

Poxel présente les résultats complets de l'étude de phase I sur le PXL770, ainsi que le profil de sécurité cardiaque et les données précliniques d'efficacité dans la NASH lors du congrès scientifique AMPK

- **L'étude de phase I a mis en évidence un profil de sécurité et pharmacocinétique favorable du PXL770**
- **Le profil de sécurité cardiaque favorable du PXL770 a été démontré chez des volontaires sains et dans des modèles animaux**
- **L'efficacité du PXL770 a été observée dans un modèle de NASH chez des souris atteintes d'obésité induite par un régime alimentaire**

Lyon, France, le 4 octobre 2018 – 8h00 (CEST) – [POXEL SA](#) (Euronext – POXEL – FR0012432516), société biopharmaceutique spécialisée dans le développement de traitements innovants contre des maladies métaboliques, dont le diabète de type 2 et la stéatohépatite non alcoolique (NASH), annonce aujourd'hui la présentation de données du PXL770 lors du congrès scientifique AMPK - *From Mechanisms to New Therapies* - qui s'est tenu à Niagara-on-the-Lake, Ontario au Canada, du 30 septembre au 4 octobre 2018. Les résultats du PXL770 ont été communiqués lors de deux présentations de posters et d'une présentation orale. Les données présentées ont souligné le profil pharmacocinétique et de sécurité favorable du PXL770 mis en évidence dans l'étude de phase I, ainsi que son profil de sécurité cardiaque et électrocardiographique (ECG) favorable à la fois chez des sujets en bonne santé et dans des modèles animaux. Par ailleurs, des données mécanistiques et d'efficacité dans un modèle murin de NASH provoqué par l'alimentation (DIO-NASH) ont également été présentées. Poxel avait déjà communiqué les résultats de l'étude de phase Ib à doses multiples et croissantes et l'analyse d'interactions médicamenteuses potentielles du PXL770, un activateur direct de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK), dans un [communiqué de presse](#) publié le 18 juillet 2018. Sur la base de ces résultats, la Société a décidé de poursuivre le développement du PXL770 et d'engager la phase IIa de preuve de concept d'ici début 2019 chez des patients atteints d'une stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) susceptible d'évoluer vers la NASH.

« Nous sommes très heureux d'avoir eu l'opportunité de présenter les résultats complets de notre étude de phase I à la communauté scientifique AMPK ainsi qu'à des experts de premier ordre. L'AMPK est un régulateur majeur du métabolisme énergétique et son activation devrait avoir des effets bénéfiques sur des maladies métaboliques et cardiovasculaires » déclare Sophie Bozec, PhD, Vice-Président Senior, Recherche & Développement en Pharmacologie chez Poxel. *« Grâce aux résultats précliniques mécanistiques et d'efficacité positifs dans un modèle DIO-NASH, nous pensons que le PXL770 a le potentiel de traiter les causes sous-jacentes des pathologies caractérisées par une accumulation anormale de lipides dans le 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. »*

« Nous nous réjouissons du lancement du programme de phase IIa de preuve de concept sur le PXL770 dans la NASH début 2019 » explique Thomas Kuhn, Directeur général de Poxel. *« Notre récente acquisition auprès de DeuteRx du PXL065 renforce notre présence dans la NASH, et nous sommes*



l'une des rares sociétés de biotechnologies à mener deux programmes de développement clinique dans ce domaine thérapeutique. Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents qui conduisent au développement et à la progression de la NAFLD et de la NASH sont très complexes, et confirment la nécessité de développer des traitements innovants agissant sur différentes cibles. Nos deux programmes pourraient aboutir au développement de médicaments utilisés en monothérapie, de manière combinée ou en association avec d'autres médicaments. »

Les résultats des deux études de phase I, au cours desquelles le PXL770 a été administré en dose unique ou en doses multiples croissantes chez des sujets volontaires sains (n=124), ont été présentés par poster. Le profil de sécurité était favorable pour toutes les doses étudiées et aucun événement indésirable grave ou entraînant l'arrêt de l'étude n'a été constaté. Le profil de tolérance était également favorable jusqu'à la dose la plus élevée de 500 mg, à la fois en administration unique et multiple, et aucune anomalie n'a été observée par électrocardiogramme. La dose maximale tolérée n'a pas été atteinte. L'évaluation pharmacocinétique a démontré que les taux plasmatiques du PXL770 (Cmax et SSC) augmentaient proportionnellement à la dose après une administration unique par voie orale. Après administrations successives, la PK (Cmax et SSC) du PXL770 était linéaire avec une tendance à la saturation à la dose testée la plus élevée. Ces résultats suggèrent que le PXL770 a le potentiel pour entrer en phase II de développement.

Dans un deuxième poster, la sécurité cardiaque a été étudiée de manière approfondie dans un programme *in vivo*. Une étude pharmacologique sur des modèles murins a démontré que l'administration du PXL770 (75 mg/kg deux fois par jour) n'a pas induit d'hypertrophie cardiaque après 16 semaines de traitement et les études toxicologiques n'ont mis en évidence aucune hypertrophie cardiaque ni accumulation de glycogène dans le myocarde après administration de 1000 mg/kg de PXL770 pendant 13 semaines. Ces résultats ont été reproduits chez des chiens traités pendant 13 semaines sans qu'aucune augmentation du glycogène cardiaque ne soit observée (coloration PAS - Periodic Acid Schiff). Les enregistrements de Holter-ECG sur 24 heures réalisés dans l'étude de 13 semaines chez des chiens n'ont pas mis en évidence de troubles du rythme ou de la conduction. Enfin, les études réglementaires de pharmacologie de sécurité (test d'inhibition du canal hERG, test patch-clamp hERG et radio télémétrie chez le chien) évaluant le risque cardiaque (mesure de la repolarisation cardiaque, des paramètres électrocardiographiques et de la pression artérielle) n'ont mis en évidence aucun problème de sécurité. La sécurité cardiaque favorable est renforcée par l'absence d'événement indésirable après analyse de nombreux ECG réalisés chez des sujets sains après administration du PXL770 sur une période plus courte dans le cadre du programme de phase I.

Par ailleurs, la Société a réalisé une présentation orale du PXL770 et de son profil préclinique en tant qu'activateur direct de l'AMPK, particulièrement dans un modèle murin de NASH provoqué par l'alimentation (DIO-NASH) avec un régime riche en graisses, fructose et cholestérol pendant 45 semaines. Les résultats ont mis en évidence l'effet bénéfique de l'activation de l'AMPK dans le modèle de NASH, et le potentiel du PXL770 comme nouvelle alternative thérapeutique prometteuse dans le traitement de la NAFLD, et plus particulièrement de la NASH, en agissant sur les trois principales caractéristiques physiopathologiques de ces maladies : la stéatose, l'inflammation et la fibrose.

Les posters intitulés « *PXL770, a direct AMPK activator, shows a favorable cardiac safety profile* » (Démonstration du profil de sécurité cardiaque favorable du PXL770, un activateur direct de l'AMPK), et « *PXL770, a direct AMPK activator for the treatment of NASH, shows a favorable PK, tolerability and safety profile in humans* » (PXL770, un activateur direct de l'AMPK pour le traitement de la NASH, possède un profil pharmacocinétique, de tolérance et de sécurité favorable chez l'homme), peuvent être consultés sur le site web de la Société sous « Posters », ou en cliquant sur le lien suivant <https://www.poxelpharma.com/fr/portefeuille-produits/posters>.

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 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)³.

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 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) avance dans son développement clinique avec le lancement d'un programme de 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 actuellement en phase I de développement pour le traitement de la NASH. Poxel dispose également d'autres programmes à un stage plus précoce de développement dont des candidats médicaments deutérés pour le traitement de maladies métaboliques rares et de spécialité. 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)

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