

Poxel annonce des résultats positifs pour son étude de phase IIa pour le PXL770, un activateur direct de l'AMPK, premier de sa classe et administré par voie orale, pour le traitement de la NASH

- Le critère principal d'efficacité de l'étude de phase IIa pour le traitement de la NASH a été atteint ; les patients recevant le PXL770 ont montré une amélioration statistiquement significative de la baisse relative de la teneur en graisse du foie mesurée en densité de proton estimée par imagerie par résonance magnétique (MRI-PDFF) à 12 semaines, l'amélioration étant encore plus importante chez les patients diabétiques de type 2¹
- Des critères clés d'évaluation secondaires incluant les enzymes hépatiques (alanine transaminase – ALAT) et le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) ont été significativement améliorés chez des patients traités par le PXL770
- Le PXL770 a été observé comme étant sûr et bien toléré, ce qui renforce l'intérêt de poursuivre également son évaluation en association
- Il s'agit de la première étude clinique évaluant le bénéfice risque d'un activateur direct de l'AMPK. Les résultats mettent en évidence le potentiel du PXL770 dans la NASH, en particulier pour les populations à risque (patients diabétiques de type 2) et celui de la plateforme AMPK dans d'autres maladies métaboliques chroniques et rares
- Une conférence téléphonique en français est organisée aujourd'hui à 12h00, heure de Paris

LYON, France, le 1^{er} octobre 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 aujourd'hui les premiers résultats positifs de l'étude de phase IIa STAMP-NAFLD évaluant le PXL770. Dans cette étude de phase IIa, randomisée et en groupes parallèles, 120 patients susceptibles d'être atteints de NASH avec ou sans diabète ont reçu le PXL770 pendant 12 semaines. Le PXL770 est un activateur direct, premier de sa classe, de la protéine kinase activée

¹ La prévalence du diabète de type 2 chez les patients atteints de NASH est estimée à 47% (Younossi ZM et al, Hepatology 64, 73–84, 2016).

par l'adénosine monophosphate (AMPK), administré par voie orale. L'AMPK a un rôle de régulateur métabolique ayant une fonction clé sur le métabolisme des lipides, l'homéostasie du glucose et l'inflammation, et constitue une nouvelle cible pour le traitement de la NASH ainsi que pour d'autres maladies métaboliques chroniques et rares.

« Les processus physiopathologiques impliqués dans la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) et la NASH sont très complexes et justifient le développement de nouveaux traitements agissant sur des cibles différentes et qui peuvent avoir un effet sur plusieurs facteurs clés de la maladie », déclare le Professeur Vlad Ratziu, MD, PhD, Professeur d'Hépatologie de l'Université de la Sorbonne et de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière. « L'activation de l'AMPK offre une approche différenciée dans le traitement de la NASH et ces résultats renforcent notre hypothèse qu'elle pourrait avoir un rôle bénéfique dans le contrôle des mécanismes responsables des lésions hépatiques. En agissant aussi directement sur l'inflammation et la fibrogenèse, comme cela a été démontré dans des modèles précliniques y compris sur des cellules humaines, le PXL770 pourrait agir indépendamment sur de multiples aspects de la maladie. Disponible par voie orale, le PXL770 pourrait être utilisé en association avec d'autres agents et pourrait ainsi offrir une approche thérapeutique plus complète pour cette maladie ».

Résultats de l'étude de phase IIa STAMP-NAFLD pour le PXL770

Dans l'étude STAMP-NAFLD d'une durée de 12 semaines, randomisée en groupes parallèles versus un groupe contrôle, trois schémas posologiques du PXL770 ont été comparés au placebo dans une population de 120 patients susceptibles d'être atteints de NASH avec ou sans diabète. Le critère d'inclusion principal était la confirmation d'une stéatose hépatique non alcoolique (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* ou NAFLD) basée sur un score du Paramètre d'Atténuation Contrôlée (PAC) >300 dB/m mesuré en densité de proton estimée par imagerie par résonance magnétique (MRI-PDFF). Les patients ont été randomisés en quatre groupes : 250 mg de PXL770 administrés une fois par jour, 250 mg de PXL770 administrés deux fois par jour, 500 mg de PXL770 administrés une fois par jour, et placebo.

Le critère principal d'efficacité de l'étude de phase IIa a été atteint : le PXL770 a démontré une diminution relative moyenne statistiquement significative de 18% de la teneur en graisse du foie mesurée par MRI-PDFF, après 12 semaines de traitement, dans le groupe traité par le PXL770 à la dose de 500 mg administrée une fois par jour, comparée à une diminution relative moyenne de -0,7% dans le groupe traité par le placebo ($p=0,0036$). Une réduction relative supérieure à 30 % de la teneur en graisse du foie par rapport au placebo a été observée chez un nombre plus important de patients ayant reçu le PXL770. Des réductions plus importantes de la teneur en graisse du foie (allant jusqu'à -85%) ont été observées chez certains patients particulièrement sensibles au traitement. Une réduction statistiquement significative des enzymes hépatiques (alanine transaminase – ALAT) a été observée dans le groupe ayant reçu le PXL770 à la dose de 500 mg une fois par jour, alors même que

la valeur moyenne de ces enzymes (37-41 U/L) ne dépassait pas la limite supérieure de la normale au début de l'étude.

Chez les patients atteints de diabète de type 2 (41-47% au sein de chaque groupe), le traitement par le PXL770 a induit une réduction relative moyenne plus importante de la teneur en graisse du foie (-27% à la dose de 500 mg une fois par jour ; $p=0,004$ par rapport à la valeur au début de l'étude). L'effet du PXL770 dans la sous-population de patients diabétiques pour chacun des groupes de traitement sera étudié de manière plus approfondie. Malgré un taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) proche de la normale au début de l'étude (6,03-6,30%) dans l'ensemble des groupes (comprenant des patients diabétiques et non diabétiques), une diminution significative du taux HbA1c moyen a été observée. Un résultat similaire a été observé sur la glycémie à jeun.

De plus, le PXL770 a été observé comme étant sûr et bien toléré. Le nombre de patients présentant au moins un effet indésirable lors de la prise du PXL770 dans chacun des groupes traités par le PXL770 a été similaire à celui du groupe ayant reçu le placebo. Ces effets secondaires étaient majoritairement d'intensité faible à modérée. Les résultats de sécurité de l'étude de phase IIa corroborent ceux de l'étude PK/PD et ceux du programme de phase I.

Principaux paramètres évalués :

	Placebo	PXL770 250 mg x1/j	PXL770 250 mg x2/j	PXL770 500 mg x1/j
Nombre de patients	31	30	30	29
Réduction moyenne relative de la teneur en graisse du foie (selon le protocole)	-0,7	-2,3	-13,9*	-18*
Réduction moyenne relative de la teneur en graisse du foie (chez les patients diabétiques)	-6.0	+1.2	-16.7	-27.2*
Patients avec une réduction relative de la teneur en graisse du foie ≥ 30 %	6,5	13,3	13,3	27,6 Δ
Réduction absolue des ALAT	+1,0	0,0	+0,3	-6,3*
Variation absolue de l'HbA1c (%)	+0,05	-0,08	-0,18	-0,24*

Statistiquement significatif par rapport à la valeur au début de l'étude ($p<0,05$) ; Δ $p=0,051$



« Les données générées précédemment lors de l'étude PK/PD avaient confirmé l'activation de la cible AMPK (via la suppression de la lipogenèse de novo) ainsi qu'une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Les résultats de Phase IIa sont encourageants et permettent de mieux comprendre les mécanismes d'action de cette nouvelle molécule. Sur la base des résultats précliniques et cliniques obtenus à ce jour ainsi que des données publiées, nous pensons que le PXL770 est susceptible d'améliorer les processus pathologiques impliqués dans la NASH, telles que la résistance à l'insuline, les anomalies du métabolisme lipidique et glycémique et l'inflammation », commente le Dr. Pascale Fouqueray, MD, PhD, Vice-Président Exécutif, Développement Clinique et Affaires Réglementaires de Poxel. « Ces résultats justifient la poursuite de l'évaluation du PXL770, qui pourrait comprendre l'évaluation à long terme de paramètres histologiques tels que l'inflammation et la fibrose, ainsi que la recherche de sous populations cibles qui permettraient de différencier son profil ».

« L'AMPK est une cible pharmacologique attractive. Outre la possibilité de poursuivre l'évaluation du PXL770 dans la NASH, l'activation de la cible AMPK par le PXL770 avec en particulier son effet sur la glycémie, pourrait être utile dans le traitement d'un éventail plus large de maladies métaboliques, tels que la néphropathie diabétique et certaines maladies rares », explique le Dr. David E. Moller, Vice-Président Exécutif et Directeur Scientifique de Poxel. « Nous évaluons actuellement notre portefeuille d'activateurs de l'AMPK pour renforcer notre pipeline avec des programmes de développement dans d'autres maladies métaboliques chroniques et rares. Nous sommes impatients de publier des données supplémentaires sur le PXL770 et notre plateforme AMPK d'ici la fin de l'année ».

Poxel prévoit de présenter l'ensemble des résultats de l'étude de phase IIa du PXL770 lors d'un prochain congrès scientifique.

En plus du programme de développement du PXL770 de Poxel, la Société a annoncé le 2 septembre 2020 le lancement de DESTINY 1 (Deuterium-stabilized R-pioglitazone Efficacy and Safety Trial In NASH), l'étude de phase 2 du PXL065 dans le traitement de la NASH. Le PXL065 est un stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisé par substitution au deutérium breveté.

DESTINY 1 est une étude de phase II de recherche de 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, et sur d'autres biomarqueurs métaboliques et non métaboliques. Les résultats de l'étude de phase II sont attendus au premier semestre 2022.

Poxel tiendra aujourd'hui une **conférence téléphonique à 12h00, heure de Paris**, à l'intention des **investisseurs et analystes afin de présenter les résultats de son étude de phase IIa pour le PXL770**. Pour y accéder, veuillez utiliser les numéros et codes d'accès ci-dessous ou vous rendre sur le [site de Poxel](#).

La conférence téléphonique est accessible au : **+33 (0)1 70 71 01 59**, suivi du **code d'accès : 65843454#**. Une **présentation sera disponible sur le site internet de Poxel** dans la rubrique **Investisseurs / Info de l'entreprise / Présentation** : <https://www.poxelpharma.com/fr/investisseurs/information-de-lentreprise/presentations>

Une **réécoute** sera disponible après l'événement pendant 90 jours en composant le : **+33 (0)1 72 72 74 02** suivi du code : **418952934#**.

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).

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.

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 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

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 (0)1 44 71 20 42 / +33 1 44 71 94 94

Relations investisseurs / Médias – Europe / Etats-Unis

Trophic Communications

Stephanie May / Valeria Fisher

may@trophic.eu / fisher@trophic.eu

+49 171 351 2733 / +49 175 804 1816

