



16 juin 2014

Le nouveau médicament en développement de Poxel – l'Iméglimine – démontre un profil antidiabétique unique au cours d'études précliniques et cliniques

- L'Iméglimine entraîne une sécrétion d'insuline glucose-dépendante en améliorant la sensibilité au glucose de la cellule bêta pancréatique chez les patients diabétiques de type 2
- L'Iméglimine normalise la tolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline en améliorant le fonctionnement de la mitochondrie dans un modèle physiopathologique de diabète de type 2
- L'Iméglimine démontre un mécanisme d'action unique ciblant la bioénergétique mitochondriale

LYON, France, 16 juin 2014 – Poxel SA a présenté de nouveaux résultats d'études humaine et animale sur son nouveau médicament antidiabétique – l'Iméglimine – actuellement en phase 2b de développement clinique, à l'occasion de la 74^{ème} édition du congrès de l'association américaine de diabétologie. Les résultats démontrent une activité double de l'Iméglimine, à la fois sur le défaut d'insulino-sensibilité et sur celui d'insulino-sécrétion caractérisant le diabète de type 2, laissant entrevoir le profil innovant de ce nouvel antidiabétique oral.

“Ces résultats cliniques de phase 2 et ces résultats précliniques confirment que l'Iméglimine est le premier traitement à agir sur les deux défauts-clés du diabète de type 2, que sont l'insulino-résistance et le défaut d'insulino-sécrétion,” a déclaré Thomas Kuhn, Directeur Général de Poxel. “L'Iméglimine agit directement sur les trois organes principaux affectés par le diabète de type 2, à savoir, le pancréas, le foie et le muscle. Nos résultats récents confirment que l'Iméglimine agit – au niveau de chaque organe – d'une manière différente de la metformine et de la sitagliptine, mettant ainsi en évidence son potentiel d'association à d'autres antidiabétiques, comme nous l'avons déjà constaté à l'occasion de deux études d'association de ses médicaments chez les patients diabétiques. Ces résultats valident le fait que l'Iméglimine est unique parmi les médicaments antidiabétiques actuels.”

Une communication orale titrant “*Imeglimin Increases Glucose-Dependent Insulin Secretion and Improves Beta-cell Function in Patients with Type 2 Diabetes*” décrit la sécrétion d'insuline glucose-dépendante par l'Iméglimine administrée à des patients diabétiques de type 2, en utilisant une technique de clamp hyperglycémique. L'Iméglimine augmente significativement la réponse insulinaire au glucose ($p=0,035$); atteignant ainsi le critère principal d'évaluation. L'Iméglimine augmente de manière significative le taux d'insulino-sécrétion en 1^{ère} et 2^{ème} phase ($p=0,034$ et $0,031$,

EMBARGO jusqu'à lundi 16 juin, 7h30 heure de Paris

respectivement) et améliore la sensibilité au glucose de la cellule bêta pancréatique ($p=0,034$). L'Iméglimine n'a pas d'effet sur le glucagon plasmatique, contrairement aux inhibiteurs de l'enzyme DDP-4.

Le Docteur Michael Roden (Institut de Diabétologie Clinique, Centre Allemand de Diabétologie Département d'Endocrinologie et Diabétologie, Hôpital Universitaire de Düsseldorf, Allemagne) a présenté ce travail en le commentant ainsi: "*l'Iméglimine est un nouveau produit très intéressant, car en améliorant le sensing du glucose de la cellule bêta pancréatique, l'Iméglimine augmente la sécrétion d'insuline en réponse au glucose, ce qui contribue à la baisse du glucose sanguin. Compte-tenu également de son activité sur le foie et le muscle démontrée en préclinique, l'Iméglimine confirme un mécanisme d'action original, ce qui pourrait offrir un nouveau moyen de répondre à la problématique posée par le diabète de type 2.*

Une deuxième communication orale titrant "*Imeglimin Normalizes Glucose Tolerance and Insulin Sensitivity in Improving Mitochondrial Function in a High-Fat-High Sucrose Diet Mice Model*" décrit les bénéfices de l'Iméglimine sur la tolérance au glucose, sur l'insulino-sensibilité et sur le signaling de l'insuline à la fois dans le foie et le muscle dans un modèle de diabète de type 2 chargé en nutriments. L'Iméglimine adapte le fonctionnement de la mitochondrie à cette surcharge, ce qui conduit à une utilisation des graisses. En conséquence, l'Iméglimine diminue la stéatose hépatique, améliore le signaling de l'insuline et diminue l'insulino-résistance, un des deux défauts-clés de la maladie diabétique.

Le Docteur Vidal (INSERM U160, Faculté de Médecine Lyon-Sud, Centre Européen de Nutrition et Santé) qui a supervisé ces travaux a déclaré: "*nous sommes très heureux d'avoir obtenu ce résultat clé pour la compréhension du mécanisme par lequel l'Iméglimine exerce ses effets insulino-sensibilisateurs qui contribuent ainsi à son activité antidiabétique*".

Un poster titrant "*Imeglimin Decreases Hepatic Glucose Production through a Unique Mitochondrial Mechanism of Action*" a été présenté à l'audience du congrès. Le but de ce travail était d'identifier les mécanismes par lesquels l'Iméglimine diminue la néoglucogénèse dans des hépatocytes primaires de rat, en comparaison avec la metformine. Le mécanisme d'action unique de l'Iméglimine cible la bioénergétique mitochondriale en provoquant une augmentation du potentiel redox et une diminution du potentiel de membrane, sans modifier la respiration mitochondriale, au contraire de la metformine.

Le Professeur Eric Fontaine (INSERM U1055, Université de Grenoble France) dont l'équipe est très fortement impliquée dans l'étude de la bioénergétique mitochondriale a commenté: "*ces résultats sont très importants dans la compréhension du mécanisme d'action innovant de l'Iméglimine. L'Iméglimine inhibe la néoglucogénèse sans impacter les flux respiratoires, en évitant ainsi à l'Iméglimine tout risque d'induire une acidose lactique, au contraire de la metformine.*"

EMBARGO jusqu'à lundi 16 juin, 7h30 heure de Paris
Au sujet du Diabète de Type 2

Le diabète de type 2 est la forme la plus courante de diabète. Elle survient généralement chez les adultes, mais fait son apparition de manière croissante chez les enfants et les adolescents. Dans le diabète de type 2, l'organisme a toujours la capacité de produire de l'insuline mais soit en quantité insuffisante, soit n'entraînant plus les effets attendus sur l'organisme, ce qui entraîne une élévation du glucose dans le sang. Le diabète de type 2 est une cause majeure de maladies cardiovasculaires et rénales.

Le nombre de personnes souffrant de diabète de type 2 croît rapidement dans le monde entier. Cette croissance est associée au développement économique, au vieillissement des populations, à l'augmentation de l'urbanisation, aux modifications alimentaires, à la baisse de l'activité physique et à divers changements dans le mode de vie.

La Fédération Internationale du Diabète (IDF) estime qu'en 2011, 366 millions de personnes dans le monde étaient atteintes de diabète. Ce chiffre va probablement augmenter à 552 millions en 2030. Chaque année, 7 millions de personnes supplémentaires développent un diabète. Le marché actuel est dominé par un petit nombre de classes de médicaments et des besoins non satisfaits demeurent à la fois pour les patients et pour les médecins.

Le marché pharmaceutique mondial du diabète de type 2, dont 60% sont représentés par les antidiabétiques oraux, va probablement augmenter de 31 milliards de dollars en 2012 à 48,8 milliards en 2021 (source : audits IMS).

Au sujet de l' Iméglimine

L'Iméglimine est le 1^{er} représentant d'une nouvelle classe chimique d'antidiabétiques oraux : les glimines. L'Iméglimine agit sur les trois principaux organes impliqués dans la physiopathologie du diabète : le pancréas, le foie et le muscle, ce qui lui confère un mode d'action distinct des traitements existants pour le diabète de type 2. En cela, il apparaît comme un très bon complément aux autres traitements. Les résultats de l'essai de Phase IIa en monothérapie de l'Iméglimine ont été publiés dans *Diabetes, Obesity and Metabolism* en avril 2012. En octobre 2011, Poxel a rapporté des résultats de Phase II de l'Iméglimine en association à la metformine chez des patients insuffisamment contrôlés par la metformine en monothérapie. Le premier critère d'évaluation, à savoir la supériorité en terme de réduction de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) versus placebo a été atteint ($p < 0,001$). Les résultats de cette étude ont été publiés dans la revue *Diabetes Care*. En novembre 2012, Poxel a rapporté des résultats de Phase II de l'Iméglimine en association à la sitagliptine (Januvia[®], MSD) chez des patients insuffisamment contrôlés par la sitagliptine en monothérapie. Là aussi, le premier critère de supériorité en terme de réduction de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) contre placebo a été atteint ($p < 0,001$). Les résultats de cette étude ont été présentés au congrès de l'*American Diabetes Association* en 2013 à Chicago. Ils sont publiés sur le site du journal *Diabetes Care*.

EMBARGO jusqu'à lundi 16 juin, 7h30 heure de Paris
Au sujet de Poxel SA

Poxel, créée en 2009, est une société biopharmaceutique qui développe des médicaments innovants, premiers dans leur classes, avec une focalisation sur le diabète de type 2. La société développe de nouveaux traitements avant de chercher des partenaires dans l'industrie pharmaceutique pour terminer le développement de ces traitements et en assurer la commercialisation. Poxel a été essaimé du laboratoire Merck Serono et opère désormais indépendamment avec une structure légère et une forte expertise interne du développement de molécule et une expertise en affaires.

Le portefeuille de produits en développement de Poxel comprend plusieurs candidats médicaments, premiers dans leurs classes pour le traitement du diabète de type 2, incluant l'Iméglimine actuellement en fin de Phase II de développement. Poxel développe également un programme d'activateurs directs de l'enzyme AMPK et a un candidat proche de la Phase I de développement, toujours pour le traitement du diabète de type 2.

Pour plus d'informations, visitez le site www.poxel.com.

Relations Presse

Poxel SA

Mme Pascale Malgouyres

Directeur du Business Development

Tel: +33 437 372 012

Email: pascale.malgouyres@poxelpharma.com

MC Services AG Munich

Mr Raimund Gabriel

Partenaire

Tel: +49 89 2102 280

Email: raimund.gabriel@mc-services.eu