

LETTRE AUX ACTIONNAIRES | Mai 2018



Madame, Monsieur, chère et cher actionnaire,

Au nom de Poxel, je tiens à vous remercier personnellement de votre soutien en tant qu'actionnaire. Nous continuons d'enregistrer de nets progrès dans l'objectif de développer des médicaments innovants pour le traitement des maladies métaboliques, parmi lesquelles le diabète de type 2 et la stéatohépatite non alcoolique (NASH). Notre volonté est d'apporter aux patients, à leurs proches et à leurs médecins, de nouveaux traitements par une approche différenciée des pathologies sur lesquelles nous concentrons nos efforts.

Nous avons abordé 2018 avec enthousiasme et la conviction que cette année saluera de nouveaux progrès pour Poxel, parmi lesquels, la poursuite du programme de phase III TIMES au Japon pour le développement de l'Imeglimine, en partenariat avec Sumitomo Dainippon Pharma ; la poursuite du développement de l'Imeglimine aux États-Unis et en Europe avec notre partenaire Roivant Sciences ; la poursuite de notre deuxième programme, le PXL770, qui devrait entrer en phase IIa de preuve de concept clinique pour le traitement de la NASH, et enfin, l'étude de nouvelles opportunités afin de renforcer notre portefeuille de candidats médicaments pour le traitement des maladies métaboliques.

Notre engagement nous a permis de conclure deux partenariats pour le développement et la commercialisation de l'Imeglimine en tant que traitement du diabète de type 2 au niveau mondial. Nous pensons que ces deux partenariats illustrent bien la solidité du profil clinique différencié de l'Imeglimine. Ils démontrent également notre capacité à mener un programme de développement jusqu'à un point critique de création de valeur, ceci à l'échelle mondiale.

Il convient de souligner que ces accords, dont les principales caractéristiques sont rappelées ci-dessous, permettent d'engager le programme de phase III de l'Imeglimine à l'échelle mondiale.

Au 31 mars 2018, la trésorerie et équivalents de trésorerie s'établissaient à 91,6 M€ (112,8 M\$). Nous disposons de ressources financières qui nous permettent, sur la base de nos estimations actuelles, d'assurer notre développement jusqu'en 2022, avec l'objectif de dédier nos compétences au traitement des maladies métaboliques.

Nous vous remercions pour votre soutien en tant qu'actionnaire et ne manquerons pas de vous informer de nos nouveaux progrès tout au long de cette année.

Veuillez agréer, Madame, Monsieur, chère et cher actionnaire, mes salutations les meilleures.

Thomas Kuhn
Directeur général

1 IMEGLIMINE | Candidat médicament *first-in-class* pour le traitement du diabète de type 2

Ces accords ouvrent la voie à la poursuite du programme de phase III de l'Imeglimine à l'échelle mondiale

2 partenariats majeurs avec des sociétés pharmaceutiques de premier plan



Partenariat stratégique avec **Sumitomo Dainippon Pharma** signé en octobre 2017 pour : le Japon, la Chine, la Corée du Sud, Taiwan, l'Indonésie, le Vietnam, la Thaïlande, la Malaisie, les Philippines, Singapour, le Myanmar, le Cambodge et le Laos.



Partenariat avec **Roivant Sciences** signé en février 2018 pour : les États-Unis, l'Europe et tous les autres pays non couverts par l'accord avec Sumitomo.

Points clés des partenariats stratégiques

- Partenariats couvrant les marchés mondiaux du diabète
- Total de 92 M\$* (76 M€) de versements initiaux et potentiellement jusqu'à 857 M\$* (~705 M€) au titre de franchissement d'étapes de développement, réglementaires et commerciales
- Redevances à 2 chiffres, croissantes, sur les ventes nettes
- Programme de phase III TIMES en cours au Japon
 - Soumission du dossier d'enregistrement prévue en 2020
- Préparation du programme de phase III pour les États-Unis / l'Europe en 2018
 - Fabrication du médicament pour le programme de phase III
 - Études cliniques auprès de patients diabétiques souffrant d'insuffisance rénale chronique
 - Lancement du programme de phase III aux États-Unis et en Europe prévu en 2019
- Phases III entièrement financées par Sumitomo au Japon, et par Roivant aux États-Unis et en Europe**

Note: * Taux de change à la date de signature des partenariats.

** Poxel contribuera à hauteur de 25 M\$ (~20 M€) au programme de développement sur une période de deux ans.

Japon, Chine et 11 autres pays d'Asie

Notre partenariat avec Sumitomo Dainippon Pharma couvre le Japon, la Chine et 11 autres pays d'Asie. Ce partenariat se caractérise notamment par les éléments suivants :

- 1** **Sumitomo Dainippon Pharma a démontré avec succès ses capacités et son expertise dans le développement clinique** et la commercialisation de médicaments pour le traitement du diabète, avec une famille de produits commercialisés qui comprend Trulicity® (dulaglutide), Metgluco® (metformine chlorhydrate), Surepost® (Repaglinide) et Glimicron® (Gliclazide).
- 2** **L'Imeglimine constitue un programme phare.** Il est l'unique candidat médicament de Sumitomo Dainippon Pharma en phase de développement avancé.
- 3** Nous développons ensemble l'Imeglimine au Japon ; **Sumitomo Dainippon Pharma** finance le programme de phase III et supporte les frais de commercialisation.
- 4** **Sumitomo Dainippon Pharma** assumera seul le développement et la commercialisation de l'Imeglimine en Chine et dans 11 autres pays asiatiques.
- 5** La soumission du dossier d'enregistrement de l'Imeglimine au Japon (JNDA) est prévue en 2020.

Le programme TIMES

Suite à la signature de notre partenariat stratégique avec Sumitomo Dainippon Pharma fin octobre 2017, nous avons lancé fin 2017, comme prévu, l'étude de phase III TIMES 1 pour le Japon. Les études TIMES 2 et TIMES 3 ont démarré au premier trimestre 2018 et les résultats de l'étude de phase III TIMES devraient être disponibles en 2019, conformément au calendrier.

TIMES (Trials of **IM**eglimin for **E**fficacy and **S**afety), le programme de Phase III de l'Imeglimine pour le traitement du diabète de type 2 au Japon, comprendra trois études pivotales portant sur environ 1 100 patients, chacune effectuée avec la dose de 1 000 mg administrée deux fois par jour :

TIMES 1

L'étude de phase III de 24 semaines, randomisée, en double aveugle versus placebo, vise à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérance de l'Imeglimine administrée en monothérapie chez des patients japonais atteints de diabète de type 2. La baisse de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) sera le critère principal d'évaluation. Les critères d'évaluation secondaires de l'essai intégreront d'autres paramètres glycémiques et non glycémiques standard.

TIMES 2

L'étude de phase III de 52 semaines en ouvert et en groupes parallèles vise à évaluer l'innocuité et l'efficacité à long terme de l'Imeglimine chez des patients japonais diabétiques de type 2. Dans cette étude, l'Imeglimine sera administrée par voie orale en monothérapie ou en association avec des médicaments antidiabétiques existants, incluant un inhibiteur de la DPP4, un inhibiteur de SGLT2, un biguanide, un sulfamide hypoglycémiant et un agoniste du récepteur du GLP1.

TIMES 3

L'étude de phase III de 16 semaines, randomisée, en double aveugle versus placebo avec une période d'extension de 36 semaines en ouvert, vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'Imeglimine en association avec l'insuline chez des patients japonais souffrant de diabète de type 2 associé à un contrôle glycémique insuffisant par insulinothérapie.

États-Unis, Europe et autres pays non couverts par l'accord avec Sumitomo Dainippon Pharma

Nous avons le plaisir de collaborer avec **Roivant Sciences** pour les États-Unis, l'Europe et les autres pays non couverts par l'accord avec **Sumitomo**. Nous avons choisi ce partenaire pour plusieurs raisons :

- 1** Comme c'est le cas avec notre partenaire **Sumitomo**, l'Imeglimine constitue l'unique programme en phase clinique de **Roivant Sciences** pour le traitement du diabète de type 2. **Roivant** a lancé récemment une société innovante, baptisée Metavant, qui cible les maladies métaboliques, et dans laquelle l'Imeglimine jouera un rôle majeur et bénéficiera de tous les financements nécessaires.
- 2** Nous sommes confiants dans les capacités de **Roivant** à exécuter le programme de phase III pour l'Imeglimine. La société compte plus de 500 salariés répartis dans ses différentes filiales, et son équipe dirigeante expérimentée dispose d'excellentes connaissances dans les maladies métaboliques et le diabète de type 2. Ses équipes sont issues de grands groupes pharmaceutiques, de biotechnologies, de domaines financiers ou de laboratoires de recherche.
- 3** **Roivant** est un acteur mondial de la santé, qui dispose de très larges moyens financiers, et qui a notamment levé plus de 2,7 milliards de dollars au cours des trois dernières années auprès d'investisseurs de premier plan. La société a bouclé en 2017 le tour de table le plus ambitieux jamais conclu auprès d'investisseurs privés dans le secteur de la santé, d'un montant de 1,1 milliard de dollars.
- 4** **Roivant** est un acteur reconnu et collabore avec d'éminents partenaires, qu'il s'agisse de laboratoires pharmaceutiques, de sociétés de biotechnologies ou d'instituts de recherche, tels que : Merck, GlaxoSmithKline, Takeda, Astra Zeneca, Vertex, Eisai, Mount Sinai, Duke Medicine ou Cincinnati's Children. **Roivant** dispose également d'un vaste réseau d'experts et de consultants.
- 5** L'accord signé avec **Roivant** comprend une option de co-promotion avant la commercialisation, un point qui pourrait se révéler particulièrement important pour l'orientation stratégique future de **Poxel**.

En 2018, les travaux relatifs à l'Imeglimine aux États-Unis et en Europe porteront notamment sur la fabrication des unités de traitement qui seront utilisées dans les études de phase III, ainsi que sur des études visant à confirmer le potentiel différencié de ce produit auprès de populations sensibles, telles que les patients atteints d'insuffisance rénale du fait de leur diabète de type 2. L'objectif de la société est de lancer le programme de phase III en 2019.

2 PXL770 | Activateur directeur de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK)

Parallèlement à l'établissement de partenariats pour le programme de phase III sur l'Imeglimine, nous avons également enregistré des progrès sensibles dans le développement du PXL770

Grâce à son mécanisme d'action unique qui active directement l'AMPK, le PXL770 agit sur une cible biologique clé dans le traitement potentiel de nombreuses maladies métaboliques chroniques, y compris celles qui affectent le foie, comme la NASH.

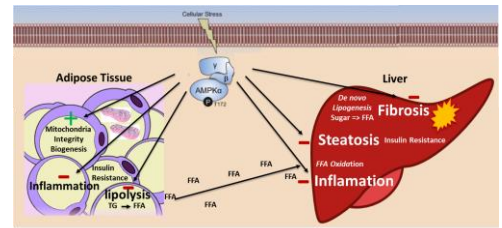
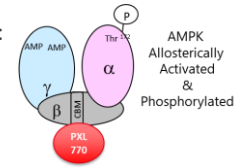
Cette cible est importante car elle pourrait permettre d'obtenir des bénéfices dans les trois processus pathophysiologiques clés impliqués dans le développement de la NASH, à savoir :

- la stéatose hépatique
- l'inflammation
- la fibrose

Les résultats précliniques obtenus sur des modèles de NASH sont encourageants, et conformes à ce que l'on peut attendre d'une molécule qui cible l'activation de l'AMPK. Dans l'attente des résultats de notre programme de phase Ib après administration de doses multiples, nous prévoyons de lancer une étude de preuve de concept clinique de phase IIa auprès de patients souffrant de stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD), une maladie qui se caractérise par la formation d'une masse grasseuse hépatique. La NASH est une forme sévère de NAFLD. Cette étude de preuve de concept clinique devrait démarrer au cours du second semestre 2018.

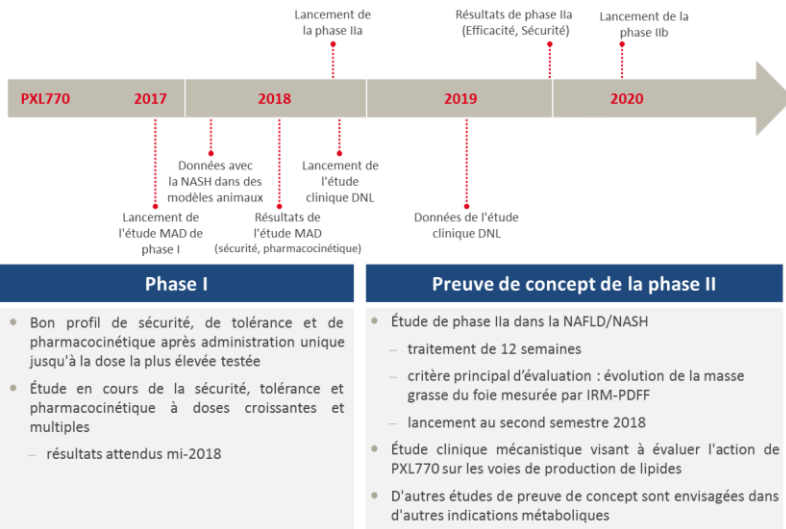
Le PXL770 a le potentiel de traiter les causes sous-jacentes des désordres du métabolisme, y compris la NASH

- Le PXL770 est un activateur direct et puissant de l'AMPK
- Le PXL770 améliore le métabolisme du foie :
 - inhibe la production de lipides
 - diminue la masse grasse du foie
 - réduit l'inflammation
- Le PXL770 améliore le métabolisme du tissu adipeux
 - inhibe la production de graisses
 - réduit l'inflammation
- Le PXL770 améliore les flux lipidiques :
 - diminue les lipides plasmatiques et les triglycérides
- Le PXL770 réduit la fibrose



Notes : (1) Poster 081, World Congress on Insulin Resistance, Diabetes & Cardiovascular Disease, 19th–21st November 2015, Los Angeles, CA, USA ; (2) Poster 724, European Association for the Study of Diabetes, 12th–16th September 2016, Munich, Germany

Stratégie de développement du PXL770 dans la NASH



Le PXL770 pourrait se différencier des autres composés en développement pour les maladies du foie car l'activation de l'AMPK pourrait également traiter les comorbidités de la NASH, ciblant spécifiquement les facteurs de risque cardiovasculaires, tels que l'hyperglycémie, l'insulino-résistance, la dyslipidémie, l'inflammation et l'obésité.

Nous explorons par ailleurs le potentiel du PXL770 pour traiter d'autres désordres métaboliques qui présentent aujourd'hui un besoin médical non satisfait.

3 Stratégie de développement

Nous examinons également diverses opportunités pour dédier nos capacités internes à d'autres maladies métaboliques et renforcer notre portefeuille de produits en développement, au travers de collaborations, de partenariats, d'acquisition ou d'autres accords avec des sociétés innovantes qui développent des programmes complémentaires dans le traitement des maladies métaboliques.

4 De nombreuses étapes clés à court terme créatrices de valeur pour les actionnaires

IMEGLIMINE

2018

- Données supplémentaire de différenciation
- Présentation orale au congrès de l'ADA (American Diabetes Association)
- Publication de manuscrits sur l'imeglimine concernant l'efficacité, la sécurité et la pharmacocinétique

2019

- Lancement de l'étude de **phase III** aux États-Unis / en Europe
- Résultats du programme de **phase III** TIMES

2020

- Soumission du dossier d'enregistrement au Japon (JNDA)

PXL770

2018

- Mi-2018 : Résultats de l'étude de **phase Ib** à doses multiples et croissantes
- S2 2018 : Lancement de l'étude de preuve de concept de **phase IIa** dans la NASH

2019

- S2 2019 : Résultats de l'étude de preuve de concept de **phase IIa** dans la NASH

EYP001

- Résultats du programme de **phase I** d'Enyo Pharma

STRATÉGIE DE DÉVELOPPEMENT

- **Accords de partenariats** visant à renforcer le portefeuille de produits ciblant les maladies métaboliques

5 POXEL et la Bourse

Marché : Euronext Paris depuis février 2015

Mnémonique	POXEL
ISIN	FR0012432516
Cap. boursière	160 M€*
Nombre d'actions	24 558 827
Cours de Bourse	6,52 €*
Cours min. et max. sur 12 mois	5,09 € – 10,44€

*au 24 avril 2018



ANALYSTES

- **Jefferies:** Peter Welford
- **Kepler Cheuvreux:** Arsène Guekam
- **Oddo:** Sébastien Malafosse
- **Oppenheimer & Co:** Jay Olson

6 Contacts

Siège social basé à Lyon (France) avec des bureaux à Tokyo (Japon) et dans la région de Boston, Massachusetts (États-Unis)

POXEL

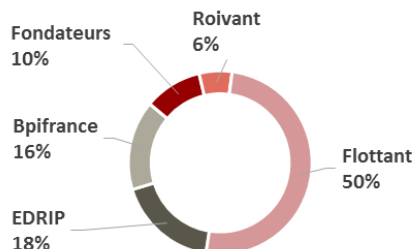
- **Jonae Barnes** | SVP, Relations Investisseurs et Relations Publiques
jonae.barnes@poxelpharma.com

NEWCAP

- Communication financière et Relations Investisseurs – France
poxel@newcap.eu

7 Actionnariat

Au 31 mars, 2018



SUIVEZ L'ACTUALITÉ DE POXEL EN TEMPS RÉEL !

Si vous souhaitez recevoir les prochaines informations sur POXEL par email, il vous suffit de nous indiquer

vos **nom**, **prénom** et **adresse email** à poxel@newcap.eu

www.poxel.com

