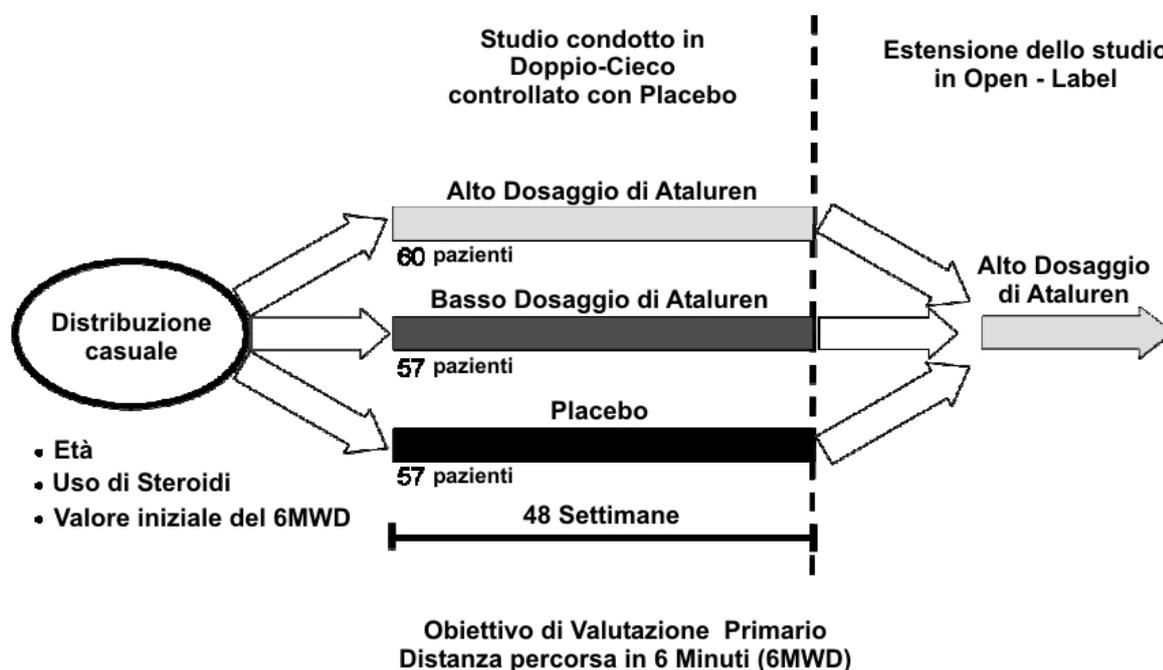


Sommario dei risultati dello studio clinico di Fase 2b di Ataluren presentato in occasione dell'American Academy of Neurology Meeting il 16 Aprile 2010

Toronto, 16 Aprile 2010 - Un nuovo farmaco sperimentale scoperto da PTC Therapeutics, l'Ataluren, è in fase di sviluppo per la commercializzazione grazie alla collaborazione esclusiva di PTC Therapeutics e Genzyme. Ataluren è stato progettato per permettere la produzione di una proteina funzionale nei pazienti affetti da disordini genetici causati da una mutazione nonsense. Una mutazione nonsense è un'alterazione nel codice genetico che interrompe prematuramente la produzione di una proteina essenziale al corretto funzionamento dell'organismo. La patologia che ne risulta è determinata dal fatto che la proteina non può essere prodotta in modo completo e dunque non è più funzionale, come nel caso della proteina distrofina nelle mutazioni nonsense responsabili della DMD/DMB.

Schema dello studio clinico di Fase 2b

Tra gli studi per un nuovo farmaco sperimentale, questo studio clinico di Fase 2b con Ataluren, è stato lo studio più ampio e duraturo che sia mai stato condotto nei pazienti DMD/DMB. Sono stati arruolati 174 ragazzi e giovani di età compresa tra i 5 e i 20 anni in 37 diversi siti e in 11 paesi. Tutti i pazienti nello studio clinico presentavano una diagnosi di DMD/DMB causata da una mutazione nonsense che è stata confermata attraverso analisi di sequenziamento del gene. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale (randomizzato) a tre diversi gruppi in base al trattamento. Un gruppo ha ricevuto il placebo, un'altro una bassa dose di Ataluren e, l'ultimo, una dose elevata di Ataluren, tutti i gruppi hanno ricevuto il trattamento per 48 settimane. I partecipanti sono stati distribuiti accuratamente (stratificati) nei tre gruppi di trattamento a seconda dell'età, dell'uso di steroidi e dei risultati ottenuti all'inizio dello studio clinico nel test della distanza percorsa in 6 minuti (6MWD).



L'obiettivo primario dello studio clinico di Fase 2b era stabilire se Ataluren mostrasse o meno un beneficio clinico. Si ritiene che un farmaco abbia un beneficio clinico quando è in grado di migliorare lo stato di salute del paziente, la sua funzionalità o la sua sopravvivenza. Dal momento che questo era il primo studio clinico condotto su pazienti DMD/DMB diretto a ottenere la registrazione, non esistevano precedenti per

definire una valutazione primaria che fosse già adeguata per le agenzie di regolamentazione (EMA-FDA). La valutazione primaria scelta per definire il beneficio clinico è stata la variazione della capacità di camminare dimostrata da un cambiamento nella distanza percorsa in 6 minuti (condotta come una parte del test del cammino di 6 minuti) misurata periodicamente durante un periodo di 48 settimane. Le agenzie di regolamentazione già conoscevano il test dei 6 minuti, che è già stato utilizzato come valutazione primaria negli studi clinici per l'approvazione di molti farmaci per altri disordini. Le principali valutazioni secondarie comprendevano invece variazioni nella funzionalità muscolare, nella forza muscolare e nell'espressione della distrofina.

Complessivamente, la compliance (l'adesione al protocollo dello studio clinico da parte dei pazienti) è stata eccellente. I pazienti hanno assunto circa il 97 per cento delle dosi a loro assegnate come era stato stabilito. Inoltre, quasi nessuno dei pazienti che al momento in cui sono stati arruolati nello studio clinico assumevano steroidi (prednisone o deflazacort) ha modificato i dosaggi di steroidi durante lo studio clinico.

Risultati relativi alla sicurezza

I risultati relativi alla sicurezza che sono stati ottenuti nello studio clinico hanno dimostrato che Ataluren è ben tollerato ad entrambi i dosaggi utilizzati. Gli eventi avversi sono stati simili tra i pazienti che ricevevano il placebo e i pazienti che ricevevano la bassa dose o la dose elevata di Ataluren. Nessun paziente ha interrotto il trattamento a causa di un evento avverso. Gli eventi avversi gravi sono stati rari e nessuno di questi è stato messo in relazione con Ataluren. I più comuni eventi avversi (incluso vomito, mal di testa e diarrea) possono essere considerati sintomi abbastanza comuni nei giovani pazienti.

Risultati delle analisi programmate di efficacia

Prima di iniziare uno studio clinico, lo sponsor deve specificare, in accordo con le autorità di regolamentazione, il modo in cui i dati saranno raccolti e analizzati. Per lo studio di fase 2b sono state concordate le seguenti analisi:

1. L'analisi dei risultati del 6MWT dovevano mostrare un aumento medio di 30 metri (33 yards) nel periodo compreso tra l'inizio della sperimentazione e la settimana 48 in almeno uno dei due gruppi di trattamento con Ataluren rispetto al gruppo placebo.
2. L'affidabilità statistica dei risultati 6MWT doveva essere misurata con il metodo "RANCOVA", un sistema di analisi statistiche comunemente usato. Un alto livello di affidabilità, anche definito "significatività statistica", dimostra che un risultato può difficilmente verificarsi per caso. In questo studio era stato precedentemente specificato un obiettivo di affidabilità statistica pari al 95%. In genere, l'analisi statistica dei risultati di uno studio clinico è molto importante per le autorità di regolamentazione se si tratta di decidere sull'approvazione di un nuovo farmaco sperimentale.
3. Un altro tipo di analisi doveva essere utilizzato per determinare il periodo di tempo nel quale i pazienti mostravano una diminuzione del 10% nella distanza percorsa con il 6MWT. Questo parametro è noto anche come "tempo per un peggioramento persistente del 10%" ("time to persistent 10% worsening").

Risultati di efficacia

In base ai criteri definiti precedentemente per l'analisi dei risultati dello studio, i risultati relativi all'efficacia sono stati riassunti qui sotto:

1. A 48 settimane, la variazione media nella distanza percorsa nel 6MWT tra il gruppo che ha assunto la dose più bassa di Ataluren e il gruppo placebo è stata di 29 metri (circa 32 yards), un metro in meno



rispetto alla valutazione prevista (figura 1). La variazione media nella distanza percorsa nel test per il gruppo che ha assunto una dose più bassa di Ataluren è stata una diminuzione di 13 metri. Il gruppo che ha assunto alte dosi di Ataluren e il gruppo placebo hanno mostrato la stessa variazione media nella distanza percorsa nel 6MWT, un diminuzione drastica di 42 metri (46yards). Inoltre, il miglioramento nella distanza percorsa nel test tra i pazienti che hanno assunto basse dosi di Ataluren rispetto ai pazienti che hanno assunto il placebo è stato generalmente consistente e senza distinzione in base all'età dei pazienti, l'uso degli steroidi, o la capacità di camminare all'inizio dello studio.

2. Con il metodo RANCOVA, la differenza tra il gruppo che ha ricevuto basse dosi di Ataluren e il gruppo placebo ha mostrato una differenza di 29 metri con una attendibilità dell'85%, al di sotto dei livelli di affidabilità precedentemente specificati per questo studio. Un altro metodo di analisi statistiche, chiamato ANOVA, ha mostrato che la variazione media nella distanza percorsa nel test tra i pazienti che hanno ricevuto basse dosi di Ataluren e i pazienti che hanno ricevuto placebo si è mantenuta entro il 95% di affidabilità. Nel programma di analisi statistica tuttavia non è stato specificato in precedenza l'uso del metodo ANOVA.
3. Le analisi specificate in precedenza del tempo di peggioramento persistente del 10% nella distanza percorsa nel test, hanno indicato che i pazienti che hanno ricevuto basse dosi di Ataluren hanno mostrato una progressione più lenta della malattia (figura2). Questi risultati si sono mantenuti entro il 95% di affidabilità.

Inoltre, i risultati sull'efficacia ottenuti utilizzando la distanza percorsa nel test hanno dimostrato una variabilità maggiore di quanto previsto. Questo potrebbe dipendere dalla variabilità nella velocità di progressione della malattia in alcuni ragazzi, oppure variabilità nel rendimento da paziente a paziente, o variabilità nel rendimento del singolo individuo nel tempo.

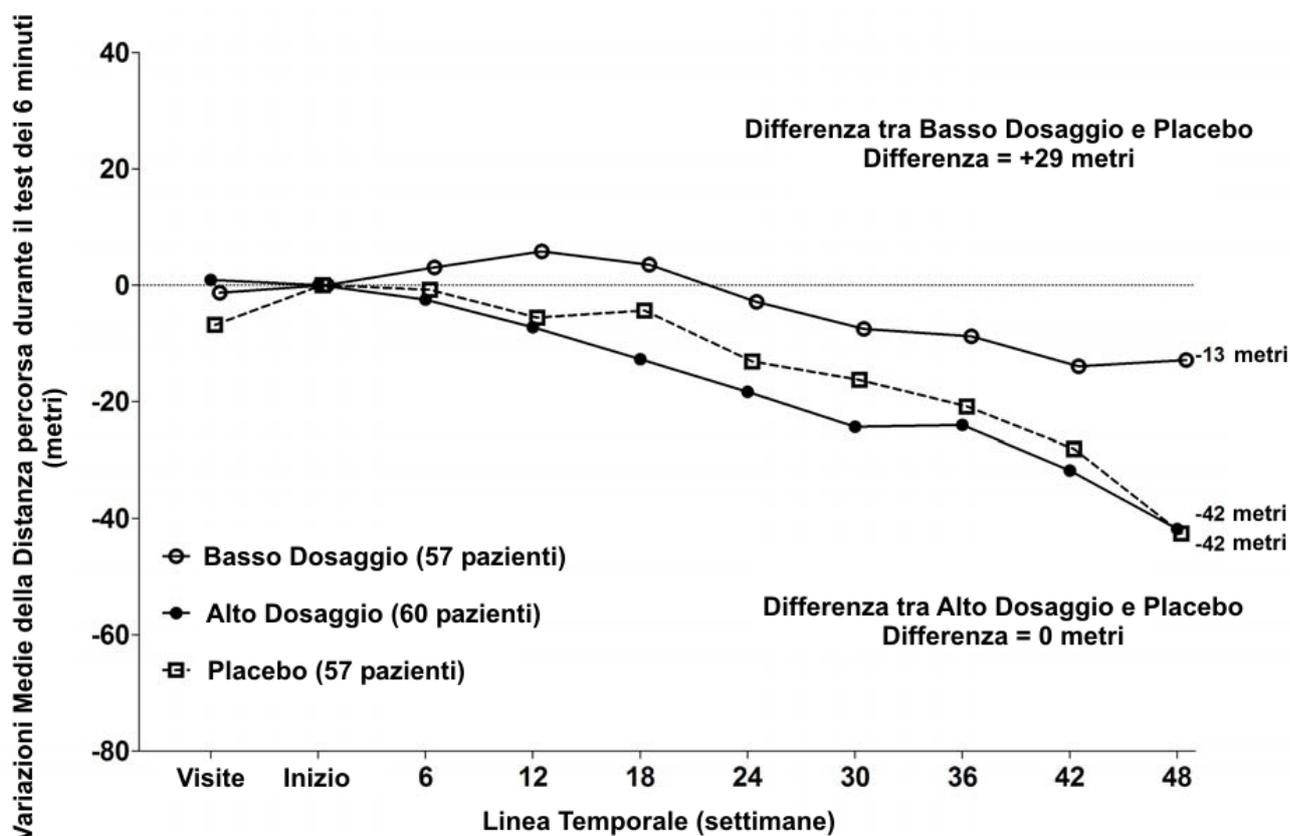


Figura1. Differenza tra i gruppi di trattamento nella Distanza media percorsa nel test dei 6 minuti durante le 48 settimane di trattamento

% di pazienti con peggioramento $\geq 10\%$ nella distanza percorsa nel 6-Minute Walk Test alla 48° settimana

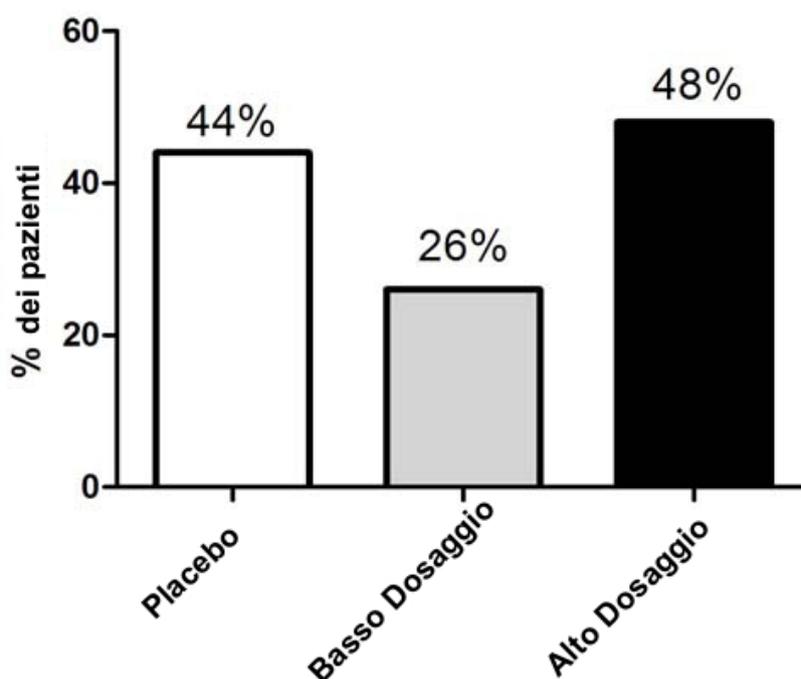


Figura2. Percentuale di pazienti che hanno mostrato un peggioramento progressivo del 10% nella distanza percorsa nel test dei 6 minuti alla 48° settimana

Conclusioni

I risultati relativi all'efficacia e alla sicurezza dello studio hanno portato alle seguenti conclusioni:

- Complessivamente lo studio è stato ben condotto
- Ataluren è stato ben tollerato in ambedue i gruppi di trattamento rispetto al gruppo placebo
- La variazione della distanza percorsa nel test è stata più ampia di quanto previsto
- Il gruppo che ha assunto alte dosi di Ataluren non ha mostrato effetti del trattamento (una qualsiasi variazione nelle valutazioni rispetto al gruppo placebo)
- Il gruppo che ha assunto basse dosi di Ataluren ha mostrato un miglioramento medio nella distanza percorsa nel test rispetto al gruppo placebo

E' fondamentale specificare che, al termine delle analisi preliminari dei dati, tutti i pazienti negli studi clinico clinici DMD/DMB in corso stavano assumendo alte dosi di Ataluren. Sebbene un comitato indipendente per il monitoraggio dei dati (DMC) abbia concordato sul fatto che Ataluren fosse ben tollerato dai pazienti, il comitato stesso ha raccomandato che lo studio clinico fosse sospeso a causa della mancanza di effetti del trattamento con alte dosi di Ataluren e perché tutti i pazienti nello studio clinico in corso stavano ricevendo alte dosi.

Prossimi passi

Sono necessarie ulteriori analisi dei dati per comprendere la potenziale efficacia delle basse dosi di Ataluren come trattamento per i pazienti con DMD/DMB e per definire il percorso clinico e regolatorio più appropriato per arrivare all'approvazione del farmaco. Sono attualmente in corso le valutazioni secondarie e ulteriori analisi dei dati provenienti da studi precedenti con Ataluren ed altri farmaci con un meccanismo di azione simile (ad esempio antibiotici aminoglicosidici che promuovono il ripristino del quadro di lettura per le mutazioni nonsense).

Queste analisi ci aiuteranno a comprendere meglio la ragione per la quale i pazienti che hanno assunto basse dosi di Ataluren hanno mostrato migliori risultati rispetto ai pazienti in alte dosi. Questa osservazione suggerisce che Ataluren possa avere una curva dose/risposta “ad U rovesciata” o “a campana”. Fenomeni di questo tipo sono stati già osservati con altri farmaci per altre malattie e Ataluren non è stato il solo caso. Non appena queste analisi saranno terminate Ptc Therapeutics e Genzyme presenteranno nuovi risultati in occasione di futuri incontri scientifici nel 2010.

© Copyright 2010, PTC Therapeutics, Inc.



SEDE LEGALE:
Via Santa Giusta, 50
00050 Aranova (Rm)

SEDE OPERATIVA:
Via Aurelia, 1299
00166 Roma

tel. 06 66182811 – fax 06 66188428
Centro Ascolto Duchenne 800 943 333
partita iva 05203531008 - www.parentproject.it