammation au niveau du tissu adipeux. Ces résultats sont disponibles sur le site web de la Société sous « Publications Scientifiques » ou en cliquant sur le lien suivant : 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 est en train de devenir 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).



À propos de Poxel SA

Poxel s'appuie sur son expertise de développement dans le métabolisme pour poursuivre l'avancement 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 prendra 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. Notre deuxième programme, 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 dans le traitement de la NASH. Le PXL770 pourrait également traiter d'autres maladies métaboliques chroniques. 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)



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

Pour tout renseignement complémentaire, merci de contacter :

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 ou Stephanie May
may@trophic.eu
+49 89 238 877 34 ou +49 171 185 56 82