



Le Prasinezumab Ralentit La Progression Des Mesures De La Maladie De Parkinson Dans L'étude De Phase 2

- **Premier anticorps anti-alpha-synucléine potentiellement modificateur de la maladie à démontrer des signaux d'efficacité sur plusieurs paramètres cliniques secondaires et exploratoires pré-spécifiés, y compris des mesures de la fonction motrice et des biomarqueurs, chez des patients atteints de la maladie de Parkinson précoce**
- **Réduction significative de la diminution de la fonction motrice de 35% par rapport au placebo à un an et retardement de l'aggravation cliniquement significative de la progression motrice sur un an**
- **Les résultats soutiennent le développement clinique du prasinezumab**
- **Webcast destiné aux investisseurs Mardi 15 septembre à 13 h 30 HE suite à une présentation orale de Top Abstract au Congrès virtuel MDS 2020**

Dublin, Irlande, 11 septembre 2020 (GLOBE NEWSWIRE) - Prothena Corporation plc (NASDAQ: PRTA), a annoncé que les résultats de l'étude de phase 2 PASADENA sur le prasinezumab sont mis en évidence aujourd'hui au Société internationale de la maladie de Parkinson et des troubles du mouvement Congrès virtuel MDS 2020 (Congrès MDS). Le prasinezumab est le premier anticorps anti-alpha-synucléine potentiellement modificateur de la maladie à démontrer des signaux d'efficacité sur plusieurs paramètres cliniques secondaires et exploratoires pré-spécifiés chez des patients atteints de la maladie de Parkinson précoce. Comme indiqué précédemment, l'étude n'a pas atteint l'objectif principal, mais des signaux d'efficacité montrant une réduction de la progression de la maladie ont été observés dans les deux bras prasinezumab par rapport au placebo. Dans l'étude, le prasinezumab a réduit de manière significative le déclin de la fonction motrice de 35% (doses groupées) par rapport au placebo après un an de traitement sur l'évaluation centralisée de la Movement Disorder Society- Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Part III, un examen clinique de la fonction motrice. Les symptômes moteurs associés à la maladie de Parkinson comprennent la lenteur des mouvements (bradykinésie), tremblements, rigidité et démarche. Les patients traités par prasinezumab ont également démontré un délai significatif avant l'aggravation cliniquement significative de la progression motrice sur le site d'évaluation du temps jusqu'à une progression d'au moins 5 points sous MDS-UPDRS Partie III par rapport au placebo sur un an, avec un rapport de risque de 0,82 (niveaux de dose regroupés). Il n'existe actuellement aucun traitement disponible qui cible la cause sous-jacente de la maladie de Parkinson et puisse ralentir sa progression.

Les résultats cliniques seront mis en ligne aujourd'hui sur le Congrès virtuel MDS site Web sous forme d'ePoster dans le Virtual Poster Hall et sera également présenté par Roche sur Mardi 15 septembre, en tant que présentation orale Top Abstract. Prothena mènera une webémission pour les investisseurs sur Mardi 15 septembre à 13 h 30 HE. Le prasinezumab est développé grâce à une collaboration mondiale entre Prothena et Roche.

«Notre attente selon laquelle les deux niveaux de dose testés satureraient l'alpha-synucléine agrégée dans le cerveau a été confirmée par des résultats similaires sur plusieurs critères d'évaluation dans les deux bras prasinezumab de l'étude après une seule année de traitement, y compris une réduction significative de 35% du déclin de la fonction motrice. chez les patients atteints de la maladie de Parkinson précoce par rapport au placebo, un retard significatif dans le temps jusqu'à une aggravation cliniquement significative de la progression motrice et d'autres paramètres cliniques tels que la bradykinésie, qui évaluent les activités impactées chez les patients atteints de la maladie de Parkinson », a déclaré Gene Kinney, PhD, président-directeur général de Prothena. «Nous sommes en outre encouragés à voir des signaux cohérents en faveur du prasinezumab sur d'autres paramètres secondaires et exploratoires. Dans l'ensemble, ces résultats cliniques soutiennent le développement clinique ultérieur du prasinezumab pour évaluer son potentiel en tant que traitement modificateur de la maladie de premier plan pour ralentir la progression de la maladie de Parkinson, et ajouter au nombre croissant de preuves cliniques que le ciblage sélectif et spécifique des pathogènes Les protéines impliquées dans une grande variété de troubles centraux et périphériques ont le potentiel de changer fondamentalement le cours de ces maladies dévastatrices.

Résultats de l'étude de phase 2 PASADENA

Ces résultats cliniques sont cohérents avec l'attente selon laquelle les deux niveaux de dose testés de prasinezumab saturent la cible d'alpha-synucléine agrégée dans le cerveau des patients, comme cela avait été prédit sur la base des études précliniques et de l'exposition au SNC dans l'étude clinique de phase 1b. En comparant les résultats des bras de traitement regroupés par rapport au placebo, une analyse exploratoire prédéfinie de MDS-UPDRS augmente la taille globale de l'échantillon des patients traités par prasinezumab et augmente ainsi la confiance dans l'effet observé. Les analyses statistiques ont été menées en alignement avec l'alimentation pour détecter les changements à un alpha bilatéral de 0,20; ainsi les valeurs p inférieures à 0,20 sont considérées comme significatives. Comme indiqué précédemment, le critère d'évaluation principal de l'étude - changement par rapport à la valeur initiale du score total MDS-UPDRS (parties I, II et III) à 52 semaines dans chaque groupe de traitement vs. le groupe placebo - n'a pas été atteint (niveaux de dose regroupés: -14,0%, -1,30, IC à 80% = (- 3,18, 0,58), p = 0,38; faible niveau de dose: -21,5%, -2,02, IC à 80% = (- 4,21, 0,18) et niveau de dose élevé: -6,6%, -0,62, IC à 80% = (- 2,82, 1,58)). Du fait que l'objectif principal ne satisfait pas aux critères de signification statistique, les valeurs p nominales subséquentes sont à des fins descriptives, sans contrôle alpha pour les comparaisons multiples.

Des signes d'efficacité ont été observés sur plusieurs paramètres cliniques secondaires et exploratoires pré-spécifiés, y compris un changement par rapport à l'inclusion dans le MDS-UPDRS Partie III chez les patients traités par prasinezumab par rapport au placebo à 52 semaines par évaluation centrale (niveaux de dose regroupés: -35,0%, -1,88, IC à 80% = (- 3,31, -0,45), p = 0,09; faible dose: -45,4%, -2,44, IC 80% = (- 4,09, -0,78); et dose élevée: -24,7%, -1,33, IC à 80% = (- 2,99, 0,34)) et par évaluation du site (niveaux de dose groupés: -25,0%, -1,44, IC à 80% = (- 2,83, -0,06), p = 0,18; faible dose: -33,8%, -1,88, IC à 80% = (- 3,49, -0,27); et dose élevée: -18,2%, -1,02, IC à 80% = (- 2,64, 0,61)). MDS-UPDRS Partie III est un examen clinique de la fonction motrice qui évalue les symptômes moteurs associés à la maladie de Parkinson.

Des signaux supplémentaires d'efficacité sur la bradykinésie et, séparément, un score moteur numérique développé par Roche à l'aide d'une nouvelle technologie de smartphone ont encore élargi les résultats présentés sur MDS-UPDRS Partie III. Des signaux d'efficacité ont été observés lors de la variation par rapport aux valeurs initiales de la bradykinésie chez les patients traités par prasinezumab par rapport au placebo à 52 semaines selon la classification du site (niveaux de dose regroupés: -27,0%, -0,75, IC à 80% = (- 1,62, 0,11); faible dose niveau: -38,3%, -1,07, IC à 80% = (- 2,07, -0,07); et niveau de dose élevé: -15,7%, -0,44, IC à 80% = (- 1,45, 0,56)). La bradykinésie est l'un des symptômes cardinaux de la maladie de Parkinson et est évaluée dans le cadre de l'examen clinique moteur MDS-UPDRS Partie III. Des signaux positifs sur la fonction motrice ont également été confirmés par des mesures numériques de progression telles qu'évaluées par le score moteur numérique, un score composite construit à partir de 80% de caractéristiques de bradykinésie et de 20% de caractéristiques de tremblement au repos. Les patients traités par prasinezumab ont présenté une progression motrice réduite telle que mesurée par une analyse de la pente du score moteur numérique par rapport au placebo à 52 semaines (doses groupées: -25,0%, -0,030, IC à 80% = (- 0,050, -0,010); faible dose: -30,3%, -0,040, IC à 80% = (- 0,063, -0,017); et niveau de dose élevé: -21,5%, -0,029, IC à 80% = (- 0,052, -0,006)).

«Ces résultats sont extrêmement encourageants pour les patients atteints de la maladie de Parkinson et les cliniciens qui les traitent et justifient une enquête clinique supplémentaire pour confirmer et étendre ces résultats», a commenté Joseph Jankovic, MD, professeur, neurologie, chaire distinguée en troubles du mouvement et directeur, Parkinson Centre des maladies et clinique des troubles du mouvement, Collège de médecine Baylor. «Il y a un besoin urgent de nouvelles thérapies qui ciblent la cause sous-jacente de cette maladie débilante et, contrairement aux thérapies symptomatiques, ralentissent sa progression implacable.

Dr Kinneya ajouté: «Ce pas en avant dans le développement de nouveaux traitements pour la maladie de Parkinson ne serait pas possible sans les nombreux patients, soignants, cliniciens et personnel du site participant à l'étude de détection des signaux PASADENA de phase 2, et nous tenons à les remercier pour leurs contributions significatives.

Des signaux cohérents en faveur du prasinezumab ont également été mis en évidence aux deux niveaux de dose sur le Montreal Cognitive Assessment (MoCA), une évaluation préalable de la fonction cognitive. En moyenne, les patients de l'étude PASADENA se situaient dans la fourchette cognitivement normale au départ et les patients traités par prasinezumab ont montré une amélioration du score MoCA. MoCA est une échelle de 30 points et un score plus élevé indique une meilleure performance cognitive. Des signaux cohérents en faveur du prasinezumab ont également été démontrés avec les deux niveaux de dose sur l'impression globale clinique d'amélioration (CGI-I) et l'impression globale du changement du patient (PGI-C), deux évaluations de l'impression

globale de changement. Sur les deux évaluations CGI-I et PGI-C, qui mesurent le changement de l'état de santé par le clinicien et le patient respectivement, les patients traités par prasinezumab ont démontré un risque réduit d'aggravation.

Dans une analyse du flux sanguin cérébral, évalué par des modifications de la résonance magnétique-marquage du spin artériel (IRM-ASL) chez un sous-ensemble de patients, les patients traités par prasinezumab ont montré une amélioration du flux sanguin cérébral dans le putamen, une zone du cerveau associée à la perte des terminaisons dopaminergiques et la présence d'une pathologie alpha-synucléine dans la maladie de Parkinson, suggérant un impact sur la biologie sous-jacente impliquée dans la progression de la maladie. Sur les paramètres qui ont progressé de manière minimale sur 52 semaines, les signaux en faveur du prasinezumab n'ont pas été observés, y compris sur MDS-UPDRS Partie I ou Partie II, l'échelle des activités de Schwab et en Angleterre de la vie quotidienne et les paramètres DaT-SPECT.

Le prasinezumab s'est avéré généralement sûr et bien toléré, la majorité des effets indésirables rapportés comme légers ou modérés et similaires dans l'ensemble du placebo et dans les deux bras de traitement. La majorité des événements indésirables (EI) signalés (92%) étaient bénins (grade 1-2). Un seul EI de grade 4 a été signalé et considéré comme non lié au médicament à l'étude. Il n'y a pas eu d'EI de grade 5.

«Ce premier rapport sur un anticorps anti-alpha synucléine destiné à montrer un bénéfice clinique chez les patients atteints de la maladie de Parkinson au stade précoce est une avancée importante pour les patients», a commenté Todd Sherer, PhD, directeur général, La Fondation Michael J. Fox pour la maladie de Parkinson Recherche. «Avec ces signaux d'amélioration fonctionnelle, le ciblage de l'alpha-synucléine continue de représenter une voie prometteuse dans le développement de traitements de fond pour la maladie de Parkinson et j'ai hâte de poursuivre les recherches sur cette approche.»

Conception de l'étude PASADENA de phase 2

PASADENA est une étude clinique de phase 2 en deux parties chez des patients atteints de la maladie de Parkinson au stade précoce, menée par Roche. La partie 1 est une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, à trois bras qui a recruté 316 patients pour évaluer l'efficacité et la sécurité du prasinezumab chez les patients de plus de 52 semaines. Dans la partie 1, les patients ont été randomisés sur une base 1: 1: 1 pour recevoir l'une des deux doses actives (1500 mg ou 4500/3500 mg, selon le poids corporel) de prasinezumab ou d'un placebo par perfusion intraveineuse une fois toutes les 4 semaines. Les patients éligibles n'étaient pas sous traitement dopaminergique et ne devraient pas nécessiter de traitement dopaminergique pendant au moins 52 semaines. La partie 2 de l'étude, qui est en cours, est une phase d'extension en aveugle de 52 semaines au cours de laquelle les patients du bras placebo de l'étude ont été à nouveau randomisés sur l'une des deux doses actives sur une base 1: 1, afin que tous les participants suivent un traitement actif. Les patients initialement randomisés pour recevoir une dose active continueront à ce niveau de dose pendant 52 semaines supplémentaires. Dans la partie 2, les patients sont autorisés à commencer un traitement dopaminergique. Tout patient qui nécessitait médicalement l'initiation d'un traitement dopaminergique au cours de la première partie a vu ses données ultérieures censurées pour l'analyse du critère d'évaluation principal.

Le critère d'évaluation principal de cette étude est le changement par rapport à la valeur initiale du score total (parties I, II et III) de la Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) à la fin de la partie 1 (52 semaines) de chaque traitement. groupe vs le groupe placebo. L'étude de détection du signal a été conçue pour inclure 100 patients par bras, avec une puissance de 80% et un alpha bilatéral de 0,20, afin de détecter un changement relatif de 37,5% du score total MDS-UPDRS entre les groupes de la ligne de base à la semaine 52. A prédéfini Une analyse exploratoire comparera les résultats des deux bras de traitement regroupés par rapport au placebo. Les critères secondaires peuvent être trouvés sur clinicaltrials.gov par la recherche NCT # 03100149.

L'extension en aveugle de 52 semaines de l'étude (partie 2 de l'étude de phase 2 PASADENA) est en cours. Le COVID-19 a amené certains participants à manquer les évaluations de la partie 2 de l'étude. Des efforts d'atténuation ont été mis en place pour assurer la sécurité des patients et la situation s'améliore dans la plupart des régions. Roche continue de surveiller attentivement la situation afin de minimiser le risque pour le patient et l'impact sur l'étude.

Pour plus d'informations sur l'étude de phase 2 PASADENA, s'il vous plaît visitez clinicaltrials.gov et la recherche NCT # 03100149.

Détails de la conférence téléphonique

Prothena la direction discutera des résultats de la partie 1 de l'étude PASADENA de phase 2 lors d'une webdiffusion audio en direct et d'une conférence téléphonique le 15 septembre, à 13 h 30 HE. La diffusion Web sera disponible sur le site Web de la société à l'adresse www.prothena.com sous l'onglet Investisseurs dans la section Événements et présentations. Après la diffusion Web audio en direct, une rediffusion sera disponible sur le site Web de la société pendant au moins 90 jours.

Pour accéder à l'appel via appel entrant, veuillez composer le (877) 887-5215 (NOUS et Canada sans frais) ou (315) 625-3069 (international) cinq minutes avant l'heure de début et reportez-vous au numéro d'identification de la conférence 1185004. Une rediffusion de l'appel sera disponible jusqu'au 29 septembre 2020 par téléphone au (855) 859-2056 (NOUS et Canada sans frais) ou (404) 537-3406 (international), numéro d'identification de la conférence 1185004.

À propos de la maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est une maladie dégénérative progressive de l'ensemble du système nerveux qui touche une personne sur 100 de plus de 60 ans. On estime que sept à 10 millions de personnes vivent avec la maladie de Parkinson dans le monde. C'est la deuxième maladie neurodégénérative la plus courante après la maladie d'Alzheimer. La maladie est caractérisée par l'accumulation neuronale d'alpha-synucléine agrégée dans le SNC et le système nerveux périphérique qui se traduit par un large spectre d'aggravation des symptômes moteurs et non moteurs progressifs. Alors que le diagnostic repose sur des symptômes moteurs classiquement associés à la maladie de Parkinson, les symptômes non moteurs peuvent se présenter plusieurs années plus tôt. Les traitements actuels de la maladie de Parkinson sont symptomatiques et ne traitent qu'un sous-ensemble de symptômes tels que la déficience motrice, la démence ou la psychose.

À propos de l'Alpha-synucléine

L'alpha-synucléine, une protéine présente dans les neurones et d'autres cellules, est une composante majeure de la pathologie qui caractérise plusieurs troubles neurodégénératifs, notamment la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy et l'atrophie multisystémique, qui sont collectivement appelées synucléinopathies. La compréhension de la fonction physiologique normale de l'alpha-synucléine est limitée, mais les preuves indiquent que les formes solubles de la protéine peuvent interagir avec d'autres protéines et certaines membranes intracellulaires. Dans les synucléinopathies, la protéine alpha-synucléine semble être anormalement agrégée intracellulairement, ce qui contribue à la pathologie de la maladie. Il y a de plus en plus de preuves que certaines formes agrégées d'alpha-synucléine peuvent être transmises d'un neurone à l'autre, entraînant une propagation de la pathologie qui provoque un dysfonctionnement et une perte neuronaux.

À propos du prasinezumab

Le prasinezumab est un anticorps monoclonal humanisé en cours de développement pour le traitement potentiel de la maladie de Parkinson. Le prasinezumab cible l'alpha-synucléine et est conçu pour bloquer la transmission de cellule à cellule des formes pathogènes agrégées d'alpha-synucléine dans la maladie de Parkinson, ralentissant ainsi le déclin clinique. Avant le début des essais cliniques, l'efficacité du prasinezumab a été évaluée dans divers modèles cellulaires et animaux de maladies liées à l'alpha-synucléine. Chez les souris transgéniques alpha-synucléine, la version murine du prasinezumab a réduit l'apparence de la pathologie alpha-synucléine, protégé les synapses et stoppé l'aggravation des phénotypes comportementaux. Dans Décembre 2013, Prothena et Roche a conclu une collaboration mondiale pour développer et commercialiser des anticorps ciblant l'alpha-synucléine, y compris le prasinezumab. Prothena a la possibilité de co-promouvoir le prasinezumab dans le NOUS, où les entreprises partagent tous les coûts de développement et de commercialisation, ainsi que les bénéfices, sur une base 30/70 (30% Prothena, 70 pour cent Roche). En dehors de NOUS, Roche est seule responsable du développement et de la commercialisation du prasinezumab et a accepté de payer Prothena jusqu'à des redevances à deux chiffres sur les ventes nettes. À ce jour, Prothena a gagné 75 millions de dollars d'un potentiel total 600 millions de dollars en paiements d'étape comprenant des étapes cliniques, réglementaires et commerciales. Pour plus d'informations sur l'étude clinique de phase 2 de PASADENA prasinezumab chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, visitez le clinicaltrials.gov et la recherche NCT # 03100149.

Sur Prothena

Prothena Corporation plcest une société au stade clinique avec une expertise dans la dérégulation des protéines et un pipeline diversifié de nouvelles thérapies expérimentales avec le potentiel de changer le cours des maladies amyloïdes périphériques neurodégénératives et rares dévastatrices. Fort de sa profonde expertise scientifique construite au fil de décennies de recherche, Prothena fait progresser un pipeline de candidats

thérapeutiques pour un certain nombre d'indications et de nouvelles cibles pour lesquelles sa capacité à intégrer des connaissances scientifiques sur le dysfonctionnement neurologique et la biologie des protéines mal repliées peut être mise à profit. Les programmes partenaires de Prothena comprennent le prasinezumab (PRX002 / RG7935), en collaboration avec Roche pour le traitement potentiel de la maladie de Parkinson et d'autres synucléinopathies associées, et des programmes ciblant le tau, le TDP-43 et une cible non divulguée en collaboration avec Bristol-Myers Squibb pour le potentiel le traitement de la maladie d'Alzheimer, de la sclérose latérale amyotrophique (SLA), de la démence frontotemporale (DFT) ou d'autres maladies neurodégénératives. Les programmes en propriété exclusive de Prothena comprennent PRX004 pour le traitement potentiel de l'amylose ATTR, et des programmes qui ciblent A β (Amyloid beta) pour le traitement potentiel de la maladie d'Alzheimer. Pour plus d'informations, veuillez visiter le site Web de la société à l'adresse www.prothena.com et suivez la société sur Twitter @ProthenaCorp.

Énoncés prospectifs

Ce communiqué de presse contient des déclarations prospectives. Ces déclarations concernent, entre autres, le potentiel de traitement et les mécanismes d'action proposés du prasinezumab; plans pour l'étude clinique de phase 2 en cours sur le prasinezumab; les plans des futures études cliniques sur le prasinezumab; et l'avancement continu de notre recherche et de notre pipeline préclinique. Ces déclarations sont basées sur des estimations, des projections et des hypothèses qui peuvent s'avérer inexactes, et les résultats réels pourraient différer sensiblement de ceux anticipés en raison de risques connus et inconnus, d'incertitudes et d'autres facteurs, y compris, mais sans s'y limiter, les effets sur nos activités de la pandémie mondiale de COVID-19 et les risques, incertitudes et autres facteurs décrits dans les sections «Facteurs de risque» de notre rapport annuel sur formulaire 10-K déposé auprès du Commission de Sécurité et d'Echanges sur 3 mars 2020, ainsi que des discussions sur les risques potentiels, les incertitudes et d'autres facteurs importants dans nos dépôts ultérieurs auprès du Commission de Sécurité et d'Echanges. Prothena n'assume aucune obligation de mettre à jour publiquement les déclarations prospectives contenues dans ce communiqué de presse à la suite de nouvelles informations, d'événements futurs ou de changements dans les attentes de Prothena.

Contact médias et investisseurs:

Ellen Rose, Responsable de la communication
650-922-2405, ellen.rose@prothena.com



Source: Prothena Corporation plc