

Poxel présente au 56^{ème} Congrès annuel de l'Association Européenne pour l'Étude du Diabète les résultats du programme de phase III TIMES pour l'Imeglimine et des résultats précliniques cardio-rénaux pour le PXL770

- **Les résultats des essais de phase III TIMES 2 et TIMES 3 montrent que l'Imeglimine a atteint ses critères principaux d'évaluation et présente un profil favorable de sécurité d'emploi et de tolérance**
- **Le PXL770, un activateur direct de l'AMPK, a montré une amélioration de la fonction rénale et cardiaque dans un modèle préclinique, mettant en évidence son bénéfice pour les comorbidités de la NASH et d'autres indications résultant d'un dysfonctionnement métabolique**

LYON, France, le 24 septembre 2020 – POXEL SA (Euronext : POXEL - FR0012432516), société biopharmaceutique spécialisée dans le développement de traitements innovants pour des maladies métaboliques, dont le diabète de type 2 et la stéatohépatite non alcoolique (NASH), annonce que les résultats de ses essais de phase III TIMES 2 et TIMES 3 pour l'Imeglimine, et de nouveaux résultats pré-cliniques pour le PXL770 dans un modèle de pathologie cardiaque et rénale ont été présentés lors du 56^{ème} Congrès annuel de l'Association Européenne pour l'Étude du Diabète (EASD), qui se tient actuellement sous forme virtuelle. Les présentations sont accessibles sur le site Internet de Poxel, en utilisant ce lien : https://www.poxelpharma.com/en_us/product-pipeline/posters.

Deux présentations étaient consacrées aux résultats de phase III des essais TIMES 2 et TIMES 3 (Trials of **IM**eglimin for **E**fficacy and **S**afety) pour l'Imeglimine. Le programme TIMES mené conjointement par Poxel et Sumitomo Dainippon Pharma au Japon comprenait trois essais pivots, auxquels ont participé au total plus de 1 100 patients. Dans chacun de ces trois essais, l'Imeglimine a atteint ses critères principaux d'évaluation et a présenté un profil favorable de sécurité d'emploi et de tolérance. En juillet 2020, Sumitomo Dainippon Pharma a déposé une demande d'enregistrement d'un nouveau médicament (J-NDA) auprès de l'Agence japonaise des dispositifs pharmaceutiques et médicaux (PMDA), qui est en train de l'examiner, en vue de la fabrication et de la commercialisation de l'Imeglimine pour le traitement du diabète de type 2 au Japon.

« Les trois études TIMES ont permis de montrer que l'Imeglimine pouvait réduire l'hémoglobine glyquée (HbA1c) de façon significative et sécurisée, à la fois en monothérapie et en association avec l'insuline et avec d'autres thérapies existantes », a déclaré le Dr. Pascale Fouqueray, PhD, Vice-Président Exécutif Développement Clinique et Affaires Règlementaires chez Poxel. « Avec l'essai TIMES 2, nous avons observé des réductions cliniquement significatives du taux d'hémoglobine glyquée lorsque l'Imeglimine était associée à d'autres traitements par voie orale. Le maximum d'efficacité observé, une réduction de l'HbA1c de 0,92%, a été obtenu en association avec des inhibiteurs de la DPP4, laissant penser que la combinaison de ces deux mécanismes d'action constitue une option thérapeutique particulièrement prometteuse. L'essai TIMES 3 a également démontré une efficacité significative de l'Imeglimine en association avec l'insuline chez des patients ayant une glycémie mal contrôlée. La tolérance a été comparable à celle du placebo et aucune hypoglycémie grave n'a été rapportée dans aucun des essais TIMES. Sur la base de ces résultats, nous pensons que l'Imeglimine pourrait potentiellement traiter les patients souffrant de diabète de type 2 à divers stades de la maladie ».

Dans un poster consacré au PXL770, un activateur direct de l'AMPK, les résultats d'un modèle préclinique de pathologie cardiaque et rénale ont décrits une amélioration de la néphropathie diabétique et de la fonction cardiaque diastolique en lien avec la prévention de la progression de la maladie dans le rein et dans le cœur. Ces résultats montrent que le PXL770 et l'activation directe de l'AMPK pourraient être utilisés plus largement dans d'autres maladies caractérisées par un dysfonctionnement des voies métaboliques.

« Cette étude s'ajoute au corpus de données croissant en faveur de la poursuite du développement de notre plateforme AMPK dans les maladies métaboliques à la fois chroniques et rares », a déclaré le Docteur David E. Moller, Vice-Président Exécutif et Directeur Scientifique de Poxel. « Ces résultats démontrent le potentiel du PXL770 pour traiter les comorbidités liées à la NASH, comme la dysfonction cardiaque diastolique et, surtout, son potentiel pour cibler des besoins médicaux résiduels insatisfaits significatifs chez les patients souffrant de néphropathie diabétique. Ces données valident un peu plus notre hypothèse en faveur de l'utilisation de l'activation de l'AMPK de façon plus large dans d'autres maladies métaboliques chroniques ».

À propos des résultats TIMES 2 et TIMES 3 avec l'Imeglimine

L'essai TIMES 2 a évalué l'Imeglimine en association avec plusieurs traitements antidiabétiques approuvés, et en monothérapie, dans le traitement du diabète de type 2 au Japon. Cette étude de 52 semaines, en ouvert et en groupes parallèles, a évalué la sécurité d'emploi et l'efficacité à long terme de l'Imeglimine chez 714 patients japonais. L'Imeglimine a été administrée par voie orale en deux prises quotidiennes de 1 000 mg en association avec des doses stables de classes de médicaments existantes approuvées, à la fois orales et injectables. La présentation à l'EASD contient des informations détaillées sur les résultats de l'essai par groupe, dont notamment les résultats suivants (où sont indiquées entre parenthèses les modifications respectives des valeurs moyennes de l'HbA1c) : en association avec des inhibiteurs de la DPP4 (-0,92%), thiazolidinediones (-0,88%), inhibiteurs de

l'alpha-glucosidase (-0,85%), glinides (-0,70%), metformine (un biguanide ; -0,67%), inhibiteurs de SGLT2 (-0,57%), sulfonylurées (-0,56%). Les résultats d'efficacité robustes observés en association avec les inhibiteurs de la DPP4 sont particulièrement intéressants, car il s'agit de la classe de médicaments la plus utilisée sur le marché japonais, prescrite à environ 80 % des patients traités pour un diabète de type 2¹.

L'essai TIMES 2 renforce davantage le profil différencié de l'Imeglimine, mettant en valeur le fait que son double mode d'action, qui augmente la sécrétion d'insuline en réponse au glucose et améliore l'insulinosensibilité, peut conduire à une efficacité renforcée, en particulier en association avec plusieurs autres traitements aux mécanismes d'action complémentaires. L'Imeglimine a présenté un profil favorable de sécurité d'emploi et de tolérance dans tous les groupes de traitement, à l'instar des essais précédents.

L'essai TIMES 3 a permis d'évaluer l'Imeglimine en association avec l'insuline. Dans cette étude, randomisée, en double aveugle versus placebo, l'Imeglimine a tout d'abord été étudiée sur une période de 16 semaines. Dans cette première partie de l'essai, une modification moyenne de l'HbA1c corrigée du placebo de -0,60 % a été observée par rapport à la valeur au début de l'étude avant randomisation ($p < 0,0001$; critère principal).

Au cours de la période d'extension, en ouvert, sans contrôle placebo, de TIMES 3, l'Imeglimine a été administrée à 208 patients japonais qui avaient participé aux 16 premières semaines de l'essai, par voie orale en deux prises quotidiennes de 1 000 mg en association avec l'insuline, pendant 36 semaines consécutivement à la première partie de l'essai. La diminution de l'HbA1c observée à la fin de la période d'extension en ouvert était de :

- -0,64% par rapport à la valeur au début de l'étude avant randomisation chez les patients auxquels l'Imeglimine et l'insuline ont été administrées pendant 52 semaines (Imeglimine et insuline pendant 16 semaines, puis à nouveau pendant 36 semaines) ;
- -0,54% par rapport à la valeur au début de l'étude avant randomisation chez les patients auxquels l'Imeglimine et l'insuline n'ont été administrées que pendant les 36 dernières semaines (placebo et insuline pendant 16 semaines, suivi de 36 semaines de traitement combinant l'Imeglimine et l'insuline).

Au total, l'Imeglimine a présenté un profil global de sécurité d'emploi et de tolérance favorable sur l'ensemble de la durée de l'étude de 52 semaines. Au cours des 16 premières semaines de traitement en double aveugle contre placebo, le profil d'événements indésirables sous Imeglimine a été similaire à celui du placebo. Durant la période d'extension de 36 semaines en ouvert, le profil de sécurité et de tolérance a été conforme à celui observé dans la première partie de l'étude. Aucun événement

¹ Données IQVIA et NDB pour l'exercice 2016.

d'hypoglycémie sévère n'a été rapporté, la majorité des hypoglycémies étant qualifiées de légères.

Sumitomo Dainippon Pharma et Poxel ont conclu en octobre 2017 un partenariat stratégique pour le développement et la commercialisation de l'Imeglimine au Japon, en Chine, en Corée du Sud, à Taïwan et dans neuf autres pays d'Asie du Sud-Est².

À propos des résultats précliniques cardio-rénaux avec le PXL770

En collaboration avec le Professeur Paul Mulder (Faculté de médecine de l'Université de Rouen, France), le PXL770 a été évalué sur des rats ZSF1, un modèle spécifique de néphropathie diabétique et d'insuffisance cardiaque induite par une dysfonction métabolique. Dans cette étude, en comparaison avec des rats ZSF1 non traités, le PXL770 a notamment empêché l'évolution de la maladie, induisant une amélioration de la fonction rénale (taux de filtration glomérulaire), et une diminution significative de l'albuminurie (ratio albuminurie/créatinine). Plusieurs indicateurs de la fonction diastolique du ventricule gauche, sont également améliorés par le PXL770.

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 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 entré en phase II unique 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

² Dont : Indonésie, Vietnam, Thaïlande, Malaisie, Philippines, Singapour, Myanmar, Cambodge et Laos.



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 des informations publiques disponibles à la date de ce communiqué de presse, la Société n'a pas identifié d'impact significatif négatif de la pandémie de COVID-19 sur ses activités qui demeure non résolu. 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

Aurélie 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 (0)1 44 71 20 42 / +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