



Communiqué de presse

## **Poxel annonce le lancement de la deuxième partie de l'étude de phase Ia du PXL065 dans le traitement de la NASH**

- **Les données obtenues à ce jour sur le PXL065 suggèrent un profil favorable pour le traitement de la NASH**

Lyon, France, le 26 novembre 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 le lancement de la deuxième partie de l'étude de phase Ia du PXL065, un stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium. Six volontaires sains par groupe seront recrutés pour cette deuxième partie de l'étude de phase Ia avec pour objectif principal d'évaluer l'innocuité et la tolérance, et pour objectif secondaire d'évaluer la relation dose-effet. Le protocole de cette étude de phase Ia, discuté avec la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis au cours d'une réunion de pré-IND (Investigational New Drug), prévoit l'administration de deux doses orales uniques du PXL065, et jusqu'à trois doses supplémentaires potentielles.

Dans la première partie de l'étude de phase Ia, dont les résultats ont été présentés à l'occasion du congrès de l'AASLD 2018 (American Association for the Study of Liver Diseases), douze volontaires sains ont reçu une dose orale unique de 22,5 mg de PXL065 ou de 45 mg d'Actos®\*. Cette étude avait démontré la sécurité et la bonne tolérance du PXL065, sans événement indésirable. D'après la modélisation des résultats pharmacocinétiques (PK), l'exposition à la R-pioglitazone obtenue avec la dose de 15 mg de PXL065 est similaire à celle obtenue avec 45 mg de la molécule mère, la pioglitazone (Actos®\*), ce qui suggère une efficacité similaire, associée à moins d'effets secondaires (notamment une prise de poids et une rétention hydrique limitées).

*« La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) devient une épidémie mondiale, et constitue la pathologie hépatique chronique la plus fréquente chez les patients obèses pré-diabétiques ou souffrant de diabète de type 2, »* déclare le Dr Kenneth Cusi, Chef du Pôle Endocrinologie, Diabète & Métabolisme du Service de Médecine de l'Université de Floride. *« En ciblant l'inhibition du transporteur mitochondrial du pyruvate (Mitochondrial Pyruvate Carrier – MPC), le PXL065 pourrait améliorer la résistance à l'insuline, ainsi que l'inflammation, deux cibles qui pourraient s'avérer très intéressantes pour traiter la stéatohépatite chez les patients atteints de NASH. »*

*« Suite à la signature de l'accord d'acquisition avec DeuteRx pour le PXL065, l'IND octroyée pour le PXL065 a été rapidement transférée à Poxel, et nous avons lancé la deuxième partie de l'étude de phase Ia. Les données sur le PXL065 qui seront générées par cette étude, dont les résultats de pharmacocinétique et la modélisation basée sur la dose la plus élevée autorisée de pioglitazone, devraient nous permettre de définir les doses optimales pour la prochaine phase de développement »* explique Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel.

*« Les mécanismes physiopathologiques 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 de nouveaux traitements agissant sur différentes cibles. Nous pensons que cibler différentes voies pertinentes, telles que l'inhibition du MPC avec le PXL065, et l'activation directe de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK) avec le PXL770, pourrait améliorer le traitement de la NASH, »* poursuit Thomas Kuhn. *« Nous attendons avec impatience le lancement des études de preuve de concept de nos deux programmes dans le traitement de la NASH, prévu en 2019. »*



L'efficacité thérapeutique de la pioglitazone, un médicament autorisé pour le traitement du diabète de type 2, a été démontrée pour la NASH, même chez des patients présentant une fibrose avancée. La pioglitazone est le seul médicament recommandé dans les cas de NASH avérés par biopsie dans les Pratiques Cliniques, publiées conjointement par l'AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) et l'EASL (European Association for the Study of the Liver)<sup>1</sup>. Cependant, ses effets secondaires liés au récepteur PPAR $\gamma$ , tels que la prise de poids, les fractures osseuses et la rétention hydrique, limitent son utilisation et son potentiel thérapeutiques. Le PXL065, un nouveau candidat médicament protégé par brevets, offre une nouvelle approche pour le traitement de la NASH et pourrait potentiellement préserver les bénéfices pharmacologiques de la pioglitazone requis pour le traitement de la NASH, tels qu'une réduction de la stéatose, de l'inflammation, du ballonnement des hépatocytes, et de la fibrose dans le foie, tout en réduisant l'effet agoniste PPAR $\gamma$  et ses effets secondaires associés, qui semblent être liés au stéréoisomère S de la pioglitazone.

### **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 PXL065 (anciennement le DRX-065)**

Le PXL065 est le stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium. 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 IV<sup>2</sup>. 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 biopsie<sup>1</sup>. Toutefois, l'emploi de la pioglitazone a été restreint dans la NASH en raison des effets secondaires des PPAR $\gamma$ , 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 PXL065 est un inhibiteur ciblant le MPC. Des modèles précliniques ont mis en évidence l'action anti-inflammatoire du PXL065 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 PXL065 aurait un profil thérapeutique supérieur à la pioglitazone dans le traitement de la NASH.

### **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)<sup>3</sup>.

### **À propos de Poxel SA**

Poxel s'appuie sur son expertise de développement dans le métabolisme pour poursuivre le développement 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 prévu début 2019. 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](http://www.poxelpharma.com))



\*Actos est le nom commercial de la pioglitazone et une marque déposée par Takeda Chemical Industries, Ltd.

<sup>1</sup>J Hepatol. 2016, 64(6),1388-402; Hepatology 2018, 67, 328-357

<sup>2</sup>Cusi, et al., Ann Intern Med. 2016, 165(5), 305-315)

<sup>3</sup>Source : Smith B. K et al., (2016) Am J Physiol Endocrinol Metab 311, E730 – E740

#### **Contacts :**

##### **Poxel**

Jonae R. Barnes  
Senior Vice President, IR and Public Relations  
[jonae.barnes@poxelpharma.com](mailto:jonae.barnes@poxelpharma.com)  
+1 617 818 2985

##### **Relations Investisseurs / Média - France**

NewCap  
Alexia Faure / Nicolas Merigeau  
[poxel@newcap.eu](mailto:poxel@newcap.eu)  
+33 1 44 71 94 94

##### **Relations Investisseurs / Média - Europe/US**

Trophic Communications  
Gretchen Schweitzer / Stephanie May  
[may@trophic.eu](mailto:may@trophic.eu)  
+49 89 238 877 34 ou +49 171 185 56 82