



Les données de la première étude clinique de Phase III de PXT3003 dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A, l'essai PLEO-CMT, publiées dans l'*Orphanet Journal of Rare Diseases*.

PARIS, France, le 18 octobre 2021 à 18h00 (CET) – Pharnext SA (FR0011191287 - ALPHA) (« La Société »), société biopharmaceutique à un stade clinique avancé, pionnière d'une nouvelle approche de développement de combinaisons de médicaments innovantes basée sur les *Big Data* génomiques et l'intelligence artificielle exploitant sa plateforme de PLEOTHERAPY™, annonce aujourd'hui la publication des données de la première étude clinique de Phase III de PXT3003 dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A ("CMT1A"), l'essai PLEO-CMT, dans l'*Orphanet Journal of Rare Disease* ("OJRD"). Sur la base de leur conclusion selon laquelle le groupe traité avec la dose élevée de PXT3003 a montré une amélioration statistiquement significative sur le critère principal d'évaluation, l'échelle ONLS (*Overall Neuropathy Limitations Scale*) par rapport au placebo, avec un bon profil de sécurité, les auteurs considèrent le PXT3003 à dose élevée comme une option thérapeutique prometteuse pour les patients atteints de CMT1A.

L'essai PLEO-CMT, une étude clinique de Phase III internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, a été conçue pour évaluer l'efficacité et la sécurité de PXT3003 à dose faible ou élevée chez des patients atteints de CMT1A légère à modérée, sur une durée de 15 mois. Au total, 323 patients ont été recrutés dans l'essai PLEO-CMT dans 29 centres en Europe, aux États-Unis et au Canada. Le groupe traité avec PXT3003 à dose élevée a montré une amélioration significative sur le critère principal d'évaluation, le score ONLS (*Overall Neuropathy Limitation Scale*) par rapport au placebo (différence moyenne : -0,37 points ; IC 97,5% : [-0,68 à -0,06] ; p=0,008). De plus, des effets cohérents du traitement avec PXT3003 ont été observés dans les différentes analyses de sensibilité. Les deux doses de PXT3003 testées, élevées et faibles, se sont révélées sûres et bien tolérées. Tous les patients CMT1A randomisés qui ont terminé l'essai PLEO-CMT (qu'ils aient reçu PXT3003 ou le placebo) ont été éligibles à poursuivre un traitement avec PXT3003 dans une étude d'extension ouverte, l'essai PLEO-CMT-FU. Cette étude d'extension est toujours en cours et 130 patients reçoivent actuellement PXT3003 à dose élevée.

Malgré les données d'efficacité et de sécurité prometteuses obtenues dans l'essai PLEO-CMT, les agences réglementaires de santé américaine (FDA) et européenne (EMA) ont demandé la conduite d'une deuxième étude clinique de Phase III. Cette demande a fait suite à l'interruption prématurée du traitement par PXT3003 dans le groupe « dose élevée » au cours de l'essai PLEO-CMT, en raison de la formation inattendue de cristaux dans cette formulation. L'essai PREMIER, deuxième étude clinique internationale de Phase III de PXT3003, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (deux bras), a été lancé en mars 2021 aux États-Unis. La dose de PXT3003 évaluée contre placebo dans l'essai PREMIER correspond à la dose élevée testée dans les essais PLEO-CMT et PLEO-CMT-FU. Les principaux objectifs de l'essai PREMIER sont d'évaluer la sécurité et l'efficacité (sur l'ONLS) de PXT3003 pour le traitement de la CMT1A. Environ 350 patients atteints de CMT1A légère à modérée seront recrutés dans 50 centres aux États-Unis, au Canada, en Europe et en Israël. À ce jour, environ 40 sites ont été ouverts et procèdent activement à la sélection et au recrutement de patients atteints de CMT1A. Les recrutements des patients dans l'essai PREMIER est en bonne voie pour se terminer au deuxième trimestre 2022, comme initialement prévu. Les premiers résultats de cet essai devraient être annoncés au troisième trimestre 2023.

Le titre de la publication de l'essai PLEO-CMT dans l'OJRD est : « *A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of PXT3003 for the treatment of Charcot-Marie-Tooth type 1A* » (<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-021-02040-8>).

Le Dr Adrian Hepner, Directeur Médical de Pharnext, a déclaré : « *Nous sommes ravis que l'OJRD ait publié les données de l'essai PLEO-CMT et que les auteurs aient conclu que PXT3003 à dose élevée présente un bon profil de sécurité et apporte une amélioration statistiquement significative des patients CMT1A par rapport au groupe placebo, sur l'échelle ONLS évaluant le handicap fonctionnel moteur. Cela représente une validation supplémentaire de notre candidat médicament dans la CMT1A et nous espérons reproduire les résultats d'efficacité et de sécurité du premier*

essai de Phase III PLEO-CMT dans notre étude clinique pivot de Phase III en cours, l'essai PREMIER. Nous espérons être en mesure de mettre sur le marché le premier traitement potentiel dans la CMT1A. »

Le Pr Shahram Attarian, Chef du Service des Maladies Neuromusculaires et de la SLA au CHU de la Timone à Marseille, Coordinateur du réseau maladies rares FILNEMUS et de Centres de Référence des Maladies Neuromusculaires en France, et investigateur principal en Europe de l'essai PREMIER, a déclaré : « La CMT1A est une indication pour laquelle il n'existe actuellement aucun traitement approuvé et je suis ravi de faire partie du programme de développement clinique de cette nouvelle thérapie prometteuse. Cette publication dans l'OJRD est très encourageante pour l'essai en cours et je suis reconnaissant à tous les participants, aux familles et aux investigateurs pour leur soutien. »

À propos de la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A (CMT1A)

Les maladies de Charcot-Marie-Tooth (CMT) regroupent un ensemble hétérogène de neuropathies périphériques, héréditaires, sévères, invalidantes, progressives et chroniques. La CMT1A, sous type le plus fréquent de CMT, est une maladie orpheline avec une prévalence de 1/5000 touchant environ 150 000 personnes en Europe et aux Etats-Unis, et environ 1 500 000 personnes dans le monde. La mutation génétique à l'origine de la CMT1A est une duplication du gène PMP22 codant pour une protéine de la myéline périphérique. La duplication de ce gène induit une surexpression de la protéine PMP22 et l'incapacité des cellules de Schwann à produire une myéline normale (gaine des neurones). La gaine de myéline ainsi dégradée (structure et fonctionnalité) perturbe la conduction de l'influx nerveux au niveau des nerfs périphériques et provoque la dégradation des axones. À cause de cette dégradation des nerfs périphériques, les patients souffrent d'une atrophie musculaire progressive au niveau des jambes et des bras, entraînant des problèmes de marche, de course et d'équilibre, ainsi que des troubles de fonctionnalité des mains. Ils peuvent également souffrir de troubles sensoriels légers à modérés. Les premiers symptômes apparaissent généralement à l'adolescence et évoluent progressivement tout au long de la vie du patient. Dans les cas les plus sévères, les patients CMT1A deviennent dépendants d'un fauteuil roulant (au moins 5% des cas). À ce jour, aucun médicament curatif ou symptomatique n'a reçu d'autorisation de mise sur le marché pour la CMT1A. La prise en charge de la maladie se limite à des soins de support, tels que les orthèses, les attèles, la kinésithérapie, l'ergothérapie ou encore la chirurgie.

Plus d'information sur <https://pharmnext.com/fr/disease/charcot-marie-tooth>.

À propos de PXT3003

PXT3003 est une nouvelle combinaison synergique à dose fixe de baclofène, naltrexone et sorbitol formulée sous forme de solution buvable administrée deux fois par jour. Les trois composants de PXT3003 ont été sélectionnés pour inhiber la surexpression de la protéine PMP22, et ainsi améliorer la conduction de l'influx nerveux des nerfs périphériques endommagés, élément majeur de la physiopathologie de la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A. PXT3003 pourrait également avoir un effet positif sur d'autres types cellulaires de l'unité motrice tels que l'axone (protection directe), les jonctions neuromusculaires ou les cellules musculaires. PXT3003 a montré des résultats prometteurs et cohérents dans les études précliniques et cliniques de Phase II et de Phase III (PLEO-CMT et PLEO-CMT-FU).

Plus d'information sur <https://pharmnext.com/fr/pipeline/pxt3003>.

À propos de l'essai PLEO-CMT

L'essai PLEO-CMT était une étude clinique de Phase III internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, évaluant l'efficacité et la sécurité de PXT3003 chez des patients atteints de CMT1A sur une durée de 15 mois. Deux doses de PXT3003 ont été testées contre placebo chez des patients atteints de CMT1A légère à modérée : une dose faible (DF) et une dose élevée (DE) (DE est égale au double de DF). Au total, 323 patients étaient recrutés dans 29 centres en Europe, aux États-Unis et au Canada à décembre 2016 et le dernier patient a terminé l'essai PLEO-CMT en mars 2018. En raison d'un problème non prévisible de formulation de la dose élevée de PXT3003, le bras DE de l'essai PLEO-CMT a été prématurément interrompu en septembre 2017. Le plan d'analyse statistique a été modifié afin de prendre en compte cet arrêt prématuré. L'analyse du critère principal d'évaluation de l'efficacité, l'échelle ONLS (*Overall Neuropathy Limitation Scale*), dans toutes les populations étudiées du bras DE, a suggéré une efficacité préliminaire chez l'homme. L'étude a également démontré à nouveau le bon profil de sécurité et de tolérance de PXT3003. De plus amples informations sur l'essai PLEO-CMT, y compris les résultats de l'étude, sont disponibles sur le site internet ClinicalTrials.gov (numéro d'identification de l'étude : NCT03023540) [ici](#).

À propos de l'essai PLEO-CMT-FU

Tous les patients CMT1A randomisés dans l'essai PLEO-CMT (traités avec PXT3003 ou le placebo) et ayant terminé cette étude étaient éligibles à être traités avec PXT3003 dans l'essai PLEO-CMT-FU. Au total, 187 patients ont été inclus dans cet essai, conçu principalement pour évaluer la sécurité et la tolérance à long terme de PXT3003. L'essai PLEO-CMT-FU devait initialement être une étude de Phase III d'extension en double aveugle, d'une durée de neuf mois, pendant laquelle les patients traités avec PXT3003 dans l'essai PLEO-CMT pouvaient poursuivre leur traitement à la même dose (dose élevée "DE" ou dose faible "DF"). Les patients traités avec le placebo dans l'essai PLEO-CMT devaient être randomisés dans l'essai PLEO-CMT-FU pour recevoir PXT3003 DE ou DF. En raison du problème de formulation survenu avec PXT3003 DE au cours de l'essai PLEO-CMT, le bras DE a été interrompu en septembre 2017. En conséquence, l'essai PLEO-CMT-FU est devenu une étude d'extension en ouvert scindée en 2 périodes :

- Période 1 (durée de traitement de 9 mois) de mars 2017 à avril 2019. Durant cette période, les patients randomisés sous PXT3003 DF dans l'étude PLEO-CMT ont continué de recevoir la même dose. Les patients randomisés sous PXT3003 DE dans l'étude PLEO-CMT ont également continué de recevoir la même dose de PXT3003 mais administrée sous la forme du double en volume de la formulation PXT3003 DF suite au problème de formulation de PXT3003 DE. Les patients randomisés sous placebo dans l'étude PLEO-CMT ont poursuivi le traitement avec PXT3003 DF uniquement, suite au problème de formulation de PXT3003 DE.

- Période 2 à partir de juillet 2018 (toujours en cours). Les 153 patients entrés dans la période 2 de l'essai PLEO-CMT-FU ont tous poursuivi avec PXT3003 DE, administré sous la forme du double en volume de la formulation PXT3003 DF. Au cours de l'essai PLEO-CMT-FU, au-delà de la sécurité et de la tolérance de PXT3003 qui sont évaluées tous les 3 mois, l'efficacité à long terme est suivie sur l'échelle ONLS (*Overall Neuropathy Limitation Scale*) tous les 6 mois. Les résultats de l'essai PLEO-CMT-FU seront rendus publics chaque année.

De plus amples informations sur l'essai PLEO-CMT-FU sont disponibles sur le site internet ClinicalTrials.gov (Numéro d'identification de l'étude : NCT03023540) [ici](#).

À propos de l'essai PREMIER

L'essai PREMIER est une étude clinique pivot de Phase III, internationale, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (deux bras), évaluant l'efficacité et la sécurité de PXT3003 chez des patients atteints de CMT1A légère à modérée sur une durée de 15 mois. La dose de PXT3003 étudiée dans l'essai PREMIER correspond à la dose élevée testée dans la précédente étude clinique de Phase III (PLEO-CMT). En accord avec les agences réglementaires, le critère principal d'évaluation de l'efficacité sera l'échelle ONLS (*Overall Neuropathy Limitation Scale*) qui mesure le handicap moteur fonctionnel. Les critères d'évaluation secondaires incluront les évaluations suivantes : 1) Test de marche des 10 mètres (*10 mWT*), 2) Quantification de la force musculaire (évaluation bilatérale de la dorsiflexion plantaire au dynamomètre), 3) Évaluation par le patient de la sévérité de la maladie par l'échelle PGI-S (*Patient Global Impression of Severity*), 4) Évaluation par le patient du changement apporté par le traitement par l'échelle PGI-C (*Patient Global Impression of Change*), 5) Échelle d'évaluation CMTNS-v2 (*Charcot-Marie-Tooth Neuropathy Score version 2*) et 6) Quantification de la force musculaire au dynamomètre au niveau des mains. La sécurité et la tolérance seront surveillées tout au long de l'étude. De plus amples informations sur l'essai PREMIER sont disponibles sur le site internet ClinicalTrials.gov (Numéro d'identification de l'étude : NCT04762758) [ici](#).

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. PXT3003 a terminé un essai de Phase III international avec des premiers résultats positifs dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A (CMT1A) et bénéficie du statut de médicament orphelin en Europe et aux Etats-Unis. Une étude clinique pivot de Phase III internationale de PXT3003 dans la CMT1A, l'essai PREMIER, est actuellement en cours. PXT864 a obtenu des résultats de Phase II encourageants dans la maladie d'Alzheimer et son développement sera poursuivi en partenariats. 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™. Plus d'information sur www.pharnext.com.

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

Avertissement

Le présent communiqué contient des déclarations prospectives relatives à Pharnext et à ses activités. Pharnext estime que ces déclarations prospectives reposent sur des hypothèses raisonnables. Cependant, aucune garantie ne peut être

donnée quant à la réalisation des prévisions exprimées dans ces déclarations prospectives qui sont soumises à des risques, dont ceux décrits dans le « Universal Registration Document » (URD) enregistré auprès de l'AMF sous le numéro R.20-029 en date du 9 Novembre 2020 ainsi que dans ses rapports de gestion annuels et ses communiqués de presse (documents disponibles sur le site www.pharnext.com) et à 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 intention ou obligation de mettre à jour ou de réviser les déclarations prospectives, que ce soit à la lumière de nouveaux renseignements, d'événements futurs ou autrement.

Le présent communiqué et les informations qu'il contient ne constituent pas, ni ne sauraient être interprétés comme une offre ou une invitation de vente ou de souscription, ou la sollicitation de tout ordre ou invitation d'achat ou de souscription d'actions Pharnext dans un quelconque pays, y compris les Etats Unis d'Amérique. Les titres ne peuvent être ni offerts ni cédés, y compris aux Etats-Unis d'Amérique sans enregistrement ou exemption d'enregistrement, conformément à la législation applicable. La diffusion de ce communiqué dans certains pays peut constituer une violation des dispositions légales en vigueur. Les personnes en possession du communiqué doivent donc s'informer des éventuelles restrictions locales et s'y conformer.

Contacts



David Horn Solomon
Directeur Général
contact@pharnext.com
+33 (0)1 41 09 22 30

Relations Presse (International)
Consilium Strategic Communications
Mary-Jane Elliott
Sukaina Virji
Alexandra Harrison
pharnext@consilium-comms.com

Communication Financière (Europe)
Actifin
Ghislaine Gasparetto
ggasparetto@actifin.fr
+33 (0)6 21 10 49 24

Relations Presse (France)
Ulysse Communication
Bruno Arabian
barabian@ulysses-communication.com
+33 (0)6 87 88 47 26
+33 (0)1 81 70 96 30