

**I dati dello studio pilota presentati al congresso internazionale della World Muscle Society suggeriscono che Ataluren rallenta la perdita di deambulazione in pazienti con mutazione nonsense nella DMD/DMB\***

**South Plainfield, NJ, 15 Ottobre 2010** – PTC Therapeutics, Inc. ha annunciato oggi che i risultati sull'efficacia della Fase 2b, in analisi finale, suggeriscono che il nuovo farmaco sperimentale Ataluren abbia rallentato la perdita di deambulazione in pazienti con distrofinopatia dovuta a mutazione nonsense, come nella distrofia muscolare di Duchenne e Becker. Questi dati sono stati presentati al convegno internazionale della World Muscle Society a Kumamoto, Giappone, e saranno oggetto di discussione tra la FDA (U.S. Food and Drug Administration) e le autorità regolatrici nazionali in Europa alla fine del 2010.

“Dalla conclusione del trial di Fase 2b, abbiamo lavorato diligentemente con i massimi esperti del settore per esaminare a fondo tutti i dati raccolti. Siamo lieti di annunciare che i risultati di queste analisi suggeriscono che Ataluren ha determinato benefici clinicamente significativi in pazienti con distrofinopatia causata da mutazione nonsense”, conferma Stuart Peltz, Presidente e Direttore Esecutivo di PTC Therapeutics. “Sono già in corso le trattative con le autorità regolatrici per riuscire a portare Alaturen ai pazienti.”

L'obiettivo principale del trial di fase 2b era determinare un cambiamento nella distanza percorsa in 6 minuti (valutata dal test 6MWD) rispetto a quella basale dopo 48 settimane di studio. I dati hanno mostrato una differenza media di 29,7 metri tra i pazienti trattati con Ataluren (al regime giornaliero di 10-, 10- e 20-mg/kg) e quelli con placebo. Questo risultato è consistente con le ipotesi dello studio, che stabiliva cioè una differenza di 30 metri e il cambiamento medio nella distanza percorsa in 6 minuti simile a quello riscontrato in trial di registrazione diretta su farmaci approvati per altre patologie. L'analisi statistica predeterminata ha richiesto una correzione a posteriori, che ha estrapolato un valore  $p=0.058$ . I risultati del test 6MWD hanno anche dimostrato che non c'è alcuna differenza di efficacia tra un'alta dose di Ataluren (20-, 20- 2 40-mg/kg) e il placebo. Un miglioramento rispetto al placebo della bassa dose di Ataluren, ma non di quella massima, è consistente con l'ulteriore analisi di dati non clinici che suggeriscono una curva dose-risposta a campana come si riscontra in trattamenti per altre malattie.

Un'analisi dell'intervallo temporale per avere un peggioramento costante del 10% nella distanza percorsa in 6 minuti ha indicato che i pazienti trattati con Ataluren hanno sperimentato un rallentamento statisticamente significativo nella progressione della malattia. Alla 48<sup>ma</sup> settimana, solo il 26% di pazienti trattati con Ataluren alla dose minore hanno registrato un peggioramento in confronto al 44% di pazienti trattati con placebo ( $p=0.039$ ). Un'analisi di sottogruppo ha mostrato che i principali cambiamenti nel test 6MWD sono risultati migliori, in modo consistente, tra i pazienti trattati con Ataluren a basso dosaggio rispetto a quelli con placebo in tutti i sottogruppi divisi per età, uso di corticosteroidi e valori basali della distanza percorsa in 6 minuti.

I risultati del test 6MWD sono stati ulteriormente supportati da un andamento positivo nella funzionalità muscolare, come misurato da test di funzionalità rispetto al tempo, in pazienti trattati con Ataluren a basso dosaggio rispetto a quelli con placebo. Lo studio non è stato dichiarato idoneo a dimostrare una significanza statistica in questi test. Inoltre, una valutazione dell'espressione della distrofina era stata inclusa in questo studio come finalità esplorativa; tuttavia, in parte a causa di limitazioni tecniche nel saggio, nessuna relazione potrebbe essere stabilita tra la distanza percorsa in 6 minuti – una misura del semplice beneficio clinico – e l'espressione di distrofina.

I risultati di sicurezza hanno mostrato che Ataluren era generalmente ben tollerato e gli eventi avversi erano simili tra i vari regimi terapeutici. Nessun paziente ha interrotto il trattamento per effetti collaterali. Effetti collaterali seri sono stati infrequenti e nessuno è stato considerato strettamente collegato al farmaco.

“Questi risultati suggeriscono che, per la prima volta, una terapia indirizzata contro la causa sottostante alla patologia può davvero rallentare la perdita di deambulazione, il principale sintomo di distrofinopatia”, afferma Richard Finkel, M.D., Presidente del Neuromuscular Program al Children's Hospital di Philadelphia. “La variabilità della manifestazione dei sintomi e della progressione della patologia nella DMD/DMB rende

---

\* Traduzione del comunicato stampa di PTC Therapeutics Inc.

difficoltoso stabilire il beneficio clinico dei trattamenti sperimentali. Tuttavia i dati su Ataluren forniscono un'evidenza incoraggiante del beneficio clinico nei pazienti la cui prognosi è incerta anche con gli attuali trattamenti palliativi.”

### **Il trial di fase 2b**

Il primo studio di registrazione diretta in pazienti con DMD/DMB, il trial di fase 2b controllato, randomizzato, in doppio-cieco con placebo è stato ideato per valutare la sicurezza e l'efficacia di Ataluren in pazienti con distrofia muscolare. Lo studio ha reclutato 174 ragazzi deambulanti, con età minima di 5 anni, in 37 centri tra Nordamerica, Europa, Australia e Israele. L'obiettivo principale era di verificare un cambiamento nella distanza percorsa in 6 minuti nelle 48 settimane di trial. Il test della distanza percorsa in 6 minuti riflette i miglioramenti nella resistenza e funzionalità generale, diventando un metodo per misurare la deambulazione clinicamente significativo e validato. Altre misure in questo studio comprendono le valutazioni della funzionalità muscolare, della forza e dell'espressione della distrofina nel muscolo. Sono stati monitorati anche i parametri di sicurezza e conformità. I partecipanti allo studio sono stati sottoposti, in modo randomizzato, a uno dei seguenti regimi terapeutici:

- Ataluren (10mg/kg al mattino, 10 mg/kg al pomeriggio, 20 mg/kg alla sera)
- Ataluren (20 mg/kg al mattino, 20 mg/kg al pomeriggio, 40 mg/kg alla sera)
- placebo (mattino, pomeriggio, sera)

### **Ataluren**

Il nuovo farmaco sperimentale di PTC Therapeutics, Ataluren è una terapia di ripristino proteico ideata per permettere la produzione della proteina funzionante in pazienti con difetti genetici causati da una mutazione nonsense. Una mutazione nonsense è un'alterazione nel codice genetico che arresta prematuramente la sintesi di una proteina fondamentale. La patologia risultante è determinata dal fatto che la proteina non può essere più espressa interamente e/o non è più funzionante, come nel caso della distrofina nella DMD/DMB.

La FDA e la Commissione Europea hanno concesso ad Ataluren lo stato di farmaco orfano per il trattamento della DMD/DMB e della fibrosi cistica causata da mutazione nonsense. L'FDA ha anche concesso al farmaco l'assegnazione alla sottocategoria “Fast Track” per accelerarne sviluppo, valutazione e marketing nell'ambito di un percorso per il trattamento della distrofinopatia causata da mutazione nonsense.

Lo sviluppo di Ataluren è stato finanziato anche da Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Inc, Muscular Dystrophy Association, Office of Orphan Products Development della FDA, National Center for Research Resources, National Heart, Lung and Blood Institute, Parent Project Muscular Dystrophy.