

LA LETTRE

AUX ACTIONNAIRES

LE MOT DU DIRIGEANT



Pr Daniel Cohen,
 MD, PhD, Co-fondateur et Directeur

roulant dans 5% des cas. Les témoignages de patients font également ressortir une fatigue et une souffrance récurrente dans leur quotidien. Les premiers symptômes apparaissent durant l'adolescence et vont progressivement évoluer au cours de la vie du patient. À ce jour, la prise en charge de cette maladie consiste en des soins de support tels que les orthèses, les attèles, la kinésithérapie, l'ergothérapie ou encore la chirurgie.

L'étude pivotale de Phase 3 que nous avons menée en double aveugle pendant 15 mois a évalué l'efficacité et l'innocuité de Syngility[®] (PXT3003) comparativement au placebo pour le traitement des patients atteints de CMT1A ayant des symptômes légers à modérés. L'essai a étudié deux doses de Syngility[®] (PXT3003) et les patients ont été randomisés dans un ratio de 1:1:1. L'étude a inclus un ensemble de 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 *Overall Neuropathy Limitations Scale* (ONLS) qui mesure le handicap du patient, recommandé par la FDA et en accord avec l'EMA pour cette pathologie. Ainsi que le communiqué de presse l'explique, une réduction significative de 0,3 point sur cette échelle est considérée pertinente.

Syngility[®] (PXT3003) apporte pour la première fois la preuve d'amélioration significative chez des patients CMT1A en montrant une différence statistiquement significative du critère principal par rapport au placebo [95 % IC [0.1,0.6], p=0.008] sur l'échelle ONLS de handicap. 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]. Enfin, 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 (https://www.pharnext.com/images/PDF/Documentations_investisseurs/2018.10.17_Pharnext_Data_Rolout_Presentation.pdf). Sur la base de ces résultats positifs, Pharnext a l'intention de déposer un dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) aux États-Unis et en Europe.

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

Vous l'aurez compris, **ces premiers résultats positifs constituent une étape décisive pour Pharnext** et nous sommes impatients de travailler en étroite collaboration avec les agences réglementaires pour apporter le plus rapidement possible ce traitement aux patients. En fonction de l'avancée avec ces agences réglementaires sur cette maladie orpheline, nous pourrions envisager une mise sur le marché du traitement au cours de l'année 2020 en Europe et aux États-Unis.

Je profite de cette lettre pour vous remercier de votre confiance en tant qu'actionnaire et de votre engagement à nos côtés. »

« Madame, Monsieur, Chers actionnaires,

Je suis très heureux de vous présenter les résultats positifs de l'essai pivot de Phase 3 de Syngility[®] (PXT3003), notre candidat médicament pour le traitement de la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A (CMT1A), annoncés lors d'un communiqué de presse mis sur le site internet Pharnext (<https://www.pharnext.com/fr/investisseurs-fr/communiqués-de-presse>).

Cette maladie orpheline, héréditaire chronique, grave et invalidante affecte aujourd'hui environ 125 000 personnes aux États-Unis et en Europe et reste, jusqu'à présent, sans traitement efficace.

Subissant une dégradation des nerfs périphériques, les patients atteints de CMT1A 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

LA MALADIE DE CHARCOT-MARIE-TOOTH DE TYPE 1A : UNE MALADIE ORPHELINE

Symptômes



Neuropathie héréditaire chronique, sévère et invalidante entraînant une atrophie musculaire des extrémités : handicap de la marche et des mains.

Options de traitement



Aucun médicament approuvé ou en développement clinique, seulement des soins de support.

Diagnostic



Environ 50 % des patients ont des symptômes avant l'âge de 20 ans ; la maladie est confirmée par des tests génétiques.

Barrières à l'entrée



En plus d'une propriété intellectuelle robuste jusqu'en 2030 au moins, le statut de médicament orphelin aux États-Unis et dans l'UE5 offre une exclusivité commerciale pour 7 et 10 ans respectivement.

Population



Environ 100 000 personnes avec une CMT1A légère ou modérée aux USA et dans 5 pays européens.

PLEO-CMT : DESIGN DE L'ÉTUDE PIVOT DE PHASE 3 ET CRITÈRES D'ÉVALUATION

Etude pivot de Phase 3 internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo.

Critère principal : handicap mesuré par le changement d'échelle ONLS chez les patients CMT1A traités à 12 et 15 mois.

- ONLS est une échelle de 12 points évaluant le handicap,
- 90 % des patients de l'étude avaient un score entre 2-4,
- Une différence de 0,3 point par rapport au placebo dans ONLS a été jugée pertinente*,
- La FDA a recommandé d'utiliser ONLS comme critère d'évaluation principal pour cette étude, en accord avec l'EMA.

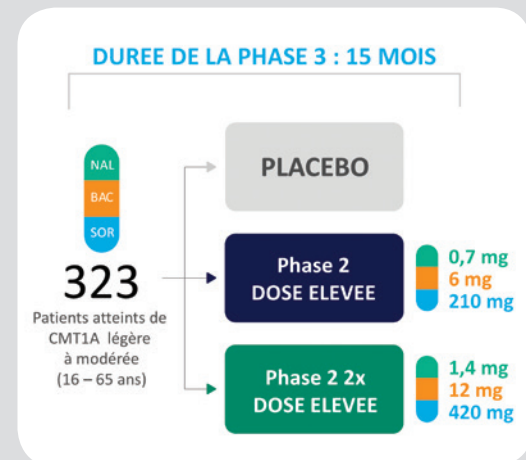
L'analyse des **critères d'évaluation secondaires** comprend :

- Un test de 10 mètres de marche,
- Un test « Nine-Hole peg » réalisé à la main non-dominante (test de dextérité),
- Score de dégradation de la CMT (clinique et électrophysiologique = CMTNSv2),
- Eléments sensoriels**,
- Articles purement cliniques (CMTES)***.

Les caractéristiques des trois groupes de patients 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 cohérents ont été observés : comparés au placebo, une réduction moyenne de 0,4 point de l'ONLS 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.

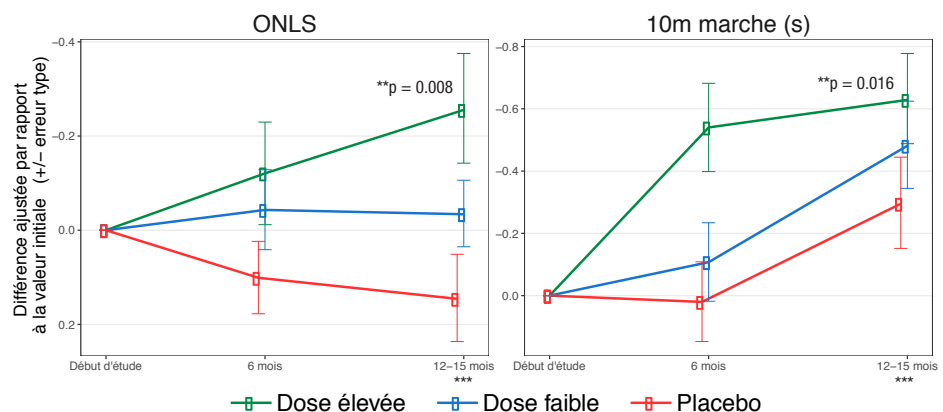
Le critère secondaire d'évaluation a confirmé la supériorité de la dose élevée, en particulier l'amélioration du test de 10 mètres de marche avec une réduction de 0,5 sec. Un effet-dose linéaire a été démontré. Il ressort de l'étude que le PXT3003 est un traitement sûr et bien toléré avec un profil de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

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.



* Cohen J. 1988 / ** Sensory subset of CMTNSv2, items 1,4 and 5 / *** CMTES is derived from CMTNSv2, items 1 to 7 excluding nerve conduction

Plusieurs méthodologies statistiques ont soutenu ces résultats positifs convaincants

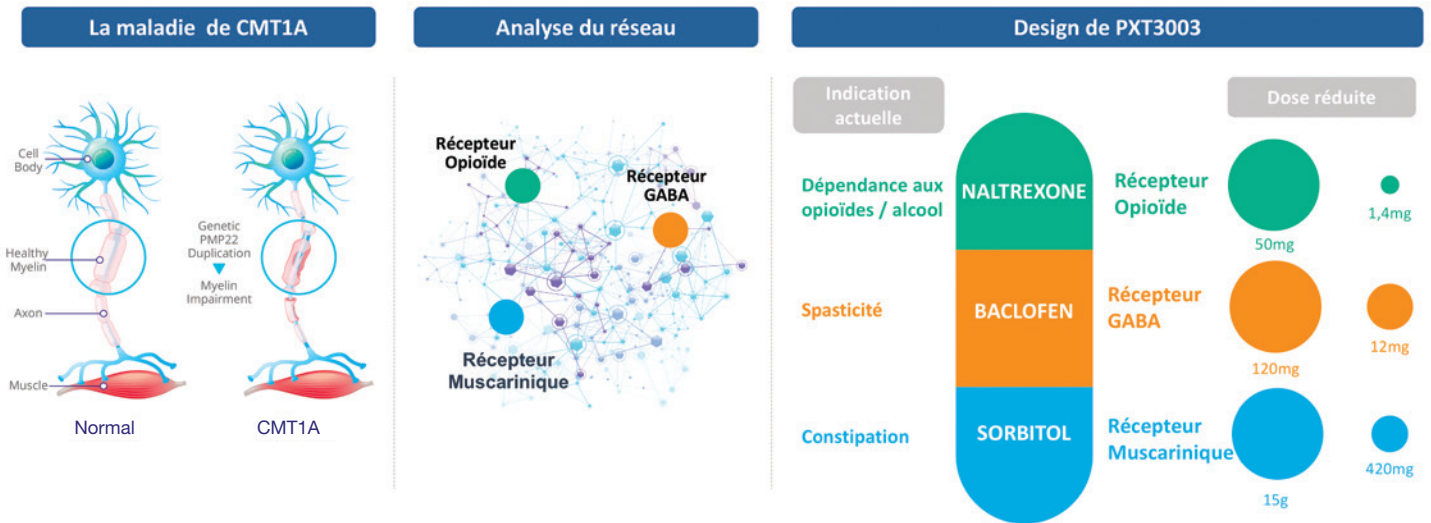


* Plan d'analyse statistique figé et envoyé à la FDA avant la levée de l'aveugle des données. / ** Dose plus élevée vs placebo, ANCOVA avec imputation multiple / *** Moyenne à 12 et 15 mois, ou 12 mois s'il manque 15 mois

DESIGN DU PXT3003 ET MÉCANISME D'ACTION

Les données précliniques démontrent que PXT3003 agit sur différents types de cellules de l'unité motrice dans la CMT1A en :

- améliorant le déséquilibre connu des voies de signalisation intracellulaires dans les cellules de Schwann par diminution de l'expression de la PMP22,
- augmentant le diamètre axonal et le nombre d'axones myélinisés dans les nerfs périphériques,
- rétablissant le nombre de jonctions neuromusculaires fonctionnelles et de fibres musculaires à contraction rapide.



STRATÉGIE DE LANCEMENT POUR PXT3003

Répartition des droits commerciaux

- Droits commerciaux détenus par Pharnext aux États-Unis, en Europe, au Japon et dans le reste du monde,
- Droits pour la Chine concédés sous licence à la joint-venture détenue par Pharnext & Tasly.

Politique commerciale

- Avec ces résultats de Phase 3, Pharnext s'engage à préparer le dépôt d'une AMM en Europe et aux États-Unis,
- Pharnext évaluera les options de commercialisation les plus adéquates pour les diverses zones géographiques.

PROCHAINES ÉTAPES

1^{er} trimestre 2019 :

Rapport de l'étude clinique de Phase 3 pivot

1^{er} trimestre 2019 :

Réunion avec la FDA

1^{er} semestre 2019 :

Début de l'étude pédiatrique de Phase 3 de PXT3003 dans la CMT1A

2^{ème} semestre 2019 :

Résultats de l'étude d'extension (PLEO-CMT-FU) sur la sécurité et la tolérance à long terme du PXT3003

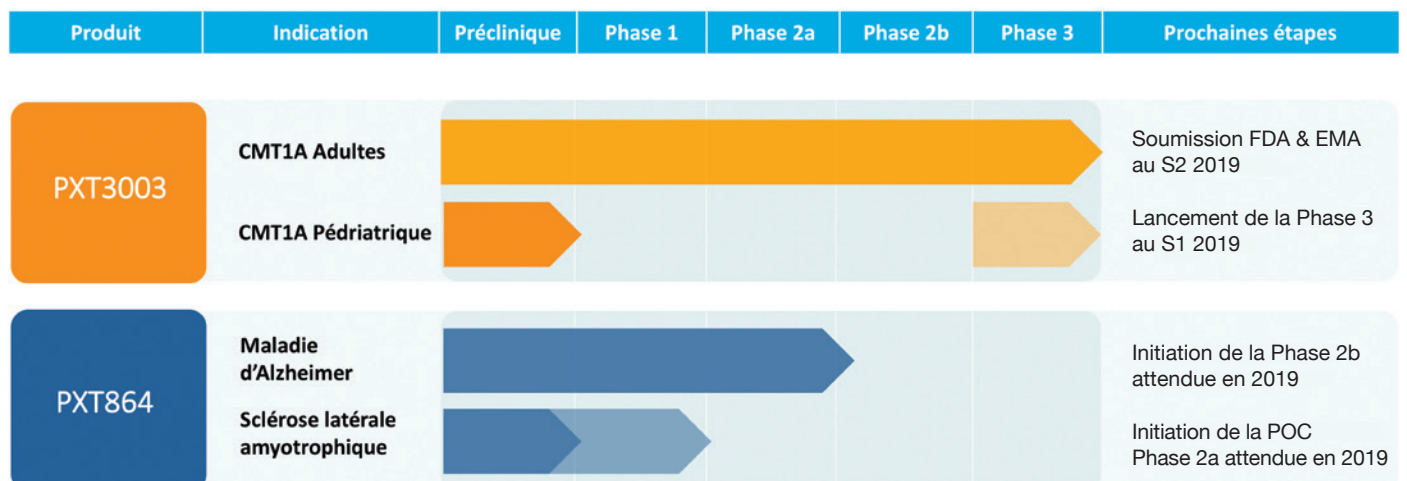
2^{ème} semestre 2019 :

Soumission de la demande de nouveau médicament (NDA) à la FDA et demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) à l'EMA

2020 :

lancement commercial

UN PORTEFEUILLE DIVERSIFIÉ



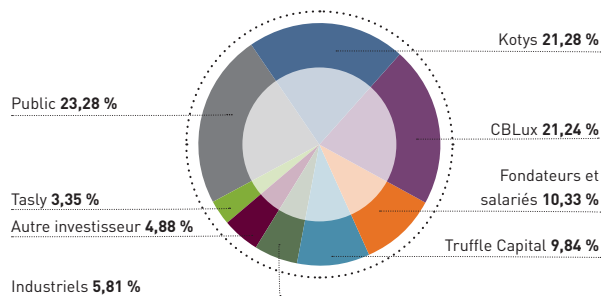
➤ CARNET DE L'ACTIONNAIRE

ÉVOLUTION DU COURS SUR 1 AN / COMPARAISON INDICE SECTORIEL



Date d'introduction en Bourse : 18 juillet 2016
 Place de cotation : Euronext Growth Paris
 Mnémonique : ALPHA
 Bloomberg : ALPHA:FR – Reuters : ALPHA.PA
 Code ISIN : FR0011191287

STRUCTURE DE L'ACTIONNARIAT



Eligible PEA PME : oui
 Indices : EnterNext® PEA-PME 150, Euronext Growth All-Share, Next Biotech, PEA
 Nombre total d'actions : 12 036 251

actionaria

LE SALON POUR INVESTIR EN ENTREPRISE
 JEUDI 22 & VENDREDI 23 NOVEMBRE 2018
 PALAIS DES CONGRÈS - PARIS



Emplacement : STAND B18
 Secteur : SMALL ET MIDCAPS

➤ PROCHAINS RENDEZ-VOUS DE COMMUNICATION FINANCIÈRE

26-28 NOVEMBRE 2018 :

Participation au German Equity Forum à Francfort (Allemagne)

10 DECEMBRE 2018 :

Réunion F2iC à Marseille

22 JANVIER 2019 :

Participation au BioMed Event by Invest Securities à Paris

➤ CONTACTS

COMMUNICATION FINANCIÈRE

ACTIFIN
 Stéphane Ruiz
 sruiz@actifin.fr +33 (0)1 56 88 11 11

Retrouvez toute l'actualité de Pharnext sur : <https://www.pharnext.com/fr/investisseurs-fr/bienvenue>