

Information privilégiée

## Pharnext annonce les résultats positifs de l'essai pivot de Phase 3 de PXT3003 pour le traitement de la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A

- PXT3003 à la dose élevée a atteint le critère principal d'évaluation, le score ONLS (Overall Neuropathy Limitations Scale), de façon statistiquement significative ( $p = 0,008$ )
- PXT3003 à la dose élevée a atteint le critère secondaire d'évaluation, le test de 10 mètres de marche, de façon statistiquement significative ( $p = 0,016$ )
- PXT3003 est sûr et bien toléré, pas d'évènement indésirable sérieux relié au traitement, observé dans le groupe de la dose la plus élevée
- Sur la base de ces résultats positifs, Pharnext a l'intention de déposer des demandes d'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis et en Europe
- Deux conférences téléphoniques se tiendront aujourd'hui à 17h30 CET (11h30 EDT) en français et à 19h00 CET (13h00 EDT) en anglais

**PARIS, France, le 16 octobre 2018 à 7h30 (CET) – Pharnext SA (FR001191287 - ALPHA)**, société biopharmaceutique pionnière d'une nouvelle approche de développement de combinaisons de médicaments innovants basée sur les *Big Data* génomiques et l'intelligence artificielle, annonce aujourd'hui les résultats positifs de son essai clinique pivot de Phase 3 (PLEO-CMT) évaluant deux doses du PXT3003 contre placebo sur 15 mois pour le traitement de la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A (CMT1A).

PLEO-CMT était une étude pivot de Phase 3 en double aveugle, d'une durée de 15 mois, qui évaluait l'efficacité et l'innocuité de PXT3003 comparativement au placebo pour le traitement des patients atteints de CMT1A légère à modérée. L'essai a étudié deux doses de PXT3003 et les patients ont été randomisés 1: 1: 1. L'étude a inclus 323 patients, âgés de 16 à 65 ans, répartis sur 30 sites en Europe, aux États-Unis et au Canada. Son critère principal d'évaluation était la variation du score ONLS (Overall Neuropathy Limitations Scale) qui mesure le handicap du patient, en accord avec les recommandations de la FDA et en accord avec l'EMA pour cette pathologie. Une réduction de 0,3 point sur cette échelle a été jugée significative selon la méthodologie décrite précédemment<sup>1</sup>.

Les caractéristiques des trois groupes étaient comparables à l'inclusion. Pour l'analyse des critères d'évaluation, il y avait 87 patients sous placebo, 93 patients avec la dose faible et 55 patients avec la dose élevée à l'inclusion. Le nombre plus faible de patients recevant la dose élevée est dû à des problèmes inattendus de stabilité dans la formulation. Cependant, des résultats convaincants ont été observés : comparés au placebo, une réduction moyenne de 0,4 point de l'ONLS (95% IC [0.1,0.6],

$p=0.008$ ) a été observée dans le groupe traité avec la dose élevée. Une analyse de sensibilité a démontré la cohérence de ce résultat dans divers modèles statistiques.

Le critère secondaire d'évaluation a confirmé la supériorité de la dose élevée, en particulier l'amélioration du test de 10 mètres de marche avec une réduction de 0,5 sec (95% IC [0.1,0.9],  $p=0.016$ ). Un effet-dose linéaire a été démontré. Il ressort de l'étude que le PXT3003 est un traitement sûr et bien toléré avec un profil de sécurité similaire à celui déjà observé dans l'essai de Phase 2.

Dans cette étude, PXT3003 apporte pour la première fois la preuve d'amélioration significative chez des patients CMT1A en montrant une différence statistiquement significative sur l'échelle ONLS de handicap (critère principal) confirmée par l'analyse de sensibilité et les critères secondaires, ainsi qu'un bon profil d'innocuité. Sur la base de ces résultats, Pharnext a l'intention de déposer le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) aux États-Unis et en Europe. Le plan d'analyse statistique et les résultats n'ont pas encore été revus par les autorités réglementaires.

Pharnext a initié en mars 2017 une étude d'extension (PLEO-CMT-FU) d'une durée de 9 mois en ouvert. Actuellement en cours, elle inclut les patients qui avaient terminé l'étude PLEO-CMT. Elle est conçue pour confirmer l'innocuité et la tolérance à long terme de PXT3003 avec des résultats attendus au deuxième semestre 2019.

Pharnext prévoit également de lancer un essai pédiatrique de Phase 3 du PXT3003 dans la CMT1A au cours du premier semestre 2019, sur la base du plan d'investigation pédiatrique (PIP) convenu avec l'EMA. Les résultats de cette étude ne sont pas requis pour l'obtention de l'AMM dans l'indication adulte.

*« Nous sommes ravis de l'issue positive de l'étude clinique qui démontre clairement l'efficacité du PXT3003 sur la progression invalidante de la CMT1A. Nous sommes impatients de travailler en étroite collaboration avec les agences réglementaires pour apporter le plus rapidement possible ce traitement aux patients », a déclaré le Professeur Daniel Cohen, MD, PhD, co-fondateur et Directeur Général de Pharnext. « Ces résultats confirment le large potentiel de notre plateforme de découverte de médicaments PLEOTHERAPY™ dans d'autres maladies dont les troubles neurodégénératifs, et ils représentent bien sûr une étape décisive pour Pharnext ».*

*« La CMT1A est une maladie héréditaire chronique, grave et invalidante qui affecte environ 125 000 personnes aux États-Unis et en Europe et, jusqu'à présent, restant sans traitement pharmacologique efficace », a déclaré David Cornblath, MD, Professeur de Neurologie à l'Université Johns Hopkins, Baltimore, Maryland. « Dans cet essai, PXT3003 a démontré une amélioration significative des patients atteints de CMT1A légère à modérée et ses résultats encourageants indiquent que PXT3003 pourrait potentiellement changer le paradigme de traitement de la maladie. En tant que clinicien, je suis enchanté du potentiel thérapeutique de PXT3003 et de ce qu'il représente pour les patients et leurs familles. »*

« Il s'agit du premier grand essai multicentrique à avoir démontré un effet positif dans la CMT », a déclaré Richard Lewis, MD, Professeur de Neurologie au Cedars-Sinai Medical Center de Los Angeles, en Californie. « Je suis heureux que cette approche novatrice et sans danger puisse être proposée aux patients atteints de CMT1A ».

« Ces résultats constituent la première transposition directe d'un traitement préclinique développé sur modèles animaux à des patients atteints de CMT1A », a déclaré Michael Sereda, MD, Professeur de Neurologie à l'Institut Max-Planck de Médecine Expérimentale de Göttingen, en Allemagne. « Je suis impressionné par la cohérence de l'effet thérapeutique entre les essais précliniques et cliniques. Les données issues de modèles de CMT chez le rat nous donnent des informations importantes sur l'effet du PXT3003 sur le système nerveux périphérique atteint dans la CMT1A ».

Pharnext souhaite exprimer toute sa reconnaissance aux investigateurs et leurs équipes ainsi qu'aux patients et leurs familles pour leur solide engagement dans cet essai.

### Conférence téléphonique

Pharnext tiendra deux conférences téléphoniques pour discuter des données de l'étude aujourd'hui, le mardi 16 Octobre 2018 :

- Appel en français à 17h30 CET (11h30 EDT). Pour participer à cet appel, composez le +1 (409) 217-8230 (français & international) ou (866) 417-2001 (USA), et entrez le code de conférence 3092454.
- Appel en anglais à 19h00 CET (13h00 EDT). Pour participer à cet appel, composez le +1 (409) 217-8230 (français & international) ou (866) 417-2001 (USA), et entrez le code de conférence ID 3092454.
- Pour participer à l'une des deux conférences, une ligne téléphonique française est également disponible : 01 70 80 71 53.

Chaque conférence téléphonique accompagnée d'une présentation sera retransmise sur le site internet de la société à l'adresse [www.pharnext.com/fr/investisseurs-fr/presentation](http://www.pharnext.com/fr/investisseurs-fr/presentation). Elles seront disponibles environ deux heures après chaque appel pendant 30 jours.

### À propos de l'étude de Phase 3 PLEO-CMT

PLEO-CMT était une étude pivot de Phase 3 en double aveugle d'une durée de 15 mois qui évaluait l'efficacité et l'innocuité de PXT3003 contre placebo pour le traitement des patients atteints de CMT1A légère à modérée. L'étude a évalué deux doses de PXT3003 et les patients ont été randomisés 1: 1: 1. L'étude a inclus 323 patients âgés de 16 ans à 65 ans répartis sur 30 sites en Europe, aux États-Unis et au Canada.

La dose quotidienne élevée était de 12 mg de baclofène, 1,4 mg de naltrexone et 420 mg de sorbitol. La dose quotidienne faible de PXT3003 était de 6 mg de baclofène, 0,7 mg de naltrexone et 210 mg de sorbitol. Le traitement a été administré deux fois par jour sous forme d'une solution buvable. Notre critère principal d'évaluation était la variation du score ONLS qui mesure le handicap du patient. Ce critère a été recommandé par la FDA et accepté par l'EMA.

### **À propos de PXT3003**

La PLEODRUG™ PXT3003 la plus avancée de Pharnext, issue de sa plateforme de R&D appelée PLEOTHERAPY™, est une nouvelle combinaison synergique fixe à faible dose de baclofen, naltrexone et sorbitol bénéficiant du statut de « médicament orphelin » en Europe et aux Etats-Unis. PXT3003 a montré des résultats positifs lors d'études précliniques et de Phase 2 pour le traitement de la CMT1A. Ces résultats ont été publiés dans Orphanet Journal of Rare Diseases (OJRD) en décembre 2014<sup>2,3</sup>. Les études précliniques ont montré que PXT3003 inhibe la surexpression du gène PMP22, améliore la myélinisation des nerfs périphériques et les troubles cliniques moteurs et sensoriels. Dans l'essai clinique de Phase 2 mené sur 80 patients adultes atteints de CMT1A, PXT3003 a montré, bien plus qu'une stabilisation, une amélioration de plusieurs critères d'efficacité clinique, notamment sur l'échelle ONLS (Overall Neuropathy Limitations Scale). PXT3003 s'est également avéré sûr et bien toléré. En décembre 2015, Pharnext a initié PLEO-CMT, une étude pivot de Phase 3 en double aveugle de 15 mois qui a évalué l'efficacité et l'innocuité du PXT3003 chez 323 patients CMT1A âgés de 16 ans à 65 ans. Dans cette étude, PXT3003 a atteint le critère principal d'évaluation prédéfini par la FDA et l'EMA, avec une amélioration cliniquement significative de l'ONLS par rapport au placebo ( $p=0,008$ ). PLEO-CMT se poursuit par une étude d'extension PLEO-CMT-FU de 9 mois, en ouvert, initiée en mars 2016 et actuellement en cours. PLEO-CMT-FU, conçue pour évaluer l'innocuité et la tolérance à long terme de PXT3003, a inclus les patients ayant terminé l'étude PLEO-CMT. Pharnext prévoit de lancer un essai pédiatrique de Phase 3 du PXT3003 dans la CMT1A au cours du premier semestre 2019, sur la base du plan d'investigation pédiatrique (PIP) convenu avec l'EMA.

### **À propos de la CMT1A**

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est constituée par un groupe hétérogène de neuropathies périphériques, chroniques, héréditaires, progressives. La CMT de type 1A (CMT1A), forme la plus fréquente de CMT, est une maladie orpheline touchant au moins 125 000 personnes en Europe et aux Etats-Unis. La mutation génétique à l'origine de la CMT1A est une duplication du gène PMP22 codant pour une protéine constituante de la myéline des nerfs périphériques. La surexpression de ce gène provoque une dégradation de la gaine des neurones (myéline) responsable du dysfonctionnement des nerfs, suivi par une perte de la conduction de l'influx nerveux. À cause de cette dégradation des nerfs périphériques, les patients souffrent d'atrophie musculaire progressive des jambes et des bras entraînant des problèmes de marche, de course et d'équilibre ainsi que des troubles de fonctionnalité des mains. Les patients CMT1A peuvent devenir dépendants d'un fauteuil roulant dans 5% des cas. Ils peuvent également souffrir de troubles sensoriels légers à modérés. La qualité de vie des patients CMT1A est réduite. Les premiers symptômes apparaissent durant l'adolescence et vont progressivement évoluer au cours de la vie du patient. À ce jour, aucun médicament curatif ou symptomatique n'a reçu d'autorisation de mise sur le marché pour la CMT1A et la prise en charge consiste en des soins de support tels que les orthèses, les attèles, la kinésithérapie, l'ergothérapie ou encore la chirurgie.

### À propos de PHARNEXT

Pharnext est une société biopharmaceutique à un stade clinique avancé, qui développe de nouvelles thérapies pour les maladies neurodégénératives orphelines et communes actuellement sans solution thérapeutique satisfaisante. Pharnext a deux produits en développement clinique. PXT3003 a terminé avec succès un essai de Phase 3 international pivot dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A et bénéficie du statut de médicament orphelin en Europe et aux Etats-Unis. PXT864 a obtenu des résultats de Phase 2 encourageants dans la maladie d'Alzheimer. Pharnext est le pionnier d'un nouveau paradigme de découverte de médicaments basé sur les Big data génomiques et l'intelligence artificielle : PLEOTHERAPY™. La société identifie et développe des combinaisons synergiques de médicaments appelées PLEODRUG™ offrant de nombreux avantages importants : efficacité, innocuité et propriété intellectuelle solide. La société a été fondée par des scientifiques et entrepreneurs de renom, notamment le professeur Daniel Cohen, un pionnier de la génomique moderne, et est soutenue par une équipe scientifique de classe mondiale.

Pharnext est cotée sur le marché Euronext Growth à Paris (code ISIN : FR0011191287).

Pour plus d'informations, visitez notre site internet : [www.pharnext.com](http://www.pharnext.com)

### Avertissement

*Le présent communiqué contient des déclarations prospectives relatives à Pharnext et à ses activités, y compris ses perspectives. Pharnext estime que ces déclarations prospectives reposent sur des hypothèses raisonnables. Cependant, des déclarations prospectives ne constituent pas des garanties d'une performance future, étant donné qu'elles portent sur des événements futurs et dépendent de circonstances qui pourraient ou non se réaliser dans le futur, et de divers risques et incertitudes, dont ceux décrits dans le document de base de Pharnext qui a été enregistré auprès de l'Autorité des marchés financiers (AMF) le 2 juin 2016 sous le numéro I.16-050 ainsi que dans ses différents rapports et communiqués de presse, ces documents étant disponibles sur le site internet de la Société ([www.pharnext.com](http://www.pharnext.com)), et de l'évolution de la conjoncture économique, des marchés financiers et des marchés sur lesquels Pharnext est présente. Les déclarations prospectives figurant dans le présent communiqué sont également soumises à des risques inconnus de Pharnext ou que Pharnext ne considère pas comme significatifs à cette date. La réalisation de tout ou partie de ces risques pourrait conduire à ce que les résultats réels, conditions financières, performances ou réalisations de Pharnext diffèrent significativement des résultats, conditions financières, performances ou réalisations exprimés dans ces déclarations prospectives. Pharnext décline toute responsabilité quant à la mise à jour de ces déclarations prospectives.*

*Le présent communiqué et les informations qu'il contient ne constituent ni une offre de vente ou de souscription, ni la sollicitation d'un ordre d'achat ou de souscription des actions ou de titres financiers de Pharnext dans un quelconque pays.*

### Références

<sup>1</sup> Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences Second Edition, 1988. Lawrence Erlbaum Associates, Publishers.

<sup>2</sup> Chumakov et al., Polytherapy with a combination of three repurposed drugs (PXT3003) down-regulates *Pmp22* over-expression and improves myelination, axonal and functional parameters in models of CMT1A neuropathy. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:201.

<sup>3</sup> Attarian et al., An exploratory randomised double-blind and placebo-controlled phase 2 study of a combination of baclofen, naltrexone and sorbitol (PXT3003) in patients with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:199.

**CONTACTS:**

**Pharnext**

Daniel Cohen

Directeur Général

[contact@pharnext.com](mailto:contact@pharnext.com)

+33 (0)1 41 09 22 30

**Communication Financière (France)**

Actifin

Stéphane Ruiz

[sruiz@actifin.fr](mailto:sruiz@actifin.fr)

+33 (0)1 56 88 11 15

**Relations Investisseurs (U.S.)**

Stern Investor Relations, Inc.

Matthew Shinseki

[matthew@sternir.com](mailto:matthew@sternir.com)

+1 212 362 1200

**Relations Investisseurs (Europe)**

MC Services AG

Anne Hennecke

[anne.hennecke@mc-services.eu](mailto:anne.hennecke@mc-services.eu)

+49 211 529252 22

**Relations Presse (Europe)**

Ulysse Communication

Bruno Arabian

[barabian@ulyse-communication.com](mailto:barabian@ulyse-communication.com)

+33 (0)1 81 70 96 30

**Relations Presse (U.S.)**

RooneyPartners

Kate L. Barrette

[kbarrette@rooneyco.com](mailto:kbarrette@rooneyco.com)

+1 212 223 0561