



Communiqué de Presse

Après une durée totale de 6 ans, les données de l'essai clinique en ouvert PLEO-CMT-FU sont cohérentes avec un bénéfice à long terme d'un traitement avec PXT3003 dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A (CMT1A)

- Les nouvelles données de l'étude d'extension de Phase III en ouvert de PXT3003, l'essai PLEO-CMT-FU, sont cohérentes avec un bon profil de sécurité et le maintien de l'effet du traitement avec PXT3003 mesuré sur l'échelle ONLS (*Overall Neuropathy Limitations Scale*) après une durée totale de 6 ans d'essai clinique.
- 117 patients atteints de la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A d'intensité légère à modérée sont toujours sous traitement par PXT3003 à dose élevée dans l'essai PLEO-CMT-FU.

PARIS, France, le 25 mai 2023 à 8h30 (CET) – Pharnext SCA (FR001400GUN7 – ALPHA) (la « Société »), société biopharmaceutique à un stade clinique avancé développant de nouvelles thérapies pour des maladies neurodégénératives sans solution thérapeutique satisfaisante, annonce aujourd'hui de nouveaux résultats encourageants provenant de l'étude d'extension en ouvert de PXT3003 en cours dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A (CMT1A), l'essai PLEO-CMT-FU, qui a fait suite à la première étude de Phase III en double aveugle contrôlée par placebo, l'essai PLEO-CMT.

Pharnext a déjà présenté sur une base annuelle les résultats provenant des essais cliniques PLEO-CMT et PLEO-CMT-FU, suggérant une innocuité et une efficacité durables de PXT3003 chez les patients atteints de CMT1A légère à modérée. Les nouveaux résultats annoncés aujourd'hui sont issus d'une extraction de données effectuée le 25 avril 2023. Ceux-ci restent cohérents avec un effet de traitement à long terme de PXT3003 à dose élevée (DE) chez les patients atteints de CMT1A au cours de la Période 2 de l'essai PLEO-CMT-FU, après une durée totale de 72 mois d'essai clinique (15 mois d'essai PLEO-CMT + 9 mois de Période 1 de l'essai PLEO-CMT-FU + 48 mois de Période 2 de l'essai PLEO-CMT-FU).

Le design de ce premier programme clinique de Phase III de PXT3003 est illustré en détails dans la section « À propos de l'essai PLEO-CMT-FU » ci-dessous (en version pdf seulement, disponible sur le site internet de Pharnext).

Les principaux résultats de l'analyse des nouvelles données sont les suivants :

- PXT3003 continue de montrer un bon profil de tolérance et de sécurité tout au long du premier programme clinique de Phase III (étude en double aveugle + étude en ouvert actuellement en cours)
- PXT3003 continue d'obtenir des résultats d'efficacité encourageants sur l'échelle ONLS qui mesure le handicap moteur fonctionnel :
 - Le meilleur signal d'efficacité est toujours observé chez les patients traités par PXT3003 DE après 6 ans de durée totale d'essai clinique (en double aveugle + en ouvert actuellement en cours).
 - Les patients traités avec le placebo se sont détériorés sur l'échelle ONLS pendant l'essai en double aveugle, puis la mise sous traitement avec PXT3003 DE a stoppé en moyenne l'évolution naturelle de la maladie.

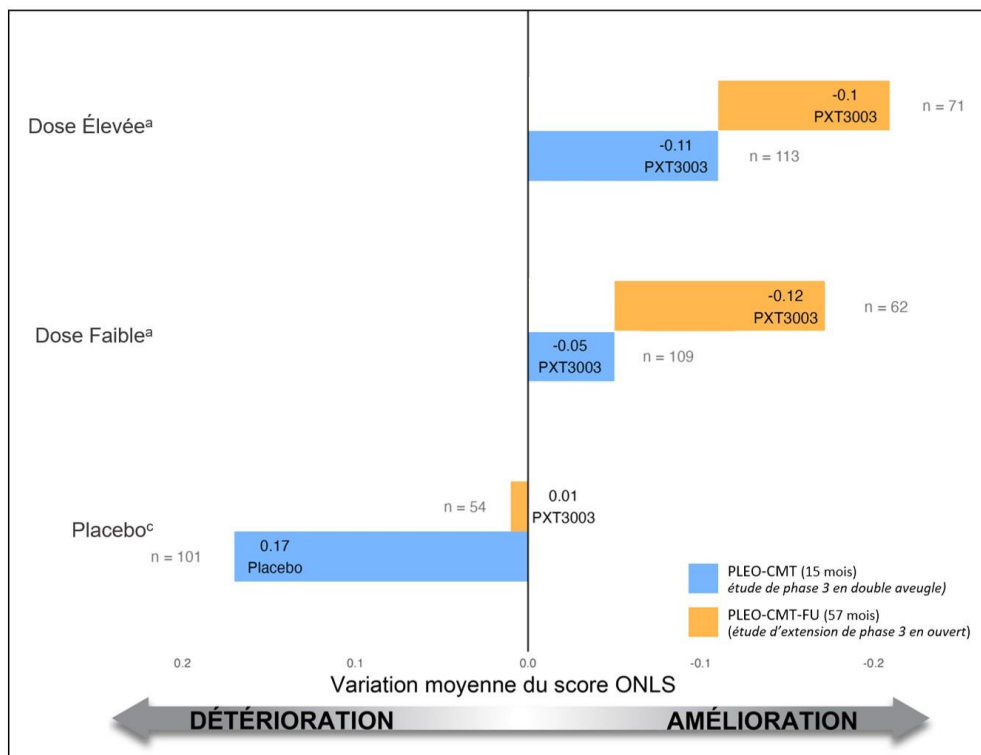
Les résultats obtenus sur l'échelle ONLS sont illustrés ci-dessous en détails (en version pdf seulement, disponible sur le site internet de Pharnext).

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 des essais PLEO-CMT, PLEOCMT-FU et PREMIER, a déclaré : « Les données annoncées aujourd'hui, bien que provenant d'une étude d'extension en ouvert, sont cohérentes avec un bénéfice à long terme, à la fois en termes de sécurité et d'efficacité, d'un traitement avec PXT3003 à

dose élevée dans la CMT1A. Observer une stabilisation, voire une amélioration de l'état des patients par rapport à l'inclusion dans le premier programme de Phase 3, après 6 ans d'essai clinique, est extrêmement encourageant. L'état des patients aurait en moyenne progressivement décliné selon l'évolution naturelle de la CMT1A avec la prise en charge de référence actuelle de la maladie.

En tant qu'investigateur impliqué depuis le début dans le développement clinique de PXT3003 dans la CMT1A, j'attends avec impatience les résultats de l'étude clinique pivot de Phase III en cours, l'étude PREMIER, qui sont attendus pour la fin de l'année. L'ensemble de la communauté CMT est pleine d'espoir que PXT3003 puisse être le premier traitement approuvé pour cette maladie invalidante. »

**Résultats issus de l'analyse des données ONLS
obtenues après une durée totale de 72 mois d'essais cliniques de Phase III de PXT3003
(première étude de Phase III en double aveugle PLEO-CMT + étude d'extension en ouvert PLEO-CMT-FU)***



* Résultats basés sur une extraction de base de donnée effectuée le 25 avril 2023.

^a Cohorte de patients CMT1A traités par PXT3003 à dose élevée pendant l'essai PLEO-CMT et l'essai PLEO-CMT-FU en cours.

^b Cohorte de patients CMT1A traités par PXT3003 à dose faible pendant l'essai PLEO-CMT et l'essai PLEO-CMT-FU Période 1, puis par PXT3003 à dose élevée pendant la Période 2 de l'essai PLEO-CMT-FU.

^c Cohorte de patients CMT1A traités avec le placebo pendant l'essai PLEO-CMT, par PXT3003 à doses faible ou élevée pendant la Période 1 de l'essai PLEO-CMT-FU, puis par PXT3003 à dose élevée pendant la Période 2 de PLEO-CMT-FU.

Une illustration graphique du design de la première étude clinique de Phase III en double aveugle (PLEO-CMT) et de l'étude d'extension en ouvert (PLEO-CMT-FU) de PXT3003 se trouve dans la section "À propos de l'essai PLEO-CMT-FU".

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](#) ou dans la publication suivante : <https://ojrd.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13023-021-02040-8.pdf>

À propos de l'essai PLEO-CMT-FU

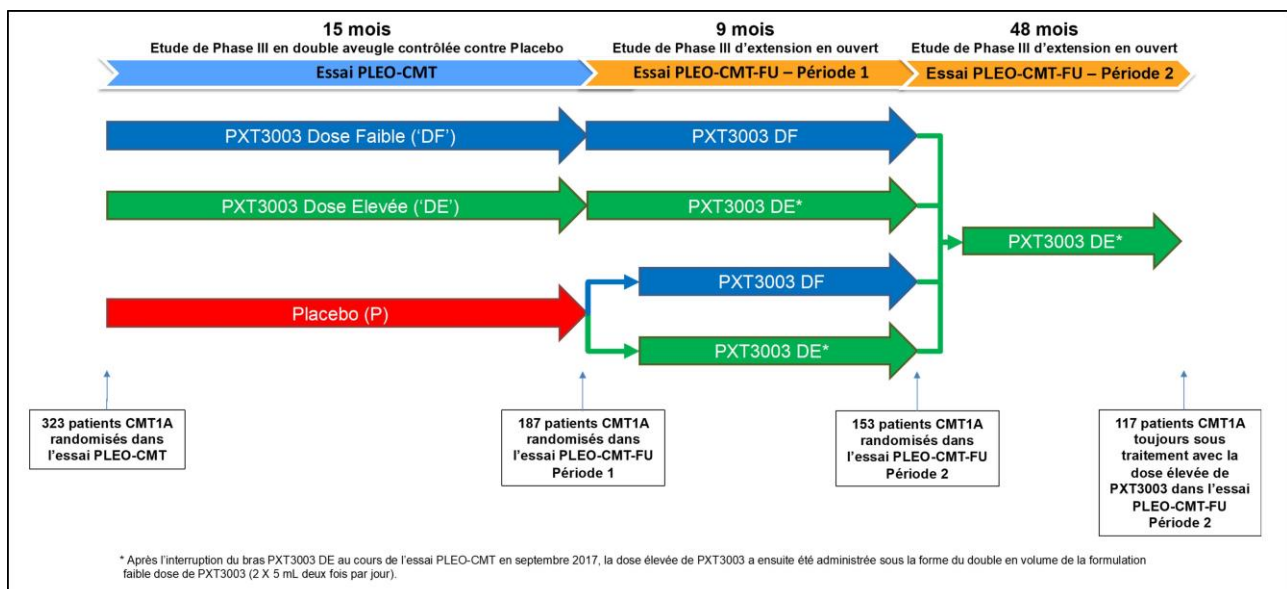
Tous les patients CMT1A randomisés dans l'essai PLEO-CMT (traités avec PXT3003 ou le placebo) et ayant terminé cette étude étaient éligibles à être traités avec PXT3003 dans l'essai PLEO-CMT-FU. Au total, 187 patients ont été inclus dans cet essai, conçu principalement pour évaluer la sécurité et la 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](#)

Design de la première étude clinique de Phase III en double aveugle (PLEO-CMT) et de l'étude d'extension en ouvert (PLEO-CMT-FU) de PXT3003



À propos de l'étude clinique 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 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'informations disponibles [ici](#).

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 CMT1A. 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'informations disponibles [ici](#).

À propos de Pharnext

Pharnext est une société biopharmaceutique à un stade clinique avancé, qui développe de nouvelles thérapies pour les maladies neurodégénératives actuellement sans solution thérapeutique satisfaisante. Pharnext possède un nouveau candidat médicament, PXT3003, en développement dans la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A (CMT1A), une neuropathie périphérique héréditaire, rare et invalidante. PXT3003 bénéficie du statut de médicament orphelin en Europe et aux Etats-Unis. En 2018, PXT3003 a terminé une étude clinique de Phase III, l'essai PLEO-CMT, avec des résultats préliminaires encourageants. Cet essai a été suivi d'une étude d'extension en ouvert, l'essai PLEO-CMT-FU, dans laquelle 120 patients poursuivent encore actuellement le traitement avec PXT3003. Les résultats à long terme suggèrent un bénéfice maintenu, en termes de tolérance et d'efficacité, après une durée totale d'étude clinique de 5 ans. Une étude clinique pivot de Phase III internationale, l'essai PREMIER, est en cours, dans laquelle 387 patients atteints de CMT1A ont été inclus. Les premiers résultats de l'essai PREMIER sont attendus au quatrième trimestre 2023. PXT3003 a été découvert avec l'approche R&D de Pleotherapy™. Pharnext attire l'attention des investisseurs sur les facteurs de risques, notamment financiers, détaillés dans ses rapports financiers. Plus d'information sur www.pharnext.com. Pharnext est cotée sur le marché Euronext Growth à Paris (code ISIN : FR001400GUN7).

Contacts

Relations Presse Financière
ACTUS finance & communication
Déborah Schwartz
dschwartz@actus.fr
+33 (0)1 53 67 36 35

Relation Investisseurs
ACTUS finance & communication
Jérôme Fabreguettes Leib
pharnext@actus.fr
+33 (0)1 53 67 36 78