



Communiqué de presse

Poxel annonce la publication de deux articles précliniques portant sur le PXL065 et le PXL770 dans le traitement de l'adrénoleucodystrophie liée au chromosome X

Lyon, le 5 juillet 2022 – POXEL SA (Euronext : POXEL - FR0012432516), société biopharmaceutique au stade clinique développant des traitements innovants pour les maladies chroniques graves à physiopathologie métabolique, dont la stéatohépatite non alcoolique (NASH) et les maladies métaboliques rares, annonce aujourd'hui la publication de deux articles précliniques portant sur le PXL065 et le PXL770 dans le traitement de l'adrénoleucodystrophie (ALD) liée au chromosome X. Ces molécules exercent leurs effets par le biais de deux mécanismes d'action distincts : le PXL065 est un nouveau stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisé par substitution au deutérium qui exerce ses effets via de multiples voies non génomiques que partagent toutes les molécules de la famille des thiazolidinediones ; le PXL770 est un nouvel activateur direct de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK). Une étude clinique de phase IIa de preuve de concept (POC) auprès de patients atteints d'adrénomyéloneuropathie (AMN), la forme la plus courante d'ALD, sera lancée pour chaque composé dès que possible, sous réserve de financements additionnels.

L'article portant sur le PXL065 a été publié dans le *Journal of Inherited Metabolic Disease* (« JIMD ») et s'intitule « **Therapeutic potential of deuterium-stabilized (R)-pioglitazone - PXL065 - for X-linked adrenoleukodystrophy** ». Il est consultable au lien suivant : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35510808/>.

L'article portant sur le PXL770 a été publié dans le *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (« JPET ») et s'intitule « **Beneficial effects of the direct AMP-Kinase activator PXL770 in *in vitro* and *in vivo* models of X-Linked Adrenoleukodystrophy** ». Cette publication est disponible au lien suivant : <https://jpet.aspetjournals.org/content/early/2022/06/25/jpet.122.001208>.

Ces publications décrivent les profils précliniques bénéfiques du PXL770 et du PXL065 dans différents modèles d'ALD. Un niveau élevé d'acides gras à très longue chaîne (VLCFA) est une caractéristique de l'ALD et contribue à la physiopathologie de cette maladie. Les résultats *in vitro* publiés montrent une correction de cette élévation dans différentes cellules dérivées de patients atteints d'ALD. Il est également montré *in vivo* qu'un traitement chronique par les deux composés dans un modèle classique d'ALD chez le rongeur diminue



fortement les niveaux élevés de VLCFA (dans le plasma, le cerveau et la moelle épinière). Les deux composés ont également amélioré la fonction mitochondriale et les signes d'inflammation dans les cellules dérivées de patients atteints d'ALD. Il est important de noter que les deux composés ont également permis de réduire les déficits neurologiques chez des souris atteintes d'ALD (morphologie du nerf sciatique et fonction locomotrice). Compte tenu de leurs mécanismes d'action différents, la poursuite des études cliniques de phase IIa (dont la structure est identique) pourrait donner des résultats qui aideront à déterminer la différenciation entre ces deux molécules dans cette pathologie.

A propos de l'ALD

L'adrénoleucodystrophie liée au chromosome X (ALD) est une maladie neurométabolique orpheline causée par des mutations du gène ABCD1 qui code pour une protéine clé nécessaire au métabolisme des acides gras à très longue chaîne (VLCFA) par les peroxyosomes (organites cellulaires). L'ALD est la leucodystrophie la plus courante avec une fréquence de cas similaire à celle de l'hémophilie - jusqu'à 1/10 000 de la population globale [<https://rarediseases.org/>]. Les formes de cette maladie comprennent l'ALD cérébrale (C-ALD) et l'adrénomyélongueuropathie (AMN) - qui en est la forme la plus courante - survenant généralement chez les jeunes adultes. L'AMN est caractérisée par une axonopathie distale, chronique et progressive, impliquant les longs faisceaux de la moelle épinière et, dans une moindre mesure, les nerfs périphériques, entraînant une raideur et une faiblesse progressives des jambes, une altération de la marche et de l'équilibre, une incontinence et une perte de la sensibilité. Presque tous les hommes atteints d'ALD développeront une AMN et de nombreuses femmes avec cette mutation présentent également des caractéristiques de l'AMN, avec une apparition plus tardive. La C-ALD est caractérisée par une démyélinisation inflammatoire des cellules du cerveau et affecte généralement les enfants, mais une maladie cérébrale peut également survenir à tout moment chez des hommes atteints d'AMN ; ces lésions cérébrales de la substance blanche entraînent de graves déficits neurologiques et conduisent à la mort. Il n'y a pas de médicaments approuvés pour l'ALD (autres qu'un traitement substitutif par les glucocorticoïdes pour l'insuffisance surrénale associée). La C-ALD, lorsqu'elle est détectée pour la première fois chez l'enfant, peut être traitée par greffe de cellules souches hématopoïétiques. Cependant, les greffes de cellules souches ne sont indiqués que dans les stades très précoces de la C-ALD et présentent des risques d'effets indésirables.

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 la **stéatohépatite non-alcoolique (NASH)** et certaines maladies rares. La Société dispose actuellement de programmes cliniques et opportunités



à un stade précoce de développement provenant de son activateur de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK) et de ses plateformes de molécules de thiazolidinediones deutérées (TDZ) pour le traitement de maladies métaboliques chroniques et rares. Pour le traitement de la NASH, le **PXL065** (R-pioglitazone stabilisée par substitution au deuterium) est en cours d'évaluation dans un essai de Phase II (DESTINY-1). Le **PXL770**, un activateur direct, premier de sa classe, de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK), a terminé avec succès une étude de Phase IIa de preuve de concept pour le traitement de la NASH en atteignant ses objectifs. Dans le domaine de l'adrénoleucodystrophie (ALD), maladie métabolique héréditaire rare, la société a l'intention d'initier des études de preuve de concept de Phase IIa avec les PXL065 et PXL770 chez des patients atteints d'adrénomyélongueuropathie (AMN). **TWYMEEG®** (Imeglimine), produit phare de Poxel et premier de sa classe de médicaments, qui cible le dysfonctionnement mitochondrial, a été approuvé au Japon et est commercialisé pour le traitement du diabète de type 2. Poxel prévoit de recevoir de Sumitomo Pharma des redevances et des paiements basés sur les ventes. Sumitomo 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. 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.

Contacts - Relations investisseurs / Médias

Aurélié Bozza

Directrice senior Relations Investisseur et Communication

aurelie.bozza@poxelpharma.com

+33 6 99 81 08 36

Elisabeth Woo

Vice-président Senior, Relations Investisseurs et Communication

elisabeth.woo@poxelpharma.com

NewCap

Emmanuel Huynh ou Arthur Rouillé

poxel@newcap.eu

+33 1 44 71 94 94