

## **Poxel fait le point sur ses programmes et annonce des résultats précliniques pour le PXL770, en association thérapeutique dans le traitement de la NASH et pour d'autres maladies métaboliques**

- Le PXL770, un activateur direct innovant de l'AMPK, a montré des bénéfices thérapeutiques supplémentaires dans un modèle NASH en association avec d'autres molécules en phase de développement avancé
- Le PXL770 a également montré un bénéfice thérapeutique dans un modèle animal présentant une pathologie cardiaque et rénale, et dans un modèle d'adrénoleucodystrophie (ALD) / adrénomyélongueuropathie (AMN)
- Poxel prévoit de poursuivre l'évaluation de sa plateforme AMPK afin de développer et d'élargir son portefeuille produits à d'autres maladies métaboliques chroniques et rares
- Poxel annonce également aujourd'hui une augmentation de capital de 17,7 MEUR (19,4 M\$) afin d'accélérer le développement du PXL770 et du PXL065 dans le traitement de la NASH, et de poursuivre le développement de ses programmes et de son portefeuille produits dans d'autres maladies métaboliques
- Les résultats des études PK/PD et de la Phase IIa du PXL770 dans le traitement de la NASH restent attendus aux deuxième et troisième trimestres respectivement

**LYON, France, le 25 mai 2020** — 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 de nouveaux résultats précliniques pour le PXL770, candidat le plus avancé issu de sa plateforme AMPK (Protéine Kinase activée par l'Adénosine Monophosphate). Le PXL770, un activateur direct de l'AMPK, a été évalué dans un modèle de NASH chez le rongeur en association avec d'autres composés clés en cours de développement, dont un agoniste FXR (acide obéticholique), un agoniste du récepteur GLP-1 (sémaglutide) et un agoniste des récepteurs  $\beta$  des hormones thyroïdiennes (MGL-3196). Les résultats confirment que le PXL770 pourrait devenir un nouveau traitement de la NASH et apporter des

bénéfices complémentaires en association avec d'autres traitements possédant des mécanismes d'action différents.

Le PXL770 a également été évalué chez le rongeur dans un modèle de néphropathie diabétique avec insuffisance cardiaque ainsi que dans un modèle d'adrénoleucodystrophie (ALD) / adrénomyélongueuropathie (AMN), une maladie métabolique neurodégénérative héréditaire, rare et mortelle. Les résultats de ces études montrent l'intérêt de l'activation de l'AMPK pour le traitement d'un large panel de maladies qui se caractérisent par un dysfonctionnement métabolique.

Poxel a mené ces études dans le cadre d'une évaluation plus globale du PXL770 pour le traitement d'un ensemble de maladies métaboliques, en complément de l'étude clinique de Phase II et de son programme de développement dans la NASH.

*« L'AMPK est une cible pharmaceutique très intéressante, capable de moduler à la fois les voies métaboliques et inflammatoires, et qui pourrait présenter un véritable potentiel pour le traitement de différentes maladies métaboliques rares et chroniques »,* déclare le Dr David E. Moller, Directeur Scientifique de Poxel. *« Ces nouvelles données précliniques indiquent que le PXL770, associé avec d'autres composés en cours de développement dans la NASH, pourrait présenter des bénéfices — additifs ou synergiques — encore plus importants, permettant de traiter les causes profondes de la NASH. Nous sommes également très satisfaits de ces nouvelles données qui mettent en évidence le potentiel du PXL770, et plus largement de l'activation de l'AMPK, dans le traitement d'autres pathologies chroniques graves, allant des maladies métaboliques courantes à des formes plus rares de ces maladies ».*

*« Ces études constituent une étape supplémentaire pour le PXL770 et s'ajoutent à la base de données croissante qui soutient le développement continu de notre plateforme AMPK. Ces résultats démontrent à nouveau le potentiel du PXL770 dans la NASH et valident notre hypothèse selon laquelle l'activation de l'AMPK pourrait faire l'objet d'une utilisation plus large dans d'autres maladies métaboliques »,* explique Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel. *« Nous sommes impatients d'obtenir les prochains résultats de l'étude pharmacocinétique (PK) / pharmacodynamique (PD) et de l'étude de Phase 2a évaluant le PXL770 dans le traitement de la NASH. Nous souhaitons également saisir toute nouvelle opportunité d'évaluer d'autres maladies métaboliques grâce à notre plateforme APMK et sommes déterminés à étudier toutes les options susceptibles de contribuer à la valeur de notre portefeuille produits ».*

Parallèlement à ses efforts de recherche de nouveaux médicaments, la Société se concentre sur l'avancement de ses études cliniques dans le traitement de la NASH, qui incluent notamment l'étude clinique en cours de Phase IIa évaluant l'efficacité et l'innocuité du PXL770 chez environ 100 patients probablement atteints de NASH. Les résultats de cette étude sont attendus au 3<sup>e</sup> trimestre 2020. Par ailleurs, l'étude PK/PD qui évalue le profil du PXL770 chez des patients atteints de la maladie du foie gras non alcoolique (NAFLD) touche à sa fin, et les résultats sont attendus au cours du

deuxième trimestre 2020. Par ailleurs, l'Imeglimine, produit phare de Poxel pour le traitement du diabète de type 2, poursuit son développement, avec la préparation de la demande d'enregistrement au Japon et le programme de Phase III aux Etats-Unis. La Société entend par ailleurs capitaliser sur son expertise dans la recherche de nouveaux médicaments et leur développement afin d'élargir son portefeuille de produits dans le domaine des maladies métaboliques. La plateforme AMPK de Poxel comprend actuellement son candidat le plus avancé, le PXL770, ainsi qu'un vaste portefeuille de molécules activatrices de l'AMPK. La Société dispose également d'une plateforme de molécules de thiazolidinediones deutérées (TZD) en cours d'évaluation pour le traitement des maladies métaboliques.

### **Présentation des résultats des études évaluant le PXL770 en association thérapeutique dans la NASH**

Ces études ont été réalisées sur un modèle murin DIO-NASH (NASH liée à une obésité induite par l'alimentation). Les souris étaient traitées soit en monothérapie par l'un des composés suivants : le PXL770, l'acide obéticholique (OCA, Intercept), le Sémaglutide (SMG, Novo Nordisk), ou le MGL-3196 (MGL, Madrigal), soit par le PXL770 en association avec l'un des trois autres composés. Les principales observations de l'étude comprennent :

- La confirmation de l'efficacité potentielle du PXL770 en monothérapie comparée à chacun des trois autres composés.
- La confirmation in vivo que les traitements associant le PXL770 à l'OCA et le PXL770 au SMG entraînent des améliorations supplémentaires de plusieurs paramètres clés de la pathologie.
- La confirmation in vivo que l'association du PXL770 au MGL induit une réduction supplémentaire de la teneur en lipides du foie.

Les résultats des études précliniques évaluant le PXL770 en association avec d'autres composés seront soumis pour publication ou présentés lors d'un prochain congrès scientifique.

### **Présentation des résultats des études évaluant le PXL770 dans des maladies métaboliques chroniques rares**

**Modèle de néphropathie diabétique avec insuffisance cardiaque :** en collaboration avec le Professeur Paul Mulder (Faculté de médecine de l'Université de Rouen, France), le PXL770 a été évalué sur des rats ZSF1, un modèle spécifique de néphropathie diabétique et d'insuffisance cardiaque induite par une dysfonction métabolique. Dans cette étude, le PXL770 a notamment empêché l'évolution de la maladie, induisant une amélioration de la fonction rénale, de l'albuminurie et de plusieurs indicateurs de la fonction diastolique du ventricule gauche, comparé aux rats ZSF1 non traités. Les données complètes de ces études seront présentées lors d'un prochain congrès scientifique en 2020.

**Modèle d'ALD/AMN** : en collaboration avec Jaspreet Singh, PhD (Hôpital Henry Ford Health, Detroit, MI, États-Unis), plusieurs études ont été menées pour évaluer les effets de l'activation directe de l'AMPK dans des modèles d'ALD/AMN. Ces études ont été réalisées sur des cellules humaines issues de patients atteints d'une AMN liée au chromosome X due à des mutations du gène codant pour le transporteur d'acides gras peroxysomal ABCD1, et sur un modèle animal d'ALD/AMN (souris ALD-KO, déficiente en ABCD1). Dans les cellules issues de patients, le PXL770 a réduit les taux accrus d'acides gras à très longue chaîne. Une régulation positive des transporteurs d'acides gras alternatifs (ABCD2 et 3) a également été observée, suggérant la possibilité de compenser le déficit en transporteur ABCD1. Chez la souris ALD-KO, l'administration *in vivo* du PXL770 a réduit les taux anormalement élevés d'acides gras à très longue chaîne dans le cerveau et le plasma. Les données complètes de ces études seront présentées lors d'un prochain congrès scientifique et soumises à publication.

### **A propos de la NASH**

La stéatohépatite 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 de type 2. Il n'existe actuellement aucun traitement disponible.

### **A propos de la néphropathie diabétique**

La néphropathie diabétique est la cause la plus fréquente des maladies chroniques rénales et entraîne une morbidité (dialyse, maladie cardiaque) et une mortalité importantes. Les perturbations biochimiques métaboliques et l'activation des voies pro-inflammatoires sont des facteurs aggravants majeurs de la pathologie. Il a été démontré que l'AMPK joue un rôle dans la modulation de ces voies. Très peu de thérapies approuvées sont disponibles et elles n'atténuent que partiellement la progression de la néphropathie diabétique.

### **A propos de l'adrénoleucodystrophie (ALD) et de l'adréno-myélonéuropathie (AMN)**

L'ALD et l'AMN sont des maladies métaboliques monogéniques liées au chromosome X, causées par des mutations du gène codant pour le transporteur d'acides gras ABCD1 peroxysomal. Un mauvais métabolisme des lipides entraîne l'accumulation d'acides gras à très longue chaîne dans les tissus, ce qui provoque une inflammation et des lésions cellulaires. Les principales conséquences sont : une insuffisance surrénalienne, des lésions cérébrales accompagnées de graves troubles neurocognitifs, une neuropathie périphérique et des décès dans la petite enfance. Rien qu'aux États-Unis, on compte 10 000 à 15 000 patients (ALD et AMN combinées).



Actuellement, aucun médicament spécifique ne permet de prendre en charge ou de traiter ces malades.

### **A 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 stéatohépatite non alcoolique (NASH).

### **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 le **diabète de type 2** et la **stéatohépatite non-alcoolique (NASH)**. La Société dispose actuellement d'un portefeuille de 3 produits à un stade de développement clinique intermédiaire à avancé ainsi que des opportunités à un stade plus précoce. L'**Imeglimine**, produit phare de Poxel et premier d'une nouvelle classe de médicaments, cible le dysfonctionnement mitochondrial. Avec son partenaire Sumitomo Dainippon Pharma, Poxel a achevé avec succès le programme de phase III TIMES dans le traitement du diabète de type 2 au Japon. La Société a également établi un partenariat avec Roivant Sciences qui 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) est actuellement en 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) avance dans son développement clinique vers le lancement d'un programme de phase II 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. 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](http://www.poxelpharma.com).

Toutes les déclarations autres que les énoncés de faits historiques inclus dans le présent communiqué de presse au sujet d'événements futurs sont sujettes à (i) des changements sans préavis et (ii) des facteurs indépendants de la volonté de la Société. Ces déclarations peuvent comprendre, sans s'y limiter, tout énoncé précédé,



suivi ou incluant des mots tels que « cibler », « croire », « s'attendre à », « viser », « avoir l'intention de », « pouvoir », « prévoir », « estimer », « planifier », « projeter », « vouloir », « pouvoir avoir », « susceptible de », « probable », « devoir », et d'autres mots et termes ayant un sens similaire ou la forme négative qui en découle. Les déclarations prospectives sont assujetties à des risques et à des incertitudes inhérents indépendants de la volonté de la Société qui pourraient conduire à ce que les résultats ou les performances réels de la Société diffèrent considérablement des résultats ou des performances attendus exprimés ou sous-entendus dans ces déclarations prospectives.

Dans le contexte de la pandémie de COVID-19 déclarée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) le 12 mars 2020, la Société a entrepris un examen complet de l'impact de l'épidémie sur ses activités. Compte tenu de l'évolution rapide de la situation, la Société met régulièrement à jour cette évaluation.

La Société prévoit que la pandémie de COVID-19 pourrait avoir un impact négatif notable sur ses activités. À l'échelle mondiale, le COVID-19 pourrait notamment affecter l'organisation interne et l'efficacité de la Société, en particulier dans les pays où elle est implantée et où les autorités ont mis en place des mesures de confinement, tandis que la détérioration des conditions de marché serait susceptible d'affecter la capacité de la Société à lever des fonds supplémentaires et (ou) à conclure de nouveaux partenariats. De façon plus spécifique, la Société pourrait pâtir de retards dans son approvisionnement en principes ou en produits pharmaceutiques, dans les essais précliniques ou cliniques, ainsi que dans les réponses attendues des autorités réglementaires, susceptibles d'affecter ses programmes de développement. La Société continue de suivre la situation de façon proactive.

## **Contacts**

### **Poxel SA**

Jonae R. Barnes

Senior Vice-Président, Relations investisseurs, Communication Corporate et Relations publiques

[jonae.barnes@poxelpharma.com](mailto:jonae.barnes@poxelpharma.com)

+1 617 818 2985

Aurélié Bozza

Directrice communication et relations investisseurs

[aurelie.bozza@poxelpharma.com](mailto:aurelie.bozza@poxelpharma.com)

+33 6 99 81 08 36

### **Relations investisseurs / Médias - France**

NewCap

Emmanuel Huynh / Arthur Rouillé

[poxel@newcap.eu](mailto:poxel@newcap.eu)



+33 1 44 71 94 94

**Relations investisseurs / Médias – Europe / Etats-Unis**

Trophic Communications

Joanne Tudorica / Valeria Fisher

[tudorica@trophic.eu](mailto:tudorica@trophic.eu) / [fisher@trophic.eu](mailto:fisher@trophic.eu)

+49 17 135 127 33 / +49 17 580 418 16