

DRUG DISCOVERY

Pharnext innove par voie informatique



© Pharnext

DANIEL COHEN,
DIRECTEUR
GÉNÉRAL ET
COFONDATEUR
DE PHARNEXT.

Depuis dix ans, Pharnext développe une nouvelle approche de développement de médicaments innovants reposant sur la combinaison et le repositionnement de médicaments connus. Une prouesse rendue possible grâce au « big data ».



Pharnext est une société biopharmaceutique fondée à Paris, en avril 2007, par des scientifiques et entrepreneurs de renom, dont le professeur Daniel Cohen et son équipe, pionniers de la génomique moderne.

La société qui emploie aujourd'hui 45 personnes développe de nouveaux traitements ciblant des maladies neuro-dégénératives sévères – rares ou communes – actuellement sans solution thérapeutique satisfaisante.

Pour cela, Pharnext a élaboré une nouvelle approche, baptisée « Pleotherapy », qui consiste à développer des combinaisons synergiques de médicaments déjà approuvés pour d'autres maladies. Et pour cela, elle fait appel au « big data » génétique. « *Nous choisissons une maladie génétique et nous accumulons toutes les données biologiques associées à cette maladie. On construit ensuite le réseau moléculaire de cette maladie qui représente un inventaire des cibles thérapeutiques potentielles. Pour chaque cible, on recherche dans des bases de médicaments ceux qui les adressent déjà. Puis, on teste un par un, deux par deux ou trois par trois dans des modèles pour déterminer des combinaisons qui soient synergiques* », résume Daniel Cohen. Cette technique présente de nombreux avantages. À commencer par un gain de temps considérable dans le développement de médicaments principalement sur la phase préclinique. « *Il faut environ dix ans pour développer un médicament. Avec notre technologie, en particulier pour les maladies rares, il nous suffit de deux ans et demi* », explique le professeur, très attaché à mettre le plus rapidement possible sur le marché des solutions thérapeutiques pour des besoins patients non adressés. Car la « Pleotherapy » garantit également un excellent profil de sécurité du médicament développé. Et pour cause, le ou les principes actifs qui le constituent ont déjà prouvé leur innocuité en essais cliniques dans d'autres pathologies. Le médicament aura de bonnes chances d'être efficace de par son action simultanée sur plusieurs cibles thérapeutiques. Enfin, la propriété intellectuelle est forte et robuste. « *Nous souhaitons mettre à disposition rapidement des médicaments les plus sûrs possible, les plus efficaces possible et à un coût abordable. Il faut se mettre à la place du malade mais aussi du payeur* », ajoute Daniel Cohen.

PXT3003

POUR LUTTER CONTRE LA MALADIE DE CHARCOT-MARIE-TOOTH DE TYPE 1A

PXT3003 est une nouvelle combinaison fixe à faible dose de baclofène, naltrexone et sorbitol, administrée deux fois par jour sous la forme d'une solution buvable. Son mécanisme d'action est multiple: inhibition de la surexpression du gène PMP22 associée à une amélioration de la myélinisation, préservation de l'axone des nerfs périphériques et effets additionnels bénéfiques sur d'autres types cellulaires (cellules musculaires, jonctions

neuromusculaires et cellules immunitaires). En 2014, l'EMA et la FDA ont accordé le statut de « médicament orphelin » au PXT3003 pour le traitement de CMT1A chez l'adulte. Pharnext conduit actuellement un essai clinique pivot international de phase III chez 323 patients adultes atteints de CMT1A. Les résultats sont attendus au cours du deuxième semestre 2018. Une étude pédiatrique est également envisagée.

Pour débiter ses activités, Pharnext a fait le choix de deux pathologies à combattre : la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 1A qui est la plus fréquente des CMT avec moins de 125 000 personnes atteintes en Europe et aux États-Unis et la maladie d'Alzheimer dont l'incidence ne fait qu'augmenter avec le vieillissement des populations. « *Nous avons choisi une maladie rare et une maladie commune* », résume le dirigeant. Deux traitements ont été élaborés – on parlera de Pleodrug - et ils sont désormais en phases cliniques. PXT3003 qui vise le traitement de la CMT1A terminera son essai de phase III au deuxième semestre 2018. PXT864 a été testé positivement en phase IIa de développement dans le traitement d'Alzheimer. D'autres indications orphelines ou communes sont également envisagées pour PXT864, notamment la maladie de Parkinson et la Sclérose latérale amyotrophique (SLA ou maladie de Charcot).

Daniel Cohen précise que ces deux traitements font l'objet de deux stratégies bien différenciées. Dans le cas de PXT3003, Pharnext mène elle-même les études cliniques et entend s'impliquer jusque dans la commercialisation du médicament. La société profite du fait que « *les phases cliniques ne coûtent pas si cher dans les maladies rares* ». Pour ce qui est de PXT864 qui s'adresse à une maladie plus commune, la société envisage plutôt de céder une licence à l'entrée de phase III pour laisser son partenaire financer la fin du développement.

Un pipeline qui va s'étoffer

En plus de son approche de développement de médicaments reposant sur la « Pleotherapy », Pharnext va également étoffer son portefeuille d'autres molécules dans les mois ou les années à venir. À cet effet, la société a déjà signé en 2017 deux accords stratégiques. En mars 2017, un premier partenariat de R&D a été signé avec la société Galapagos NV pour la création d'un nouveau pipeline de combinaisons au stade préclinique en s'appuyant sur sa plateforme « Pleotherapy ». Le programme de travail concerne plusieurs

PXT864

UN ESPOIR DANS LE TRAITEMENT D'ALZHEIMER

PXT864 est une nouvelle combinaison fixe à faible dose de baclofène et d'acamprosate administrée par voie orale deux fois par jour. Son mécanisme d'action est double pour restaurer l'équilibre entre les voies de signalisation excitatrices (activité glutamate) et inhibitrices (activités glycine et GABA), perturbé par des facteurs toxiques tels que les oligomères du peptide Aβ dans la maladie d'Alzheimer. PXT864 s'est avéré sûr et bien toléré dans une étude de Phase I qui a été menée sur 24 volontaires

sains. L'indication la plus avancée pour PXT864 est la maladie d'Alzheimer. Une 2^e étude de phase I a démontré sur vingt volontaires sains une efficacité initiale dans un modèle de la démence induite par la scopolamine. Un essai clinique de phase II exploratoire conduit sur 45 patients atteints de la maladie d'Alzheimer a confirmé l'efficacité prometteuse de PXT864. D'autres études de phase IIa sont également envisagées, notamment dans la Sclérose latérale amyotrophique (ou maladie de Charcot).

indications thérapeutiques dont notamment les maladies inflammatoires. En mai 2017, Pharnext a signé un accord stratégique majeur avec Tasly Pharmaceutical, groupe appartenant au top 10 des entreprises pharmaceutiques chinoises cotées. Cet accord porte sur un investissement de 20 M€ de Tasly dans Pharnext et sur la création d'une joint-venture (JV) de recherche et développement, détenue à 30 % par Pharnext, pour développer de nouvelles combinaisons entre molécules chimiques et médicaments issus de la médecine traditionnelle chinoise modernisée. Ce partenariat prévoit en outre un accord de licence de commercialisation à la joint-venture du candidat médicament PXT3003 pour la CMT1A sur le marché chinois.

Enfin, une dernière caractéristique de Pharnext est l'intérêt porté aux questions de formulation. Daniel Cohen explique que le fait d'associer plusieurs molécules entraîne d'importantes contraintes au niveau du dosage des médicaments. En fonction de l'absorption intestinale des patients de telle ou telle molécule, on va retrouver des concentrations très différentes de la Pleodrug dans le sang. D'où l'idée de personnaliser les dosages. « *Cela va devenir la tendance* », estime le professeur Cohen. Pour répondre à cette problématique, deux voies semblent particulièrement adaptées : le recours aux microgranules pour réajuster les traitements, mais surtout l'impression 3D. Cette technologie en émergence dans le milieu pharmaceutique offre des perspectives particulièrement intéressantes pour les combinaisons de traitements, au cœur du savoir-faire de Pharnext. ■

Sylvie Latieule



PHARNEXT DÉVELOPPE DES COMBINAISONS SYNERGIQUES DE MÉDICAMENTS DÉJÀ APPROUVÉS POUR D'AUTRES MALADIES.