

## ExonHit présente des données prometteuses sur l'utilisation de biomarqueurs génomiques dans les essais cliniques Alzheimer

- Aide à la sélection d'une population de patients homogène pour améliorer les chances d'obtenir des résultats d'étude exploitables
- Identification de biomarqueurs pour prédire la réponse au traitement ou évaluer son efficacité

**Paris, France – Le 8 novembre 2010** – ExonHit Therapeutics (Alternext : ALEHT) annonce aujourd'hui la communication de données encourageantes sur l'utilisation de biomarqueurs génomiques sanguins dans les études cliniques concernant la maladie d'Alzheimer (MA). Ces données ont fait l'objet de deux présentations orales lors de la 3<sup>ème</sup> Conférence sur les essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer (« Clinical Trials on Alzheimer's Disease » ou « CTAD ») qui s'est tenue à Toulouse du 3 au 5 novembre.

Le CTAD 2010 a réuni les leaders d'opinion impliqués dans les essais cliniques Alzheimer pour discuter notamment des derniers résultats cliniques, des candidats médicaments en développement et de la méthodologie des essais (paramètres liés à l'évolutivité de la maladie, biomarqueurs, etc...).

A l'heure actuelle, les essais cliniques destinés à évaluer un nouveau traitement de la maladie d'Alzheimer sélectionnent les patients sur la base de critères cliniques, en utilisant diverses échelles psychométriques, l'imagerie cérébrale et parfois des prélèvements de liquide céphalo-rachidien. La MA étant une maladie complexe associée à des manifestations cliniques multiples, les résultats des études sont parfois difficiles à interpréter du fait de la variabilité de la population de patients. De la même façon, la réponse au traitement dans la MA est principalement mesurée à l'aide d'échelles psychométriques avec des résultats dépendants de l'expérience du médecin évaluateur et de l'état psychologique et comportemental du patient.

*« Inclure l'utilisation d'un biomarqueur moléculaire sanguin tel qu'AclarusDx™ dans les essais cliniques Alzheimer pourrait faciliter le recrutement d'une population de patients plus homogène et ainsi contribuer à réduire le bruit de fond dans les résultats de l'étude, rendant plus facile l'évaluation de l'efficacité potentielle d'un candidat médicament », a souligné le Professeur Serge Gauthier, Docteur en médecine de l'Université McGill à Montréal. « De plus, faire une prise de sang à des patients est possible presque n'importe où et, est beaucoup plus facile à réaliser qu'une ponction lombaire chez une population de patients âgés et fragiles. »*

*« Grâce au développement de technologies de profilage exhaustives telles que notre plateforme SpliceArray™, l'analyse pharmacogénomique peut être appliquée aux essais cliniques et permettre de développer des biomarqueurs prédictifs ou de suivi. Ils peuvent être utilisés pour identifier les patients susceptibles de répondre au traitement ou suivre leur réponse à ce traitement. C'est ce que nous avons fait avec EHT 0202, notre candidat médicament en Phase II pour la maladie d'Alzheimer », a déclaré Matthew Pando, PhD, Vice-président exécutif, Thérapeutique d'ExonHit Therapeutics.*

La présentation orale faite par le Professeur Gauthier, intitulée « How biomarkers can help investigators and the pharmaceutical industry in AD clinical trials. From concept to application », décrit les différentes approches relatives à l'utilisation de biomarqueurs génomiques dans les essais cliniques Alzheimer, en particulier la sélection des patients, la stratification et le recrutement. Renforcer les critères classiques de sélection des patients par l'inclusion d'un biomarqueur d'expression génomique pourrait contribuer à améliorer la puissance statistique de l'étude pour détecter un véritable effet ou, de façon équivalente, réduire le nombre de patients nécessaires à la détection d'un tel effet (1).

La présentation orale sur EHT 0202 par Matthew Pando, intitulée « Identification of blood transcriptomic signatures in AD patients related to EHT 0202 treatment response and efficacy. » a mis en évidence la corrélation entre la réponse à un médicament et le profil d'expression génomique. La technologie SpliceArray™ propriétaire d'ExonHit a permis l'identification d'une signature sanguine transcriptomique associée à la réponse au traitement par EHT 0202 (2).

Les deux présentations ont ainsi montré l'intérêt potentiel de l'utilisation de biomarqueurs afin d'obtenir des résultats plus exploitables dans les essais cliniques Alzheimer. Les patients Alzheimer sont une population fragile du fait de leur âge et des pathologies associées ; étendre l'usage de biomarqueurs simples et non invasifs en complément des méthodes standards actuelles pourrait contribuer efficacement au développement réussi de nouveaux traitements pour la maladie d'Alzheimer.

### **A propos d'AclarusDx™**

AclarusDx™ est un test sanguin d'aide au diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA). Il détecte des biomarqueurs associés à la MA dans le sang périphérique, et est destiné à être utilisé en association avec les examens standards que les experts cliniciens pratiquent pour diagnostiquer la maladie. Ce test a été lancé sur son premier marché en décembre 2009, comme produit destiné à la recherche clinique, en particulier pour améliorer la sélection des patients participant à des essais thérapeutiques. Il cible le marché des laboratoires pharmaceutiques et des hôpitaux universitaires. ExonHit prévoit l'obtention du marquage CE fin 2010 et prépare le lancement du test en France au premier trimestre 2011, sur le marché du diagnostic clinique *in vitro*.

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

EHT 0202 est le candidat médicament phare d'ExonHit dans la maladie d'Alzheimer, et potentiellement le premier représentant d'une nouvelle classe thérapeutique de traitement modifiant le cours de la maladie en stimulant la voie de l' $\alpha$ -sécrétase, et favorisant ainsi le métabolisme 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  $\alpha$ -sécrétase pouvant potentiellement contribuer à détourner la production du peptide amyloïde A $\beta$ , EHT 0202 pourrait de ce fait réduire la formation des plaques A $\beta$  toxiques (3). Le composé a achevé avec succès l'étude de Phase IIa et plusieurs initiatives sont en cours afin de trouver un partenaire pour poursuivre son développement clinique.

### **A propos des biopuces SpliceArray™ d'ExonHit**

La plateforme SpliceArray™ d'ExonHit est composée d'une nouvelle génération de biopuces qui intègrent des sondes ayant une configuration permettant un suivi exhaustif des variants de l'épissage alternatif de l'ARN (4). Les biopuces SpliceArray™ couvrant l'intégralité du génome humain profilent près de 21.000 gènes humains associés aux 140.000 événements de l'épissage de l'ARN. Elles ont été utilisées par la Société dans ses processus de découverte de biomarqueurs.

L'épissage alternatif de l'ARN est un mécanisme clé de régulation de l'expression des gènes. Un seul gène peut être ainsi transcrit en plusieurs variants d'ARNm codant la production des protéines, lesquelles peuvent avoir différentes fonctions biologiques. Les prédictions actuelles suggèrent qu'au moins 80% des gènes humains sont concernés par une forme ou une autre de l'épissage alternatif. Compte tenu de la contribution majeure de ces variants au transcriptome humain et de la forte densité de mutations à l'origine de maladies, le suivi de ces altérations représente non seulement une source importante de découverte de nouveaux candidats médicaments mais aussi de biomarqueurs.

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

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative d'évolution progressive qui est la cause la plus fréquente de démence dans la population âgée. C'est une maladie d'origine multifactorielle qui met en jeu des facteurs environnementaux et génétiques. 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 (5). En France, 800 000 personnes, soit 18 % de la population âgée de plus de 75 ans sont atteintes de la maladie d'Alzheimer (6).

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

ExonHit Therapeutics (Alternext : ALETH) est une société biopharmaceutique 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 sanguins innovants et des thérapies ciblant la maladie d'Alzheimer 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) Gauthier S, Sol O, Lemarié JC, Pando M. "How biomarkers can help investigators and the pharmaceutical industry in AD clinical trials. From concept to application." Oral presentation at the Third Conference of Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD). 3-5 November, 2010; Toulouse, France.

(2) Einstein R, Beurdeley P, Lemarie JC, Blondiaux E, Sol O, Carrière J, Haddad R, Désiré L, Pando M. "Identification of blood transcriptomic signatures in AD patients related to EHT 0202 treatment response and efficacy". Oral presentation at the Third Conference of Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD). 3-5 November, 2010; Toulouse, France.

(3) 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

(4) <http://portal.splicearray.com>

(5) 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

(6) Plan Maladie d'Alzheimer 2004-2007- Ministère des solidarités, de la santé et de la famille

## **Contact Médias & Investisseurs**

Corinne Hoff

+33 1 58 05 47 04

[corinne.hoff@exonhit.com](mailto:corinne.hoff@exonhit.com)