

Poxel élargit son portefeuille de produits pour le traitement des maladies métaboliques par la signature d'un accord stratégique avec DeuteRx pour l'acquisition du DRX-065, un candidat médicament innovant en développement clinique pour le traitement de la NASH, ainsi que d'autres programmes

- **Poxel acquiert la propriété exclusive mondiale du DRX-065 (R-pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium), un programme en développement clinique pour le traitement de la NASH**
- **Poxel acquiert également d'autres programmes, dont des candidats médicaments deutérés pour le traitement de maladies métaboliques rares et de spécialité**
- **Poxel prévoit le lancement en 2019 d'études de preuve de concept pour le traitement de la NASH avec le PXL770 et le DRX-065, deux candidats médicaments différenciés aux mécanismes d'action uniques et complémentaires**

Lyon, France, et Andover, Massachusetts, le 30 août 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), et DeuteRx LLC, une société biopharmaceutique non cotée dédiée à l'amélioration de médicaments racémiques, annoncent aujourd'hui l'acquisition par Poxel du DRX-065, un candidat médicament innovant au stade clinique que la Société prévoit de développer pour le traitement de la NASH. Poxel a également acquis auprès de DeuteRx un portefeuille d'autres candidats médicaments deutérés pour le traitement des maladies métaboliques rares et de spécialité.

Poxel versera à DeuteRx un paiement initial composé de 6,8 M€ (8 M\$) et de 1,29 million d'actions ordinaires nouvelles de Poxel, représentant 4,99 % du capital de Poxel. DeuteRx pourra également percevoir des paiements d'étape liés à l'atteinte d'objectifs de développement et réglementaires ainsi que des paiements liés aux ventes et des redevances sur les ventes nettes.

« Cette annonce est stratégique pour Poxel et constitue la troisième transaction majeure réalisée au cours des 12 derniers mois » a déclaré Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel. « Les partenariats pour l'imeglimine conclus avec Sumitomo Dainippon Pharma et Roivant Sciences, comme le succès du programme de phase I du PXL770, un activateur direct de l'AMPK que nous développons pour le traitement de la NASH, et cet accord avec DeuteRx concourent à renforcer la société tant sur le plan financier que stratégique. Nous nous félicitons du développement de notre portefeuille diversifié de produits pour le traitement de maladies métaboliques. Il comprend désormais des candidats médicaments à des stades de développement avancés ciblant des opportunités de marché majeures, ainsi que des programmes à un stade plus précoce de développement. »



Elargissement stratégique du portefeuille de produits métaboliques de Poxel par l'accord signé avec DeuteRx

Par cet accord de collaboration et d'acquisition stratégique, Poxel étoffe son portefeuille de produits en développement pour le traitement de maladies métaboliques et acquiert la propriété exclusive et mondiale du DRX-065 (R-pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium), un inhibiteur du transporteur mitochondrial du pyruvate (Mitochondrial Pyruvate Carrier – MPC) actuellement en phase I de développement. Le DRX-065 est le stéréoisomère R (isomère R unique) de la pioglitazone. La pioglitazone, un médicament approuvé pour le traitement du diabète de type 2, a démontré son efficacité dans la NASH et est actuellement le seul médicament recommandé dans les protocoles de traitement dans les cas de NASH avérés par biopsie¹. Cependant, l'emploi de la pioglitazone a été restreint pour le traitement de la NASH en raison de son profil d'effets secondaires, dont la prise de poids, les fractures et la rétention hydrique. Le DRX-065, un candidat médicament innovant breveté, offre une nouvelle approche pour le traitement de la NASH. D'après les résultats précliniques et de phase I obtenus à ce jour, le DRX-065 devrait présenter un meilleur profil thérapeutique que la pioglitazone, dont une meilleure efficacité et une réduction des effets secondaires, tels que ceux associés à l'activation des récepteurs gamma activés par les proliférateurs des peroxyosomes (PPAR- γ).

Poxel détient également la propriété exclusive et mondiale d'autres programmes qui pourront être développés dans un éventail d'indications métaboliques de maladies rares et de spécialité. L'accord prévoit que certains collaborateurs clés de DeuteRx travailleront en liaison étroite avec Poxel dans la poursuite du développement du DRX-065 et des autres programmes de DeuteRx.

« La prévalence de la NASH est en constante augmentation, sans traitement disponible. La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) est devenue épidémique, en raison notamment de la spectaculaire progression de l'obésité et du diabète de type 2 » explique le Docteur Scott Friedman, Doyen pour la Recherche Thérapeutique, Professeur de Médecine et de Pharmacologie, en charge de la Division des maladies hépatiques à la faculté de Médecine du Mont Sinai (New York, Etats-Unis). *« Les mécanismes pathophysiologiques sous-jacents qui conduisent au développement et à la progression de la NAFLD et de la NASH sont très complexes, et soutiennent la nécessité de développer des traitements innovants agissant sur différentes cibles. Les thérapies combinatoires ciblant plusieurs voies d'intérêt, comme l'activation directe de l'AMPK et l'inhibition du MPC, pourraient rencontrer un grand succès à l'avenir pour le traitement de la NASH. »*

« Le PXL770, un activateur direct de l'AMPK, et le DRX-065, un inhibiteur du MPC, sont des cibles très prometteuses pour le traitement de la NASH, car ils ont le potentiel de traiter les causes sous-jacentes à l'origine des maladies hépatiques. Nous sommes convaincus que ces mécanismes utilisés en monothérapie, de manière combinée, ou en association avec d'autres agents pourraient offrir un traitement efficace de cette pathologie » a déclaré le Docteur Pascale Fouqueray, MD, PhD, Vice-Président Exécutif, Directrice du Développement Précoce et Médecine Translationnelle chez Poxel.

« DeuteRx se réjouit de travailler en collaboration avec l'équipe de Poxel pour le développement du DRX-065 et des autres programmes, dans l'intérêt des patients souffrant de pathologies métaboliques, telles que la NASH et d'autres maladies rares ou de spécialité » a commenté le Docteur Sheila DeWitt, Directeur Général de DeuteRx. *« Notre accord avec Poxel est en ligne avec la stratégie de DeuteRx qui consiste à nouer des partenariats avec des sociétés innovantes qui associent une expertise mondiale dans le développement des médicaments et une expérience démontrée en termes de collaborations internationales fructueuses et fortement créatrices de valeur. »*

Modalités financières de l'accord

L'accord avec DeuteRx prévoit l'acquisition par Poxel du DRX-065 et d'un portefeuille d'autres programmes, comprenant des candidats médicaments deutérés pour le traitement des maladies métaboliques rares et de spécialité, pour un versement initial de 6,8 M€ (8 M\$) et 1,29 million d'actions ordinaires nouvelles de Poxel à un cours de de 6,91 € (8,09 \$)² par action, représentant 4,99 % du capital de Poxel.

Ces actions seront émises par voie d'augmentation de capital sans droits préférentiels de souscription au seul bénéfice de DeuteRx, conformément à l'article L. 225-138 du Code du commerce et dans le



cadre de la quinzième résolution adoptée par l'Assemblée Générale des Actionnaires réunie le 21 juin 2018.

DeuteRx pourra potentiellement percevoir des paiements d'étape liés à l'atteinte d'objectifs de développement et réglementaires, en numéraire ou en actions, à partir de la publication des résultats positifs de phase II, ainsi que des paiements liés aux ventes et des redevances à un chiffre sur les ventes nettes. Les paiements futurs sont soumis à la réussite du développement clinique et/ou à la commercialisation des programmes.

Au 30 juin 2018, la trésorerie et les équivalents de trésorerie de Poxel s'élevaient à 94,4 M€ (110,1 M\$). Sur la base du plan de développement actuel de la Société, et en tenant compte de cette opération, le financement des activités est assuré jusqu'en 2021 et devrait permettre la finalisation des études de preuve de concept cliniques pour le PXL770 et le DRX-065.

Opportunité de développement et processus réglementaire accélérés

Poxel prévoit de procéder à un développement et processus réglementaire accélérés pour la commercialisation du DRX-065, sur la base des données disponibles de sa molécule mère, la pioglitazone. Une telle approche présentant un risque réduit a déjà été adoptée dans le cadre du développement de médicaments stéréoisomère unique ainsi que de médicaments deutérés. Ces deux approches ont permis la mise sur le marché de produits aux propriétés thérapeutiques améliorées par rapport au produit parent.

MTS Health Partners, L.P. est intervenu en qualité de conseil financier exclusif de Poxel pour cette opération.

Conférence téléphonique

Poxel tiendra une conférence téléphonique en français aujourd'hui à 18h00, heure de Paris, afin de présenter cet accord de partenariat aux investisseurs. Pour accéder à la conférence téléphonique, veuillez composer le numéro ci-dessous.

Tel. : +33 (0)1 70 71 01 59
PIN : 54110007#

Afin d'accéder à la réécoute, veuillez composer le numéro ci-dessous.

Tel. : +33 (0)1 72 72 74 02
PIN : 418784814#

À propos de la NASH

La stéato-hépatite non alcoolique (NASH) est une maladie métabolique dont l'origine est mal connue et qui devient une pandémie. 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)³.

À propos du DRX-065

Le DRX-065 est le stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium et mis au point par DeuteRx LLC. La pioglitazone est un médicament qui a fait l'objet des études les plus avancées pour le traitement de la NASH et a permis la « résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose » dans un essai de phase IV⁴. La 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) dans les protocoles de traitement des cas de NASH avérés par biopsie¹. Toutefois, l'emploi de la pioglitazone a été restreint dans la NASH en raison des effets secondaires des PPAR γ , dont la prise de poids, les fractures et la rétention hydrique.

La pioglitazone est un mélange, en proportions égales, de deux molécules miroirs (stéréoisomères) qui s'interconvertissent *in vivo*. En utilisant une substitution au deutérium, DeuteRx est parvenu à stabiliser chaque stéréoisomère et à définir leurs propriétés pharmacologiques diamétralement opposées. Des études *in vitro* ont montré que le DRX-065 est un inhibiteur ciblant le MPC. Des modèles précliniques ont mis en évidence l'action anti-inflammatoire du DRX-065 et son efficacité dans la NASH 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 DRX-065 aurait un profil thérapeutique supérieur à la pioglitazone dans le traitement de la 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)

À propos de DeuteRx, LLC

DeuteRx est une entreprise pionnière qui a exploré la commutation chirale par deutérium (deuterium-enabled chiral switching - DECS), une approche révolutionnaire d'amélioration de molécules chimiques racémiques (un mélange en proportions égales de deux molécules miroirs ou stéréoisomères) commercialisés et de candidats médicaments pour des indications thérapeutiques diverses. L'élaboration d'un stéréoisomère unique, privilégié, à partir du mélange racémique parent, processus également appelé « commutation chirale », permet souvent d'obtenir des médicaments aux propriétés thérapeutiques supérieures. Toutefois, de nombreux médicaments sont encore développés et commercialisés en tant que mélanges racémiques parce que leurs stéréoisomères s'interconvertissent chimiquement *in vivo*. À ce jour, DeuteRx a démontré que la DECS pouvait servir à stabiliser et caractériser les stéréoisomères de nombreux principes actifs racémiques.

Déclarations prospectives

Toutes les déclarations du présent communiqué de presse qui ne se rapportent pas à des faits historiques, mais ont trait à l'avenir, pourront (i) faire l'objet de modifications qui ne seront pas annoncées et (ii) être conditionnées par des facteurs indépendants de la volonté de la Société. Ces déclarations pourront notamment, sans caractère limitatif, contenir, ou être précédées ou suivies par, des vocables comme « cibler », « croire », « tabler », « viser », « avoir l'intention de », « pouvoir », « anticiper », « estimer », « projeter », ou la marque du futur, de la probabilité ou du conditionnel, ou d'autres vocables ou expressions synonymes ou antonymes. Les déclarations prospectives comportent des risques et incertitudes inhérents indépendants de la volonté de la Société susceptibles d'être à l'origine d'écarts considérables entre les résultats ou la performance réels de la Société et les résultats ou la performance attendus exprimés, explicitement ou implicitement, dans ces déclarations prospectives. Conformément au droit et à la réglementation applicables, l'émission de nouvelles actions ordinaires de la Société mentionnée dans le présent communiqué de presse ne requiert pas la publication d'un prospectus.

1. J Hepatol. 2016, 64(6),1388-402 ; Hepatology 2018, 67, 328-357
2. L'accord soumet les 1,29 million de nouvelles actions ordinaires émises en faveur de DeuteRx à une période de blocage de neuf mois et prévoit certaines autres interdictions. Le prix d'émission d'actions nouvelles au profit de DeuteRx consenties à titre de versement initial, ainsi qu'au titre des paiements conditionnels ultérieurs sous la forme d'actions, sera égal au cours moyen pondéré des volumes des 20 séances de bourse précédant l'émission. Un actionnaire détenant 1 % du capital social émis de Poxel avant l'opération détiendra 0,9501% du capital social émis de Poxel après l'opération.
3. Smith B. K et al., (2016) Am J Physiol Endocrinol Metab 311, E730 – E740
4. Cusi, et al., Ann Intern Med. 2016, 165(5), 305-315)



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 - Europe/US

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

Relations Investisseurs / Média - France

NewCap
Alexia Faure / Nicolas Merigeau
poxel@newcap.eu
+33 1 44 71 98 51

DeuteRx Contact

MacDougall Biomedical Communications
Kari Watson
kwatson@macbiocom.com
+1 781 235 3060