

Le prasinezumab ralentit de façon mesurable la progression 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 les patients atteints de la maladie de Parkinson au stade précoce**
- **Réduction significative de la baisse 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**
- **Webémission destinée aux investisseurs prévue le mardi 15 septembre à 13 h 30 HE après la présentation orale des meilleurs résumés 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 présentés aujourd'hui au congrès virtuel MDS 2020 de l'International Parkinson and Movement Disorder Society. (Congrès MDS). Le prasinezumab est le premier anticorps anti-alpha-synucléine potentiellement modificateur de la maladie à démontrer des signaux d'efficacité sur de multiples paramètres cliniques secondaires et exploratoires pré-spécifiés chez des patients atteints de la maladie de Parkinson au stade 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), les tremblements, la rigidité et la 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 site Web du congrès virtuel de MDS sous forme d'ePoster dans le Virtual Poster Hall et seront également présentés par Roche le mardi 15

septembre, sous forme de présentation orale Top Abstract. Prothena animera une webémission pour les investisseurs le 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 au stade précoce par rapport au placebo, un délai significatif avant une aggravation cliniquement significative de la progression motrice et d'autres paramètres cliniques tels que la bradykinésie, qui évaluent les activités affectées chez les patients atteints de la maladie de Parkinson », a déclaré Gene Kinney, PhD, président et chef 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 pour ajouter au nombre croissant de preuves cliniques que le ciblage sélectif et spécifique des protéines pathogènes impliquées dans une grande variété de troubles centraux et périphériques peut permettre 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 ligne de base du score total MDS-UPDRS (parties I, II et III) à 52 semaines dans chaque groupe de traitement par rapport au groupe placebo - n'a pas été atteint (niveaux de dose regroupés: -14,0%, -1,30, IC 80% = (- 3,18, 0,58), p = 0,38; faible dose: -21,5%, -2,02, IC 80% = (- 4,21, 0,18); et dose élevée: - 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. Le prasinezumab a également retardé le temps jusqu'à une aggravation cliniquement significative de la progression motrice chez les patients traités par prasinezumab par rapport au placebo sur 52 semaines, comme le montre l'évaluation du site du temps jusqu'à une progression d'au moins 5 points dans le MDS-UPDRS Partie III (niveaux de dose groupés: HR = 0,82, IC à 80% = 0,64 à 0,99, p = 0,17; faible dose: HR = 0,77, IC à 80% = 0,63 à 0,96; et dose élevée: HR = 0,87, IC = 0,70 à 1,07).

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. Les 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 mesurée par une analyse de la pente du score moteur numérique par rapport au placebo à 52 semaines (niveaux de dose regroupés: -25,0%, -0,030, IC à 80% = (- 0,050, - 0,010); faible niveau de 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 de neurologie, président du Parkinson's Disease Center and Movement Disorders Clinic, Baylor College of Medicine. *«Il y a un besoin urgent de nouvelles thérapies qui ciblent la cause sous-jacente de cette maladie débilite et, contrairement aux thérapies symptomatiques, ralentissent sa progression implacable. »*

Le Dr Kinney a 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 de signal PASADENA de phase 2, et nous tenons à les remercier pour leur importante contributions.»*

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 par le 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 montré 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 le groupe placebo et 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 de la Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research. «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'espère approfondir 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, de sorte que tous les participants sont sous 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 paramètres secondaires peuvent être trouvés sur Clinicaltrials.gov en recherchant 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 PASADENA de phase 2, visitez le site Clinicaltrials.gov et recherchez NCT # 03100149. :

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03100149?term=NCT03100149&draw=2&rank=1>

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 manifester 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. Il n'existe actuellement aucun traitement disponible qui cible la cause sous-jacente de la maladie et peut ralentir sa progression.

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 multi-systématisée, 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. Des études récentes sur des modèles cellulaires et animaux de synucléinopathie suggèrent que la propagation de la pathologie neuronale associée à l'alpha-synucléine peut être perturbée en ciblant des formes aberrantes d'alpha-synucléine.

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.

En décembre 2013, Prothena et Roche ont conclu une collaboration mondiale pour développer et commercialiser des anticorps ciblant l'alpha-synucléine, dont le prasinezumab. Prothena a la possibilité de co-promouvoir le prasinezumab aux États-Unis, où les entreprises partagent tous les coûts de développement et de commercialisation, ainsi que les bénéfices, sur une base de 30/70 (30% Prothena, 70% Roche). En dehors des États-Unis, Roche est seule responsable du développement et de la commercialisation du prasinezumab et a accepté de payer à Prothena des redevances à deux chiffres sur les ventes nettes. À ce jour, Prothena a gagné 75 millions de dollars sur un potentiel total de 600 millions de dollars en paiements d'étape comprenant des étapes cliniques, réglementaires et commerciales. Pour plus d'informations sur l'étude clinique PASADENA de phase 2 du prasinezumab chez des patients atteints de la maladie de Parkinson au stade précoce, visitez le site Clinicaltrials.gov et recherchez NCT # 03100149

À propos de Prothena

Prothena Corporation plc est une société qui intervient 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 de maladies amyloïdes périphériques neurodégénératives et rares dévastatrices. Alimenté par sa profonde expertise scientifique construite au cours de décennies de recherche, Prothena fait progresser un pipeline de candidats médicaments 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 exploitée.

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 fronto-temporale (DFT) ou d'autres maladies neurodégénératives. Les programmes en propriété exclusive de Prothena comprennent le PRX004 pour le traitement potentiel de l'amylose ATTR et les programmes qui ciblent le 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 suivre la société sur Twitter @ProthenaCorp.

Prasinezumab Slows Progression on Measures of Parkinson's Disease in Phase 2 Study

Posted by: [GlobeNewswire](#) in [Top News](#) 1 hour ago

- **First potentially disease-modifying, anti-alpha-synuclein antibody to demonstrate signals of efficacy on multiple pre-specified secondary and exploratory clinical endpoints, including measures of motor function and biomarkers, in patients with early Parkinson's disease**
- **Significantly reduced decline in motor function by 35% vs. placebo at one year and delayed time to clinically meaningful worsening of motor progression over one year**
- **Results support further clinical development of prasinezumab**
- **Investor webcast scheduled for Tuesday, September 15 at 1:30PM ET following Top Abstract oral presentation at the MDS Virtual Congress 2020**

DUBLIN, Ireland, Sept. 11, 2020 (GLOBE NEWSWIRE) — Prothena Corporation plc (NASDAQ:PRTA), announced that results from the Phase 2 PASADENA study of prasinezumab are being highlighted today at the International Parkinson and Movement Disorder Society's MDS Virtual Congress 2020 (MDS Congress). Prasinezumab is the first potentially disease-modifying, anti-alpha-synuclein antibody to demonstrate signals of efficacy on multiple pre-specified secondary and exploratory clinical endpoints in patients with early Parkinson's disease. As previously reported, the study did not meet the primary objective, but signals of efficacy showing a reduction in disease progression were observed in both of the prasinezumab arms when compared to placebo. In the study, prasinezumab significantly reduced decline in motor function by 35% (pooled dose levels) vs. placebo after one year of treatment on the centrally rated assessment of Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Part III, a clinical examination of motor function. Motor symptoms associated with Parkinson's disease include slowness of movement (bradykinesia), tremor, rigidity, and gait. Prasinezumab-treated patients also demonstrated a significant delay in time to clinically meaningful worsening of motor progression on the site rated assessment of time to at least a 5-point progression on MDS-UPDRS Part III vs. placebo over one year, with a hazard ratio of 0.82 (pooled dose levels). There are currently no treatments available that target the underlying cause of Parkinson's disease and can slow its progression.

The clinical results will be posted online today on the MDS Virtual Congress website as an ePoster in the Virtual Poster Hall and will also be presented by Roche on Tuesday, September 15, as a Top Abstract oral presentation. Prothena will conduct an investor webcast on Tuesday, September 15 at 1:30PM ET. Prasinezumab is being developed through a worldwide collaboration between Prothena and Roche.

"Our expectation that both dose levels tested would saturate aggregated alpha-synuclein in the brain was confirmed by the similar outcomes across multiple endpoints in both prasinezumab arms of the study after a single year of treatment, including a significant 35% reduction in motor function decline in patients with early Parkinson's disease versus placebo, a significant delay in time to clinically

meaningful worsening of motor progression, and other clinical endpoints such as bradykinesia, that assess activities impacted in patients with Parkinson's disease," stated Gene Kinney, PhD, president and chief executive officer of Prothena. "We are further encouraged to see consistent signals favoring prasinezumab across other secondary and exploratory endpoints. In totality, these clinical results support further clinical development of prasinezumab to assess its potential as a first-in-class disease-modifying therapy to slow progression of Parkinson's disease, and add to the growing body of clinical evidence that selective and specific targeting of pathogenic proteins implicated in a wide variety of central and peripheral disorders has the potential to fundamentally change the course of these devastating diseases."

Phase 2 PASADENA Study Results

These clinical results are consistent with the expectation that both tested dose levels of prasinezumab saturate the target of aggregated alpha-synuclein in the brain of patients as was predicted based on preclinical studies and CNS exposure in the Phase 1b clinical study. Comparing the results of the pooled treatment arms vs. placebo, a prespecified exploratory analysis of MDS-UPDRS, increases the overall sample size of prasinezumab-treated patients and thereby increases the confidence in the observed effect. The statistical analyses were conducted in alignment with the powering to detect changes at a two-sided alpha of 0.20; thus p-values below 0.20 are considered significant. As previously reported, the primary endpoint of the study – change from baseline in the MDS-UPDRS total score (Parts I, II and III) at 52 weeks in each treatment group vs. the placebo group – was not met (pooled dose levels: –14.0%, –1.30, 80% CI=(–3.18, 0.58), p=0.38; low dose level: –21.5%, –2.02, 80% CI=(–4.21, 0.18); and high dose level: –6.6%, –0.62, 80% CI=(–2.82, 1.58)). As a result of the primary objective not meeting the criteria for statistical significance, subsequent nominal p-values are for descriptive purposes, without alpha control for multiple comparison.

Signals of efficacy were observed on multiple pre-specified secondary and exploratory clinical endpoints including change from baseline in MDS-UPDRS Part III in prasinezumab-treated patients vs. placebo at 52 weeks by central rating (pooled dose levels: –35.0%, –1.88, 80% CI=(–3.31, –0.45), p=0.09; low dose level: –45.4%, –2.44, 80% CI=(–4.09, –0.78); and high dose level: –24.7%, –1.33, 80% CI=(–2.99, 0.34)) and by site rating (pooled dose levels: –25.0%, –1.44, 80% CI=(–2.83, –0.06), p=0.18; low dose level: –33.8%, –1.88, 80% CI=(–3.49, –0.27); and high dose level: –18.2%, –1.02, 80% CI=(–2.64, 0.61)). MDS-UPDRS Part III is a clinical examination of motor function that assesses motor symptoms associated with Parkinson's disease. Prasinezumab also delayed time to clinically meaningful worsening of motor progression in prasinezumab-treated patients vs. placebo over 52 weeks as demonstrated by site rating of time to at least a 5-point progression in MDS-UPDRS Part III (pooled dose levels: HR=0.82, 80% CI=0.64 to 0.99, p=0.17; low dose level: HR=0.77, 80% CI=0.63 to 0.96; and high dose level: HR=0.87, CI=0.70 to 1.07).

Additional signals of efficacy on bradykinesia and, separately, a digital motor score developed by Roche using a novel smartphone technology further extended the results shown on MDS-UPDRS Part III. Signals of efficacy were observed on change from baseline on bradykinesia in prasinezumab-treated patients vs. placebo at 52 weeks by site rating (pooled dose levels: –27.0%, –0.75, 80% CI=(–1.62, 0.11); low dose level: –38.3%, –1.07, 80% CI=(–2.07, –0.07); and high dose level: –15.7%, –0.44, 80%

CI=(-1.45, 0.56)). Bradykinesia is one of the cardinal symptoms of Parkinson's disease and is assessed as a component of the MDS-UPDRS Part III clinical motor examination. Positive signals on motor function were also confirmed by digital measures of progression as assessed by the digital motor score, a composite score built from 80% bradykinesia features and 20% resting tremor features.

Prasinezumab-treated patients demonstrated reduced motor progression as measured by a slope analysis of the digital motor score vs. placebo at 52 weeks (pooled dose levels: -25.0%, -0.030, 80% CI=(-0.050, -0.010); low dose level: -30.3%, -0.040, 80% CI=(-0.063, -0.017); and high dose level: -21.5%, -0.029, 80% CI=(-0.052, -0.006)).

"These results are extremely encouraging for patients with Parkinson's disease and the clinicians who treat them and warrant additional clinical investigation to confirm and extend these findings," commented Joseph Jankovic, M.D., professor, neurology, distinguished chair in movement disorders and director, Parkinson's Disease Center and Movement Disorders Clinic, Baylor College of Medicine. "There is an urgent need for new therapies that target the underlying cause of this debilitating disease and, unlike symptomatic therapies, slow its relentless progression."

Dr. Kinney added, "This step forward in developing new treatments for Parkinson's disease would not be possible without the many patients, caregivers, clinicians and site staff participating in the Phase 2 PASADENA signal detection study, and we want to thank them for their significant contributions."

Consistent signals favoring prasinezumab were also demonstrated at both dose levels on Montreal Cognitive Assessment (MoCA), a screening assessment of cognitive function. On average, patients in the PASADENA study were in the cognitively normal range at baseline and prasinezumab-treated patients showed an improvement in MoCA score. MoCA is a 30 point-scale and a higher score indicates better cognitive performance. Consistent signals favoring prasinezumab were also demonstrated with both dose levels on Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) and Patient Global Impression of Change (PGI-C), two assessments of global impression of change. On both the CGI-I and PGI-C, assessments that measure change in health state by the clinician and patient respectively, prasinezumab-treated patients demonstrated a reduced risk of worsening.

In an analysis of cerebral blood flow, assessed by changes in magnetic resonance-arterial spin labeling (MRI-ASL) in a subset of patients, prasinezumab-treated patients showed improvement in cerebral blood flow in the putamen, an area of the brain associated with the loss of dopaminergic terminals and presence of alpha-synuclein pathology in Parkinson's disease, suggesting an impact on the underlying biology implicated in disease progression. On endpoints that minimally progressed over 52 weeks, signals favoring prasinezumab were not observed, including on MDS-UPDRS Part I or Part II, the The Schwab and England Activities of Daily Living scale, and DaT-SPECT endpoints.

Prasinezumab was found to be generally safe and well tolerated, with the majority of adverse events reported as mild or moderate and similar across placebo and both treatment arms. The majority of reported Adverse Events (AE) (92%) were mild (grade 1-2). A single grade 4 AE was reported and deemed to be unrelated to study drug. There were no grade 5 AEs.

"This first report of an anti-alpha synuclein antibody to show clinical benefit in patients with early Parkinson's disease is an important advancement for patients," commented Todd Sherer, PhD, chief

executive officer, The Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research. "With these signals of functional improvement, targeting alpha-synuclein continues to represent a promising path in the development of disease-modifying treatments for Parkinson's disease and I look forward to further investigation of this approach."

Phase 2 PASADENA Study Design

PASADENA is a two-part Phase 2 clinical study in early Parkinson's disease patients that is being conducted by Roche. Part 1 is a randomized, double-blind, placebo-controlled, three-arm study that enrolled 316 patients to evaluate the efficacy and safety of prasinezumab in patients over 52-weeks. In Part 1, patients were randomized on a 1:1:1 basis to receive one of two active doses (1500 mg or 4500/3500 mg, depending on body weight) of prasinezumab or placebo via intravenous infusion once every 4 weeks. Eligible patients were not on dopaminergic therapy and were not expected to require dopaminergic therapy for at least 52 weeks. Part 2 of the study, which is ongoing, is a 52-week blinded extension phase in which patients from the placebo arm of the study have been re-randomized onto one of two active doses on a 1:1 basis, so that all participants are on active treatment. Patients who were originally randomized to an active dose will continue at that dose level for an additional 52 weeks. In Part 2, patients are allowed to start dopaminergic therapy. Any patient who medically required initiation of dopaminergic therapy during Part 1 has had their subsequent data censored for the primary endpoint analysis.

The primary endpoint of this study is change from baseline in the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) total score (Parts I, II and III) at the completion of Part 1 (52-weeks) in each treatment group vs the placebo group. The signal-detection study was designed to include 100 patients per arm, resulting in 80% power and two-sided alpha of 0.20, to detect a 37.5% relative change in MDS-UPDRS total score between groups from baseline to week 52. A prespecified exploratory analysis will compare the results of the two pooled treatment arms vs. placebo. Secondary endpoints can be found on clinicaltrials.gov by searching NCT #03100149.

The 52-week blinded extension of the study (Part 2 of the Phase 2 PASADENA Study) is ongoing. COVID-19 has caused some participants to miss assessments in Part 2 of the study. Mitigation efforts have been put in place to ensure patient safety, and the situation is improving in most geographies. Roche continues to monitor the situation carefully to minimize patient risk and the impact on the study.

For more information on the Phase 2 PASADENA study, please visit clinicaltrials.gov and search NCT #03100149.

Conference Call Details

Prothena management will discuss results from Part 1 of the Phase 2 PASADENA study during a live audio webcast and conference call on September 15, at 1:30PM ET. The webcast will be made available on the Company's website at www.prothena.com under the Investors tab in the Events and Presentations section. Following the live audio webcast, a replay will be available on the Company's website for at least 90 days.

To access the call via dial-in, please dial (877) 887-5215 (U.S. and Canada toll free) or (315) 625-3069 (international) five minutes prior to the start time and refer to conference ID number 1185004. A replay of the call will be available until September 29, 2020 via dial-in at (855) 859-2056 (U.S. and Canada toll free) or (404) 537-3406 (international), Conference ID Number 1185004.

About Parkinson's Disease

Parkinson's disease is a progressive degenerative disorder of the entire nervous system that affects one in 100 people over age 60. An estimated seven to 10 million people are living with Parkinson's disease worldwide. It is the second most common neurodegenerative disorder after Alzheimer's disease. The disease is characterized by the neuronal accumulation of aggregated alpha-synuclein in the CNS and peripheral nervous system that results in a wide spectrum of worsening progressive motor and non-motor symptoms. While diagnosis relies on motor symptoms classically associated with Parkinson's disease, non-motor symptoms may present many years earlier. Current treatments for Parkinson's disease are symptomatic and only address a subset of symptoms such as motor impairment, dementia, or psychosis. There are currently no treatments available that target the underlying cause of the disease and can slow its progression.

About Alpha-synuclein

Alpha-synuclein, a protein found in neurons and other cells, is a major component of pathology that characterizes several neurodegenerative disorders including Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy, which collectively are termed synucleinopathies. The understanding of the normal physiological function of alpha-synuclein is limited, but evidence indicates that soluble forms of the protein may interact with other proteins and certain intracellular membranes. In synucleinopathies, the alpha-synuclein protein appears to be abnormally aggregated intracellularly, which contributes to disease pathology. There is increasing evidence that certain aggregated forms of alpha-synuclein can be transmitted from neuron to neuron, resulting in a propagation of pathology that causes neuronal dysfunction and loss. Recent studies in cellular and animal models of synucleinopathy suggest that the spread of alpha-synuclein-associated neuronal pathology can be disrupted by targeting aberrant forms of alpha-synuclein.

About Prasinezumab

Prasinezumab is a humanized monoclonal antibody under development for the potential treatment of Parkinson's disease. Prasinezumab targets alpha-synuclein and is designed to block the cell-to-cell transmission of the aggregated pathogenic forms of alpha-synuclein in Parkinson's disease, thereby slowing clinical decline. Prior to initiating clinical trials, the efficacy of prasinezumab was evaluated in various cellular and animal models of alpha-synuclein-related disease. In alpha-synuclein transgenic mice, the murine version of prasinezumab reduced the appearance of alpha-synuclein pathology, protected synapses and halted the worsening of behavioral phenotypes. In December 2013, Prothena and Roche entered into a worldwide collaboration to develop and commercialize antibodies that target alpha-synuclein, including prasinezumab. Prothena has an option to co-promote prasinezumab in the U.S., where the companies share all development and commercialization costs, as well as profits, on a 30/70 basis (30 percent Prothena, 70 percent Roche). Outside the U.S., Roche has sole responsibility

for developing and commercializing prasinezumab and has agreed to pay Prothena up to double-digit royalties on net sales. To date, Prothena has earned \$75 million of a total potential \$600 million in milestone payments that includes clinical, regulatory and sales milestones. For more information on the Phase 2 PASADENA clinical study of prasinezumab in patients with early Parkinson's disease, visit clinicaltrials.gov and search NCT #03100149.

About Prothena

Prothena Corporation plc is a clinical-stage company with expertise in protein dysregulation and a diverse pipeline of novel investigational therapeutics with the potential to change the course of devastating neurodegenerative and rare peripheral amyloid diseases. Fueled by its deep scientific expertise built over decades of research, Prothena is advancing a pipeline of therapeutic candidates for a number of indications and novel targets for which its ability to integrate scientific insights around neurological dysfunction and the biology of misfolded proteins can be leveraged. Prothena's partnered programs include prasinezumab (PRX002/RG7935), in collaboration with Roche for the potential treatment of Parkinson's disease and other related synucleinopathies, and programs that target tau, TDP-43 and an undisclosed target in collaboration with Bristol-Myers Squibb for the potential treatment of Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), frontotemporal dementia (FTD) or other neurodegenerative diseases. Prothena's wholly-owned programs include PRX004 for the potential treatment of ATTR amyloidosis, and programs that target A β (Amyloid beta) for the potential treatment of Alzheimer's disease. For more information, please visit the Company's website at www.prothena.com and follow the Company on Twitter @ProthenaCorp.

Forward-Looking Statements

This press release contains forward-looking statements. These statements relate to, among other things, the treatment potential and proposed mechanisms of action of prasinezumab; plans for the ongoing Phase 2 clinical study of prasinezumab; plans for future clinical studies of prasinezumab; and the continued advancement of our discovery and preclinical pipeline. These statements are based on estimates, projections and assumptions that may prove not to be accurate, and actual results could differ materially from those anticipated due to known and unknown risks, uncertainties and other factors, including but not limited to the effects on our business of the worldwide COVID-19 pandemic and the risks, uncertainties and other factors described in the "Risk Factors" sections of our Annual Report on Form 10-K filed with the Securities and Exchange Commission on March 3, 2020, as well as discussions of potential risks, uncertainties, and other important factors in our subsequent filings with the Securities and Exchange Commission. Prothena undertakes no obligation to update publicly any forward-looking statements contained in this press release as a result of new information, future events or changes in Prothena's expectations.

Media and Investor Contact:

Ellen Rose, Head of Communications
650-922-2405, ellen.rose@prothena.com

- [Author](#)
- [Recent Posts](#)