



Communiqué de presse

Poxel présente de nouvelles données sur le PXL065 à la Conférence NASH-TAG 2019

- **La présentation a mis en évidence des propriétés différentes des stéréoisomères de la pioglitazone et d'autres thiazolidinediones (TZD)**
- **Les données obtenues sur le PXL065 suggèrent un profil plus favorable que celui de la pioglitazone et d'autres TZD pour le traitement de la NASH**

Lyon, France, le 7 janvier 2019 – 8h00 (CEST) – [POXEL SA](#) (Euronext – POXEL – FR0012432516), société biopharmaceutique spécialisée dans le développement de traitements innovants des maladies métaboliques, dont le diabète de type 2 et la stéatohépatite non alcoolique (NASH), annonce aujourd'hui la présentation orale de données sur le PXL065, le stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisée par substitution au deutérium, à la Conférence NASH-TAG 2019. La présentation, intitulée « PXL065, Pioglitazone (pio), and Thiazolidinediones (TZDs): Unravelling Pio's superior efficacy for NASH and role of stereoisomers » (PXL065, Pioglitazone (pio), et Thiazolidinediones (TZD) : explication de l'efficacité supérieure de la pioglitazone dans le traitement de la NASH et rôle des stéréoisomères), s'est déroulée le 5 janvier 2019 à Park City, Utah, aux États-Unis.

La présentation a mis en évidence des aspects clés liés aux rôles pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamique (PD) des stéréoisomères appartenant à la classe des thiazolidinediones (TZD), ainsi que leur pertinence potentielle pour le traitement de la NASH. Des représentants des TZD sont la rosiglitazone, la pioglitazone et la lobégliatone, toutes étant des mélanges de stéréoisomères R et S présentant une interconversion entre chaque stéréoisomère. Des études menées chez l'animal et/ou chez l'homme ont montré que ces composés possèdent une efficacité variable dans le traitement de la NASH.

Les principales observations présentées étaient 1) la comparaison entre la stéréosélectivité marquante de la PK de la pioglitazone en fonction de l'espèce, et celle d'autres TZD, 2) la comparaison des différences inattendues de l'activité sur le récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes gamma (PPAR γ) entre les huit stéréoisomères présents dans la pioglitazone et ses deux métabolites actifs, et 3) la stabilisation des stéréoisomères de la pioglitazone par substitution au deutérium pour caractériser et identifier la R-pioglitazone comme le stéréoisomère de choix pour le traitement de la NASH.

Les données présentées ont démontré que chaque stéréoisomère de la pioglitazone et ses métabolites actifs possèdent une activité PPAR γ différente. D'autres données montrent que le PXL065 est un inhibiteur du transporteur mitochondrial du pyruvate (MPC), sans activité PPAR γ dans un test de recrutement de cofacteurs. Des études sur le PXL065 dans des modèles murins ont démontré les bénéfices hépatiques de la pioglitazone chez des patients atteints de NASH. Dans des modèles précliniques, PXL065 était associé à une prise de poids et une rétention hydrique réduites ou nulles, ces effets secondaires étant principalement associés au stéréoisomère S de la pioglitazone, actif sur le récepteur PPAR γ .

« Les effets bénéfiques des TZD dans la NASH ont été historiquement associés à l'activation du récepteur PPAR γ , mais il est possible qu'ils soient plutôt dus à un effet de modulation mitochondriale » déclare Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel. *« Sachant que le mécanisme d'action du PXL065 passe par l'inhibition du transporteur mitochondrial MPC, le PXL065 devrait avoir des effets bénéfiques sur le ballonnement des hépatocytes, l'inflammation et la stéatose, trois cibles thérapeutiques clés de la NASH. »*



L'efficacité thérapeutique de la pioglitazone (Actos*), un médicament autorisé pour le traitement du diabète de type 2, a été démontrée dans le traitement de la NASH, même chez des patients avec une fibrose à un stade avancé. Cependant, ses effets secondaires liés au récepteur PPAR γ , tels que la prise de poids, les fractures osseuses et la rétention hydrique, limitent son utilisation et son potentiel thérapeutiques. Le PXL065 offre une nouvelle approche pour le traitement de la NASH et pourrait potentiellement conserver les bénéfiques 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 les effets secondaires associés au récepteur PPAR γ , qui semblent être associés au stéréoisomère S de la pioglitazone.

À propos des résultats du PXL065

L'activité PPAR γ et l'inhibition du transporteur mitochondrial MPC ont été mesurées *in vitro*. Des études PK avec des doses uniques et multiples ont été menées chez la souris, le rat et le chien. La prise de poids et l'œdème ont été évalués chez des souris C57BL/6J, et l'efficacité sur la NASH a été évaluée dans des modèles murins DIO-NASH.

Une étude de phase la par administration de doses uniques a été réalisée pour évaluer la sécurité, la tolérance et la PK de 22,5 mg de PXL065 comparés à 45 mg d'Actos®. Chez l'homme, les résultats PK et la modélisation indiquent que l'efficacité sur la NASH de 15 mg de PXL065 pourrait être potentiellement similaire à celle de 45 mg d'Actos® avec peu, voire aucune prise de poids ni rétention hydrique. Dans le cadre du programme de phase I, l'étude en cours avec des doses uniques supplémentaires sera suivie d'une étude avec des doses croissantes multiples.

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

Le PXL065, anciennement le DRX-065, 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 IV¹. 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 biopsie². 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 osseuses et la rétention hydrique.

La pioglitazone est un mélange, en proportions égales, de deux molécules miroirs (stéréoisomères) qui s'interconvertissent *in vivo*. Par 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 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. 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 stade 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)



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

¹Cusi, et al., Ann Intern Med. 2016, 165(5), 305-315)

²J Hepatol. 2016, 64(6),1388-402; Hepatology 2018, 67, 328-357

Contacts :

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 / Stephanie May
may@trophic.eu
+49 89 238 877 34 ou +49 171 185 56 82