



Communiqué de presse

Poxel annonce des résultats positifs de l'étude de phase II (DESTINY-1) pour le PXL065, nouveau stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisé par substitution au deutérium, dans la NASH

- **L'étude de phase II pour le traitement de la NASH a atteint son critère principal d'évaluation en termes d'efficacité ; après 36 semaines de traitement par le PXL065, les patients ont présenté une amélioration statistiquement significative du taux de masse grasse dans le foie, mesuré par résonance magnétique, permettant d'évaluer la fraction de graisse en densité de proton (FGDP-IRM), et ce pour toutes les doses de PXL065.**
- **Parmi les principaux critères d'évaluation secondaires, le biomarqueur de fibrogenèse Pro-C3, présente une amélioration statistiquement significative chez les patients ayant reçu le PXL065.**
- **Le PXL065 a démontré un bon profil de tolérance et de sécurité d'emploi, sans augmentation du poids ou d'œdèmes locaux des membres inférieurs, liés à la dose de PXL065. Le profil d'innocuité du PXL065 est cohérent comparé aux résultats publiés sur la pioglitazone, avec une réduction des effets secondaires liés à l'activation des récepteurs PPAR γ .**
- **Les résultats histologiques sont attendus en septembre et permettront, avec ces premiers résultats positifs, de définir les prochaines étapes de développement du PXL065 dans la NASH.**

LYON, France, le 30 août 2022 – POXEL SA (Euronext : POXEL - FR0012432516), société biopharmaceutique au stade clinique développant des traitements innovants pour les maladies métaboliques chroniques graves, dont la stéatohépatite non alcoolique (NASH) et les maladies métaboliques rares, annonce aujourd'hui les premiers résultats positifs de DESTINY-1 (étude d'efficacité et de sécurité de l'énantiomère R de la pioglitazone (PXL065) stabilisée par substitution au deutérium dans la NASH), une étude de phase II avec le PXL065 dans le traitement de la NASH. Le PXL065 est un nouveau stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisé par substitution au deutérium, molécule innovante brevetée, qui présente une activation réduite des récepteurs PPAR γ , mais conserve les actions non génomiques de la thiazolidinedione (TZD).

« La pioglitazone a fait la preuve de son efficacité dans la NASH avec, à ce jour, 6 études cliniques chez des patients atteints de NASH ayant mis en évidence des améliorations histologiques manifestes qui se comparent favorablement aux autres molécules orales en développement », a déclaré Stephen Harrison, MD, Président du Summit Clinical Research. « L'étude DESTINY-1 a été conçue pour montrer que le PXL065 pouvait avoir un profil d'efficacité similaire aux produits ciblant l'activation des récepteurs PPAR γ , tout en limitant les effets indésirables comme notamment la prise de poids et les œdèmes. En tant qu'investigateur principal de cette importante étude, je suis très satisfait des données obtenues



jusqu'à présent et me réjouis d'examiner prochainement les résultats histologiques ».

« Les données obtenues à ce jour étayent notre hypothèse que la stabilisation par le deutérium de l'énantiomère R de la pioglitazone permet d'obtenir un profil pharmacologique différencié, qui réduit l'activation des récepteurs PPAR γ et ainsi les effets indésirables associés, tout en conservant des éléments d'efficacité de la pioglitazone », a déclaré Pascale Fouqueray, MD, PhD, Vice-Présidente Exécutive, Développement Clinique et Affaires Réglementaires de Poxel. « Les effets positifs sur la réduction du taux de masse grasse dans le foie, et sur l'un des biomarqueurs reconnus de la fibrogenèse, sont rassurants. Nous sommes impatients de pouvoir analyser prochainement les résultats histologiques de cette étude ».

« Ces résultats de phase II dans la NASH sont une étape importante pour Poxel et s'ajoutent à notre historique de succès en matière d'études cliniques. Après analyse des données histologiques de l'étude DESTINY-1, le PXL065 pourrait faire l'objet d'un programme pivot de phase III dans la NASH, pour laquelle il n'existe pas de traitement à ce jour, ce qui représente une opportunité de marché significative », a déclaré Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel. « Les résultats publiés aujourd'hui confirment également l'intérêt de notre plateforme de thiazolidinediones deutérées, qui pourraient être utilisées dans d'autres indications telles que l'ALD. Nous sommes pleinement engagés dans notre objectif d'amélioration de la santé et du bien-être des patients par le développement de traitements innovants pour les maladies métaboliques chroniques graves ».

Résumé des résultats de l'étude de phase II (DESTINY-1) pour le PXL065 dans la NASH

DESTINY-1 est une étude de phase II randomisée, d'une durée de 36 semaines, réalisée en double aveugle, en groupes parallèles avec contrôle placebo, dans plusieurs sites cliniques aux États-Unis, et visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de différentes doses du PXL065 chez des patients atteints de NASH non cirrhotique confirmée par biopsie. Le critère principal d'évaluation de l'étude était la mesure de l'évolution du taux de masse grasse dans le foie, mesurée par résonance magnétique permettant d'évaluer la fraction de graisse en densité de proton (FGDP-IRM). L'étude a également évalué les effets du PXL065 sur l'histologie hépatique, ainsi que sur d'autres biomarqueurs métaboliques et non métaboliques. Les résultats histologiques sont attendus en septembre.

Les premiers résultats disponibles à l'heure actuelle sont les suivants :

- L'étude comprenait 117 patients chacun randomisés dans l'un des 4 groupes de traitement quotidien (QD) (7,5 mg, 15 mg, 22,5 mg, placebo).
- Le critère principal d'évaluation de l'efficacité a été atteint : une diminution relative moyenne statistiquement significative ($p=0,024$ à $p=0,008$) par rapport au groupe placebo de 21% à 25% du taux de masse grasse dans le foie a été observée à 36 semaines à toutes les doses de PXL065. Par ailleurs, 40% des patients ayant reçu le PXL065 à la dose de 22,5 mg ont obtenu une réduction relative supérieure à 30% du pourcentage de masse grasse dans le foie.
- Les résultats des biomarqueurs non invasifs comprenaient une diminution dose-dépendante



de biomarqueurs de la fibrogenèse : la concentration de Pro-C3 (significative par rapport au placebo à la dose de 22,5 mg ; $p=0,02$) et l'indice ELF (Enhanced Liver Fibrosis). Une diminution de la valeur moyenne de l'enzyme hépatique ALT, atteignant 18,4 IU/L par rapport aux valeurs de début d'étude, a été observée. Cependant, ce paramètre n'a pas atteint le seuil de signification statistique. Une analyse plus approfondie des données est en cours.

- Il n'y a pas eu d'effet dose-dépendant sur la prise de poids : une augmentation mineure de 0,68 kg a été observée à la dose maximale de 22,5 mg par rapport au placebo. Il n'a pas non plus été observé d'effet dose-dépendant de l'incidence des œdèmes par rapport au groupe placebo. Les autres mesures liées à la sécurité ont démontré que le PXL065 était globalement sûr et bien toléré ; le nombre de patients présentant des effets indésirables graves liés au traitement était globalement identique dans tous les groupes, y compris le groupe placebo.
- Comme attendu, les dosages pharmacocinétiques ont montré des concentrations du PXL065 proportionnelles à la dose avec des concentrations plus élevées du stéréoisomère R de la pioglitazone et plus réduite du stéréoisomère S (responsable de l'activation des récepteurs PPAR γ).

Des données complémentaires des résultats histologiques sont attendues en septembre. Les résultats complets de la phase II seront soumis pour présentation lors d'une prochaine réunion scientifique.

À propos du PXL065

Le PXL065 est un nouveau stéréoisomère R de la pioglitazone stabilisé par substitution au deutérium breveté. Bien que la pioglitazone ne soit pas autorisée par la FDA pour le traitement de la NASH, elle est le médicament le plus largement étudié pour le traitement la NASH, et dont l'efficacité pour « traiter la NASH sans aggraver la fibrose » a été démontrée dans une étude de Phase IV¹. La pioglitazone est le seul médicament recommandé pour les patients atteints de NASH confirmée par biopsie dans les Directives des Pratiques publiées par l'AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*) et l'EASL (*European Association for the Study of the Liver*)². Cependant, l'utilisation hors indication de la pioglitazone pour la NASH est limitée par ses effets secondaires liés au récepteur PPAR γ , tels que la prise de poids, les fractures osseuses et la rétention hydrique.

La pioglitazone est un mélange à parts égales de deux molécules miroirs (stéréoisomères R et S) se convertissant l'une en l'autre *in vivo*. Grâce au deutérium, Poxel a pu stabiliser chacun des stéréoisomères et caractériser leurs différentes propriétés pharmacologiques. Les études *in vitro* ont montré que le PXL065 cible et inhibe le transporteur mitochondrial du pyruvate (MPC). Des études sur des modèles animaux précliniques ont mis en évidence un effet anti-inflammatoire et une activité sur la NASH associée à la pioglitazone avec peu ou pas de prise

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

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



de poids ou de rétention hydrique, ces effets secondaires étant associés au stéréoisomère S³. Les résultats de l'étude de phase II dans la NASH (DESTINY-1) disponibles à ce jour montrent des effets statistiquement significatifs du PXL065 sur le taux de masse grasse dans le foie et sur un biomarqueur de fibrogenèse hépatique. Par rapport aux données publiées sur la pioglitazone, la réduction des effets secondaires, tels que la prise de poids et l'apparition d'œdème est également manifeste. Sur la base des résultats précliniques, de Phase I et des résultats préliminaires de Phase II obtenus à ce jour, Poxel estime que le PXL065 pourrait avoir un profil thérapeutique supérieur à celui de la pioglitazone dans la NASH et pourrait également présenter des propriétés intéressantes dans d'autres indications, telles que l'adrénoleucodystrophie (ALD).

À propos de la NASH

La stéatohépatite non alcoolique (NASH) est une maladie métabolique sans origine claire qui devient rapidement une épidémie mondiale. Elle se caractérise par l'accumulation de graisse dans le foie provoquant une inflammation et une fibrose. La maladie peut être silencieuse pendant une longue période, mais une fois qu'elle s'accélère, des dommages graves et une cirrhose du foie peuvent survenir, ce qui peut avoir un impact significatif sur la fonction hépatique ou même entraîner une insuffisance hépatique ou un cancer du foie. Les facteurs de risque typiques de la NASH comprennent l'obésité, des taux élevés de lipides sanguins (tels que le cholestérol et les triglycérides) et le diabète de type 2. Actuellement, aucune thérapie curative ou spécifique n'est disponible.

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 la **stéatohépatite non-alcoolique (NASH)** et certaines maladies rares. La Société dispose actuellement de programmes cliniques et opportunités à un stade précoce de développement provenant de son activateur de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK) et de ses plateformes de molécules de thiazolidinediones deutérées (TDZ) pour le traitement de maladies métaboliques chroniques et rares. Pour le traitement de la NASH, le **PXL065** (R-pioglitazone stabilisée par substitution au deuterium) a atteint son principal critère d'évaluation dans une étude de phase II (DESTINY-1). Le **PXL770**, un activateur direct, premier de sa classe, de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK), a terminé avec succès une étude de Phase IIa de preuve de concept pour le traitement de la NASH en atteignant ses objectifs. Dans le domaine de l'adrénoleucodystrophie (ALD), maladie métabolique héréditaire rare, la société a l'intention d'initier des études de preuve de concept de Phase IIa avec les PXL065 et PXL770 chez des patients atteints d'adrénomyéloneuropathie (AMN). **TWYMEEG®** (Imeglimine), produit phare de Poxel et premier de sa classe de médicaments, qui cible le dysfonctionnement mitochondrial, a été approuvé au Japon et est commercialisé pour le traitement du diabète de type 2. Poxel prévoit de recevoir de Sumitomo Pharma des redevances et des paiements basés sur les ventes. Sumitomo Pharma est le

³ Jacques et al. Deuterium-Stabilized (R)-Pioglitazone (PXL065) is responsible for pioglitazone efficacy in NASH yet exhibits little to no PPAR γ activity
Hepatology 2021; 5:1412-25.



partenaire stratégique de Poxel pour l'Imeglimine au Japon, en Chine, en Corée du Sud, à Taïwan et dans neuf autres pays d'Asie du Sud-Est. 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.

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 inhérentes 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. La Société n'est pas responsable du contenu de liens externes mentionnés dans ce communiqué de presse.

Contacts - Relations investisseurs / Médias

Aurélie Bozza

Directrice senior Relations Investisseur et Communication

aurelie.bozza@poxelpharma.com

+33 6 99 81 08 36

Elisabeth Woo

Vice-président Senior, Relations Investisseurs et Communication

elisabeth.woo@poxelpharma.com

NewCap

Emmanuel Huynh ou Arthur Rouillé

poxel@newcap.eu

+33 1 44 71 94 94