

## ExonHit présente de nouvelles avancées cliniques pour ses programmes diagnostiques et thérapeutiques consacrés à l'Alzheimer

- Lancement d'AclarusDx™ (anciennement EHT Dx21) confirmé pour fin 2009
- Discussions en cours pour la cession des droits sur le composé EHT 0202

**Paris, France – Le 30 octobre 2009** – ExonHit Therapeutics (Alternext : ALEHT) a présenté hier les résultats cliniques du groupe de validation « patients atteints de la maladie d'Alzheimer contre sujets sains » pour AclarusDx™ (anciennement EHT Dx21), son diagnostic sanguin de la maladie d'Alzheimer (MA), lors du 2<sup>ème</sup> Congrès sur les Essais Cliniques sur la Maladie d'Alzheimer (*Conference of Clinical Trials on Alzheimer's Disease* ou CTAD) à Las Vegas, aux Etats-Unis. Sur la base de ces résultats, le premier test de la gamme de produits AclarusDx™, sera lancé ; ce test permettra de distinguer les patients souffrant de la MA des individus sains.

*« Le diagnostic clinique des patients atteints de la maladie d'Alzheimer pose aujourd'hui de nombreuses difficultés », a déclaré Prof. Peter J. Snyder, Vice-président de la Recherche pour Lifespan et Professeur de Neurosciences Cliniques à la Faculté de Médecine Warren Alpert de l'Université Brown de Providence dans l'état du Rhode Island. « De plus, il existe une forte demande de la part des groupes pharmaceutiques pour des biomarqueurs fiables, valides et économiques, qui pourraient améliorer la sélection des patients devant participer aux essais cliniques sur la maladie d'Alzheimer. AclarusDx™ pourrait être un nouvel outil important pour aider les cliniciens à identifier les populations potentiellement susceptibles de tirer le plus de bénéfices des dernières avancées thérapeutiques ».*

*« Avec AclarusDx™, ExonHit deviendra l'une des premières sociétés au monde à proposer un test sanguin pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. L'utilisation d'un tel test, simple à réaliser, sera un formidable pas en avant par rapport aux outils actuels de diagnostic qualitatif », ajoute le D<sup>r</sup> Loïc Maurel, Président du Directoire d'ExonHit Therapeutics. « Nous possédons aux Etats-Unis un laboratoire opérationnel et conforme aux Bonnes Pratiques de Laboratoire (normes BPL), capable d'apporter son soutien à la réalisation d'études sur la maladie d'Alzheimer par l'industrie pharmaceutique ».*

La population incluse dans l'étude de validation clinique comporte des patients allant d'un Alzheimer modéré à un Alzheimer sévère pour permettre l'obtention d'une signature utilisable aux différents stades de la maladie. Les patients Alzheimer avaient un score MMSE (Mini-Mental State Examination) inférieur à 28. Plus de 200 personnes ont pris part à l'étude. Sur ce total (110 patients Alzheimer et 101 sujets sains), AclarusDx™ a montré une précision globale de 71%, le test a correctement identifié les patients Alzheimer dans 74% de la population totale de l'étude. L'identification et le retrait des échantillons ambigus (environ 25%) améliorent la précision jusqu'à 75% et permettent une identification correcte des patients AD allant jusqu'à 80%. (1). Des données scientifiques publiées récemment dans *Lancet Neurology* indiquent que plus de 30% des contrôles sains ont des profils suggérant une maladie d'Alzheimer si l'on analyse leur liquide céphalo-rachidien, obtenu par ponction lombaire (2). Les conclusions de l'évaluation clinique suggèrent qu'AclarusDx™, un diagnostic sanguin non invasif, peut être intégré à la batterie des tests cognitifs utilisés pour mieux définir la population de patients pour les essais cliniques.

Dans un premier temps, ExonHit proposera AclarusDx™ comme outil de recherche aux sociétés pharmaceutiques et aux grands centres académiques menant des essais cliniques dans la MA. La mise sur le marché d'un diagnostic clinique se fera avec des partenaires commerciaux, une fois obtenus le marquage CE en Europe et l'enregistrement « Diagnostic in vitro » aux Etats-Unis.

En ce qui concerne EHT 0202, le candidat médicament phare d'ExonHit dans la MA, des résultats de Phase IIa complémentaires seront également présentés aujourd'hui au CTAD (3). Ces résultats sont conformes aux premières données présentées le 14 septembre au 13<sup>ème</sup> Congrès de la Fédération Européenne des Sociétés de Neurologie à Florence en Italie (4). Ils confirment que le composé EHT 0202 présente une bonne sécurité d'emploi, et est généralement bien toléré par les patients. Ils démontrent une excellente observance (>95%) du traitement par les patients au cours de l'étude. Ils montrent aussi que les taux sanguins moyens d'EHT 0202 et de ses principaux métabolites restent stables au cours de l'étude, suggérant qu'aucun changement au niveau du profil de sécurité d'emploi de la molécule en rapport avec les taux plasmatiques ne devrait se produire sur de plus longues durées d'administration. La meilleure réponse au traitement observée dans la sous-population ApoE4 positive a été confirmée par différents critères d'évaluation. Par contre, du fait de la petite taille et de la durée limitée de l'étude, aucune variation statistiquement significative n'a été observée avec les autres échelles d'efficacité (NTB, CDR-SB, Zarit, NPI, CGI).

Ces premiers résultats sur des patients permettent le passage d'EHT 0202 en Phase IIb et ExonHit est en discussion avec des partenaires potentiels afin de poursuivre le développement d'EHT 0202, puis sa commercialisation.

### **A propos d'AclarusDx™ (anciennement : EHT Dx21)**

ExonHit Therapeutics possède une plateforme technologique largement validée, dédiée à l'analyse des variations des produits de la transcription de l'ARN, dans un environnement standardisé, conforme aux normes BPL et ayant démontré une bonne reproductibilité. Cette plateforme validée a été utilisée lors d'une vaste étude clinique afin d'établir sa capacité à sélectionner les patients atteints de la MA à l'aide d'un simple échantillon de sang, ce qui a donc permis le développement du produit AclarusDx™ pour la MA. L'information acquise grâce à ce test peut être étendue et appliquée à des travaux de recherche clinique tels que la pharmacogénomique.

### **A propos d'EHT 0202**

EHT 0202 met en jeu un mécanisme d'action innovant par rapport aux traitements actuels de la maladie d'Alzheimer : il stimule la voie de l' $\alpha$ -secrétase favorisant ainsi la transformation de la protéine APP (Amyloid Precursor Protein) en sAPP $\alpha$ , fragment soluble de l'APP aux propriétés procognitives et neuroprotectrices. La stimulation de la voie  $\alpha$ -secrétase se faisant au détriment de la production du peptide amyloïde A $\beta$ , EHT 0202 pourrait réduire potentiellement la formation des plaques A $\beta$  toxiques (5).

Les études de Phase I ont démontré la bonne tolérance d'EHT 0202 chez des volontaires sains jeunes et également âgés.

Les études précliniques ont montré qu'EHT 0202 protège les neurones corticaux contre le stress induit par l'A $\beta$ 42 et que cette neuroprotection est associée à l'induction du sAPP $\alpha$ . EHT 0202 a également révélé des propriétés procognitives sur plusieurs modèles animaux : des troubles de la mémoire liées à l'âge et l'amnésie induite par la scopolamine (6).

## **A propos de la maladie d'Alzheimer**

La maladie d'Alzheimer est responsable d'un état neurodégénératif progressif qui est la cause la plus fréquente de démence dans la population âgée. On estime que 26,6 millions de personnes dans le monde étaient atteintes de la maladie d'Alzheimer en 2006. Ce chiffre devrait quadrupler d'ici à 2050 pour atteindre plus de 100 millions de personnes : 1 individu sur 85 à l'échelle planétaire vivra avec la maladie (7). En France, 800 000 personnes, soit 18 % de la population âgée de plus de 75 ans sont atteintes de la maladie d'Alzheimer (8).

## **A propos d'ExonHit Therapeutics**

ExonHit Therapeutics (Alternext : ALETH) est une société biopharmaceutique émergente active à la fois dans le thérapeutique et le diagnostic. ExonHit s'appuie sur une plateforme technologique propriétaire d'analyse de l'épissage alternatif de l'ARN pour développer des diagnostics moléculaires innovants et des thérapies ciblant les maladies neurodégénératives et les cancers. La Société a une stratégie d'investissement équilibrée, avec des programmes de recherche internes et des collaborations stratégiques, notamment avec bioMérieux et Allergan.

ExonHit Therapeutics est basée à Paris et a une filiale américaine à Gaithersburg dans le Maryland. La Société est cotée sur le marché Alternext de NYSE Euronext Paris. Pour toute information complémentaire, visitez le site : <http://www.exonhit.com>.

## **Avertissement**

*Ce communiqué comporte des éléments non factuels, notamment et de façon non exclusive, certaines affirmations concernant des résultats à venir et d'autres événements futurs. Ces affirmations sont fondées sur la vision actuelle et les hypothèses de la Direction de la Société. Elles incorporent des risques et des incertitudes connues et inconnues qui pourraient se traduire par des différences significatives au titre des résultats, de la rentabilité et des événements prévus.*

*En outre, ExonHit Therapeutics, ses actionnaires et ses affiliés, administrateurs, dirigeants, conseils et salariés respectifs n'ont pas vérifié l'exactitude des, et ne font aucune déclaration ou garantie sur, les informations statistiques ou les informations prévisionnelles contenues dans le présent communiqué qui proviennent ou sont dérivées de sources tierces ou de publications de l'industrie ; ces données statistiques et informations prévisionnelles ne sont utilisées dans ce communiqué qu'à des fins d'information.*

*Enfin, le présent communiqué peut être rédigé en langue français et en langue anglaise. En cas de différences entre les deux textes, la version française prévaudra.*

## **Références**

- (1) Fehlbaum-Beurdeley P et al. Identification of patients with Alzheimer's disease using molecular signatures derived from splice variant expression profiles from peripheral blood. Presented at the 2<sup>nd</sup> Conference of Clinical Trials on Alzheimer's Disease in Las Vegas, on October 29, 2009.
- (2) Visser P. et al. Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *Lancet Neurology* 2009; 8: 619–27.
- (3) Vellas B, Ousset PJ, Sol O, Desire L, Pando M. Safety and exploratory efficacy of EHT 0202 in mild to moderate AD patients: a 3-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIa study. Presented at the 2<sup>nd</sup> Conference of Clinical Trials on Alzheimer's Disease in Las Vegas, on October 30, 2009.
- (4) Vellas B et al. A 3-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase IIa study to assess safety and exploratory efficacy of EHT 0202 as adjunctive therapy in mild to moderate AD patients. Presented at the 13<sup>th</sup> Congress of the European Federation of Neurological Societies; 12-15 September 2009 Florence, Italy
- (5) Marcade M, Bourdin J, Loiseau N, Peillon H, Rayer A, Drouin D, Schweighoffer F, Desire L. Etazolate, a neuroprotective drug linking GABAA receptor pharmacology to amyloid precursor protein processing. *Journal of Neurochemistry*. 2008; 106: 392-404
- (6) Pando M, Marcade M, Peillon H, Rayer A, Drouin D, Desire L. An alpha-secretase stimulator drug for cognitive disorders associated with neurodegeneration. Presented at the 12<sup>th</sup> congress of the European Federation of Neurological Societies; 23-26 August, 2008; Madrid, Spain

(7) Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, MH Arrighi (July 2007). "Forecasting the global burden of Alzheimer's disease". *Alzheimer's and Dementia* 3 (3): 186–91  
(8) Plan Maladie d'Alzheimer 2004-2007- Ministère des solidarités, de la santé et de la famille

## **ExonHit Therapeutics**

### **Contact Médias**

Corinne Hoff  
+33 1 58 05 47 04  
corinne.hoff@exonhit.com

### **ALIZE RP**

Caroline Carmagnol  
+ 33 6 64 18 99 59  
caroline@alizerp.com

### **Contact Investisseurs**

Loïc Maurel  
+33 1 53 94 77 00  
loic.maurel@exonhit.com