

## Pharnext annonce des résultats encourageants de l'étude d'extension de Phase 3 en ouvert de PXT3003 dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A (CMT1A)

- Les résultats suggèrent une innocuité et une efficacité durables de PXT3003 chez les patients CMT1A après une durée totale de 25 mois d'étude clinique (étude de Phase 3 + étude d'extension en ouvert)
- Les patients CMT1A ont présenté une amélioration ou une stabilisation de la maladie, évaluées par le score ONLS (Overall Neuropathy Limitations Scale) durant l'étude d'extension de Phase 3 en ouvert

*Une conférence téléphonique en anglais se tiendra aujourd'hui à 22h30 CET (16h30 ET)*

*Une conférence téléphonique en français se tiendra le mardi 7 janvier à 10h00 CET (4h00 ET)*

**PARIS, France, le 6 janvier 2020 à 19h00 (CET) – Pharnext SA (FR0011191287 - 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 des résultats encourageants de l'étude d'extension de Phase 3 en ouvert de PXT3003 dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A (CMT1A).

Les données obtenues sur 185 patients inclus dans l'étude d'extension en ouvert d'une durée de 9 mois (PLEO-CMT-FU) sont cohérentes avec les résultats positifs d'innocuité et de tolérance précédemment obtenus dans l'étude de Phase 3 en double aveugle de 15 mois (PLEO-CMT). Les principales données d'efficacité d'une analyse préliminaire<sup>1</sup> de l'étude ouverte PLEO-CMT-FU révèlent que :

- Les patients se sont améliorés sur leur score ONLS (Overall Neuropathy Limitations Scale) dans tous les sous-groupes traités avec PXT3003 au cours de l'étude d'extension par rapport au déclin du score ONLS observé dans le groupe placebo.
- Les patients traités avec PXT3003 depuis le démarrage du programme de Phase 3 se sont améliorés ou sont restés stables sur le score ONLS à la fin de l'étude d'extension PLEO-CMT-FU par rapport au début de l'étude PLEO-CMT.
- Les patients dont le score ONLS a décliné pendant l'interruption de leur traitement se sont améliorés quand ils l'ont repris.

« Ces données renforcent notre confiance dans les signaux d'innocuité et d'efficacité observés dans les études cliniques précédentes », a déclaré Daniel Cohen, MD, PhD, co-fondateur et Directeur Général de Pharnext. « Nous sommes impatients de poursuivre nos discussions avec la Food and Drug Administration des États-Unis (FDA) et envisageons un accord sur le protocole d'un essai pivot de Phase 3 supplémentaire au cours du premier semestre de 2020, avec l'objectif de démarrer cette étude dès que possible. »

« Les patients atteints de CMT1A n'ont aucune pharmacothérapie disponible pour leur maladie héréditaire chronique évoluant de manière progressive », a déclaré le Prof Maggie C. Walter, MD, MA, Professeure Associée de Neurologie au Friedrich-Baur-Institute à l'Université de Munich, Allemagne.

---

<sup>1</sup> Analyse post-hoc

« Bien que ces données proviennent d'une étude ouverte, elles semblent soutenir les signaux d'efficacité observés dans l'essai de Phase 3 en double aveugle précédent et suggèrent un effet potentiellement durable sur une période de deux ans ».

Prof Florian P. Thomas, MD, MA, PhD, MS, Président fondateur et Professeur à l'Hackensack Meridian School of Medicine, Hackensack, NJ, USA ajoute : « Ces résultats apportent des arguments supplémentaires suggérant que PXT3003 pourrait potentiellement stabiliser et même améliorer les fonctions neurologiques des patients atteints de CMT1A. Je suis enthousiaste à propos de ces résultats et du potentiel de PXT3003 à devenir une nouvelle thérapie sûre pour les patients atteints de CMT1A. »

### Design de l'étude PLEO-CMT-FU

PLEO-CMT-FU est une étude d'extension de Phase 3 en ouvert<sup>2</sup> sur 9 mois, conçue pour évaluer l'innocuité et la tolérance à long terme de PXT3003 chez les patients ayant terminé l'étude PLEO-CMT. Cette dernière est une étude de Phase 3 en double aveugle qui a évalué l'efficacité et l'innocuité du PXT3003 sur 15 mois chez 323 patients âgés de 16 à 65 ans et atteints de CMT1A. En octobre 2018, Pharnext a annoncé que PXT3003 avait atteint le critère principal d'évaluation, le score ONLS, dans l'étude PLEO-CMT avec une différence statistiquement significative entre le bras de la dose élevée et le bras placebo ( $p = 0,008$ ).

Les patients sous dose faible (D1) ou dose élevée (D2) de PXT3003 dans l'étude PLEO-CMT et qui ont décidé d'entrer dans l'étude PLEO-CMT-FU ont continué le traitement aux mêmes doses respectives (D1-D1 ou D2-D2), tandis que les patients sous placebo dans l'étude PLEO-CMT et qui ont choisi de poursuivre l'étude ont été randomisés 1:1 dans les cohortes D1 ou D2 (P-D1 ou P-D2, respectivement). Un problème inattendu de formulation de la dose D2 en septembre 2017 a conduit à l'arrêt du bras à dose élevée (D2) et à une interruption de traitement chez certains patients. Cette interruption a eu lieu soit pendant l'étude de Phase 3 PLEO-CMT, soit pendant la phase d'extension PLEO-CMT-FU, soit entre les deux études. Suite à cet événement, les patients sous dose élevée (D2) dans l'étude d'extension ont poursuivi avec le double en volume de la dose faible (D1), équivalant à la dose élevée (D2), avec pour conséquence la rupture de l'aveugle de l'étude d'extension et sa requalification en étude ouverte. De plus, suite au problème de formulation, tous les patients sous placebo terminant l'étude PLEO-CMT ont ensuite été transférés uniquement dans la cohorte D1 de l'étude d'extension PLEO-CMT-FU.

Sur les 323 patients inclus dans PLEO-CMT, 187 patients sont entrés dans l'étude d'extension, PLEO-CMT-FU, dont 185<sup>3</sup> ont pu être inclus dans l'analyse des données, soit 62 dans le groupe D1-D1, 69 dans le groupe D2-D2, 46 dans le groupe P-D1 et 8 dans le groupe P-D2.

Les données ont ensuite été regroupées dans trois périodes distinctes (voir le graphique en annexe) :

- 1) PLEO-CMT: étude de Phase 3 en double aveugle (deux doses de PXT3003 contre placebo)
- 2) Interruption

<sup>2</sup> Dans un essai clinique conduit en ouvert, les participants à l'étude et les investigateurs connaissent quel traitement est administré au patient. Les essais en ouvert peuvent être utilisés pour comparer des traitements ou recueillir des données supplémentaires sur les effets à long terme dans la population visée. Les patients qui ont terminé l'essai clinique de Phase 3 PLEO-CMT étaient éligibles à poursuivre dans l'étude d'extension en ouvert PLEO-CMT-FU dans laquelle ils ont tous reçu le traitement actif sur cette période d'extension.

<sup>3</sup> 187 patients inclus, cependant 2 patients ont été exclus de l'analyse pour circonstances exceptionnelles considérées non reliées au traitement.

- 3) PLEO-CMT-FU: analyse incluant uniquement la période de traitement ininterrompue la plus longue durant l'étude d'extension

### Résultats de PLEO-CMT-FU

Une analyse préliminaire d'efficacité sur le score ONLS, échelle évaluant le handicap des patients et critère principal d'évaluation de l'étude PLEO-CMT, a montré une amélioration de tous les groupes de l'étude PLEO-CMT-FU par rapport aux patients sous placebo (P-D1 + P-D2 poolés) durant l'étude PLEO-CMT (estimation / an<sup>4</sup>: -0,30, IC à 95% [-0,48 ; -0,12], p = 0,001). Les patients du bras placebo (P-D1 + P-D2 poolés) durant l'étude de Phase 3 PLEO-CMT, après leur mise sous traitement aux doses D1 ou D2 dans l'étude PLEO-CMT-FU, se sont améliorés sur le score ONLS par rapport au déclin de leur score ONLS dans l'étude PLEO-CMT (estimation / an<sup>4</sup>: - 0,24, IC 95% [-0,47 ; -0.01], p = 0,038).

### Résultats des deux études : PLEO-CMT et PLEO-CMT-FU incluant la période d'interruption

Les patients sous doses D1 ou D2 pendant les études PLEO-CMT et PLEO-CMT-FU sont en moyenne restés stables ou se sont améliorés sur le score ONLS à la fin de l'étude PLEO-CMT-FU par rapport au début de l'étude PLEO-CMT. Cette variation du score ONLS a été observée sur une durée d'environ 25 mois d'essai malgré une moyenne de 5 mois d'interruption de traitement (voir le graphique en annexe). Les principales données révèlent :

- Les patients de la cohorte D2-D2 (n=69) ont eu, en moyenne, une durée de traitement plus courte (9,5 mois) pendant l'étude PLEO-CMT du fait de l'arrêt du bras D2 suite au problème de formulation de la dose 2. Ces patients de la cohorte D2-D2 semblent ensuite rester stables sur l'ONLS pendant une interruption moyenne de traitement de 8 mois. Une tendance à l'amélioration a été observée à la reprise du traitement sur 8 mois en moyenne (voir le graphique en annexe). La variation cumulée totale sur 25 mois d'étude clinique a montré une amélioration de -0,26 point sur le score ONLS.
- Les patients de la cohorte D1-D1 (n = 62) ont décliné de +0,14 point sur le score ONLS (SE = 0,06) pendant une interruption moyenne de 2 mois et se sont améliorés de -0,12 point sur le score ONLS (SE = 0,08) à la reprise du traitement.

Cette étude d'extension a été conduite en ouvert et doit donc être interprétée avec précaution. Cependant, ces résultats préliminaires tendent à soutenir l'effet bénéfique potentiel à long terme du PXT3003 chez les patients CMT1A.

Pharnext prévoit de maintenir sous traitement les patients actuellement inclus dans l'étude d'extension de Phase 3 jusqu'à la commercialisation du PXT3003.

Pharnext prévoit de communiquer une analyse plus détaillée au cours du premier semestre 2020.

### Mise à jour réglementaire

En août 2019, la FDA a demandé à Pharnext de mener une étude de Phase 3 supplémentaire pour évaluer le PXT3003 dans la CMT1A. Cette demande a été motivée par le nombre important de données manquantes causé par le problème de formulation rencontré dans l'étude de Phase 3 PLEO-CMT. La

---

<sup>4</sup> Une estimation négative de la variation du score ONLS signifie une amélioration clinique

Société envisage un accord avec la FDA sur le protocole de cette deuxième étude de Phase 3 au cours du premier semestre 2020. Pharnext prévoit également d'utiliser les données de l'étude de Phase 3 supplémentaire pour appuyer sa demande d'autorisation de mise sur le marché en Europe et par conséquent d'aligner les plans réglementaires européen et américain.

### Conférence téléphonique

Pharnext tiendra aujourd'hui une conférence téléphonique en direct à 22h30 CET (16h30 ET), en anglais, pour présenter les données. Vous pouvez accéder à cette conférence téléphonique en composant le 0170807153 (France), le 866-417-2001 (États-Unis) ou le 409-217-8230 (international) avec le code de conférence : 9786868. Cette conférence téléphonique accompagnée d'une présentation sera retransmise sur le site internet de Pharnext à l'adresse [www.pharnext.com/fr/investisseurs-fr/presentation](http://www.pharnext.com/fr/investisseurs-fr/presentation). Elle sera disponible environ deux heures après la conférence téléphonique.

Pharnext tiendra également une conférence téléphonique en français le mardi 7 janvier à 10h00 CET (4h00 ET). Vous pouvez accéder à cette conférence téléphonique en composant le 0176772819 (France) ou le 800-497-0398 (États-Unis) avec le code de conférence : 9069392.

### 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 possède deux produits en développement clinique. SYNGILITY®, dénomination du PXT3003 acceptée par l'Agence européenne des médicaments, a terminé un essai de Phase 3 international pivot avec des premiers résultats positifs dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A et bénéficie du statut de médicament orphelin en Europe et aux États-Unis. Le 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™. Pharnext identifie et développe des combinaisons synergiques de médicaments appelées PLEODRUG™. 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. Plus d'information sur [www.pharnext.com](http://www.pharnext.com)

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

### Avertissement

Le présent communiqué répond à l'obligation d'information permanente de Pharnext. Il 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 rapports de gestion annuels et communiqués de presse, 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.

### 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.  
Jane Urheim  
[jane.urheim@sternir.com](mailto:jane.urheim@sternir.com)  
+1 212 362 1200

#### Relations Investisseurs (Europe)

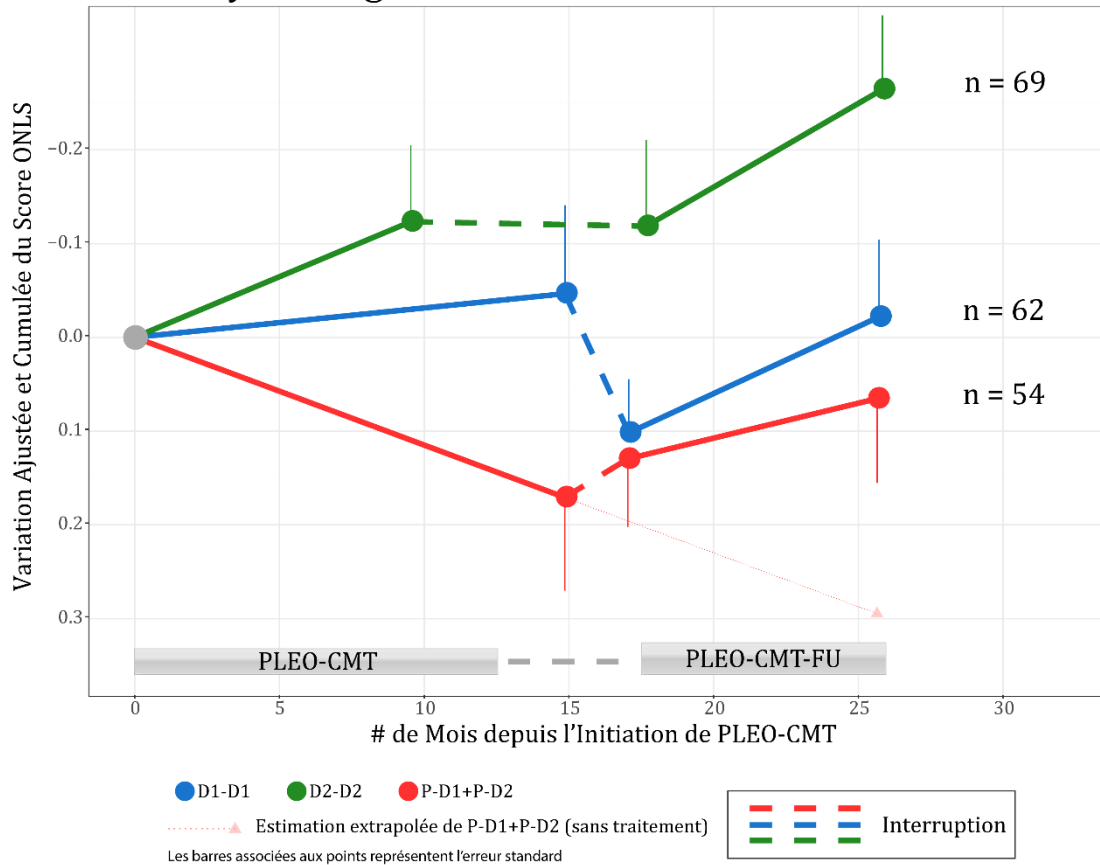
MC Services AG  
Anne Hennecke  
[anne.hennecke@mc-services.eu](mailto:anne.hennecke@mc-services.eu)  
+49 211 529252 22

#### Relations Presse (Europe)

Ulysse Communication  
Bruno Arabian  
[barabian@ulyse-communication.com](mailto:barabian@ulyse-communication.com)  
+33 (0)1 81 70 96 30

## Annexe

## Analyse Longitudinale de la Variation du Score ONLS



## Légende

## PLEO-CMT :

- sous traitement ou sous placebo
- en moyenne, période de traitement plus courte pour le bras D2 sur 9,5 mois, au lieu des 12 à 15 mois pour les bras D1 ou Placebo

## Interruption :

- période d'interruption partielle : P-D1 + P-D2  $\approx$  40%, D1  $\approx$  30%, D2  $\approx$  60% de la période d'interruption totale
- survenue pour 100% des patients sous D2, 42% sous D1 et 50% des cohortes P-D1 + P-D2

## PLEO-CMT-FU :

- sous traitement ininterrompu
- durée moyenne de traitement de 8 mois