



**PTC ANNONCE LES RÉSULTATS DE L'ESSAI CLINIQUE DE PHASE III ACT DMD VISANT À ÉVALUER TRANSLARNA^{MC}
(ATALUREN) DANS LA DYSTROPHIE MUSCULAIRE DE DUCHENNE**

Les données cliniques dans leur ensemble montrent que Translarna^{MC} peut ralentir l'évolution de la dystrophie musculaire de Duchenne résultant d'une mutation non-sens tout en offrant un solide profil d'innocuité

BURLINGTON, ONTARIO – 30 octobre 2015 – PTC Therapeutics International, Ltd., filiale de PTC Therapeutics, Inc., a récemment divulgué les résultats de l'essai clinique de phase III ACT DMD (*Ataluren Confirmatory Trial in DMD*). D'une durée de 48 semaines, cet essai mené à double insu avec placebo avait pour objectif d'évaluer Translarna^{MC} (ataluren), premier représentant d'une classe d'agents oraux capables de rétablir la formation d'une protéine fonctionnelle dans la dystrophie musculaire de Duchenne résultant d'une mutation non-sens (DMDmn). Les résultats de cet essai ont montré que Translarna offrait des avantages cliniquement significatifs.

« En tant que clinicien et spécialiste de cette maladie dévastatrice, je trouve très encourageant que Translarna ait été associé à un bénéfice de cette ampleur sur une période de un an dans le cadre de l'essai ACT DMD », affirme le Dr Craig Campbell, chef du service de Neurologie pédiatrique au London Health Sciences Centre. « La DMD est une maladie évolutive qui abrège l'espérance de vie. C'est pourquoi il est crucial d'avoir un traitement qui infléchit le cours de la maladie tout en étant doté d'un profil d'innocuité favorable. Cette étude fait ressortir le besoin évident de traiter les patients sans délai, et nous espérons que les Canadiens atteints de DMDmn pourront accéder rapidement – par les mécanismes usuels – à cette percée pendant et après l'examen de la présentation de ce médicament par Santé Canada et ainsi voir leur vie transformée. »

L'analyse en intention de traiter du paramètre principal de l'étude – à savoir, la variation de la distance parcourue au test de marche de 6 minutes (TM6M) par rapport à la distance initiale – a fait ressortir un gain de 15 mètres ($p = 0,213$), lequel n'a pas atteint le seuil de significativité statistique. Un gain hautement significatif de 47 mètres ($p = 0,007$) a toutefois été mis en évidence au sein du sous-groupe (prévu au protocole) de patients qui, au début de l'étude, pouvaient parcourir 300 à 400 mètres au TM6M, ce qui est conforme aux résultats de l'étude de phase IIb antérieure et compatible avec la compréhension grandissante que nous avons du TM6M. Il importe ici de souligner qu'aucun patient de ce groupe (0/47) n'a perdu sa capacité de marcher, alors que 4 patients sous placebo (4/52) l'ont perdue. À en juger par l'évaluation de tous les paramètres secondaires majeurs et tertiaires – y compris des tests de mesure de la capacité fonctionnelle chronométrés (parcourir 10 mètres à la marche/course, et monter/descendre 4 marches) – et par l'échelle d'évaluation NSAA (*North Star Ambulatory Assessment*), Translarna s'est révélé bénéfique par rapport au placebo. De plus, la méta-analyse – prévue au protocole de l'essai ACT DMD – des données groupées des essais ACT DMD et de phase IIb contre placebo a révélé que Translarna était associé à un bénéfice statistiquement significatif d'après l'évaluation du paramètre principal ($p = 0,015$) et des paramètres secondaires majeurs.

Une fois l'essai ACT DMD terminé, les patients sous placebo et les patients sous traitement actif ont eu la possibilité de participer à une étude de prolongation en mode ouvert afin d'amorcer ou de poursuivre un traitement par Translarna. En tout, 97 % des participants à l'essai ACT DMD ont pris part à l'étude de prolongation.



« Le temps est l'ennemi des garçons souffrant de DMD », déclare Debra Chiabai, mère d'un garçon atteint de DMD et membre du conseil d'administration de Dystrophie musculaire Canada. « Au cours de la dernière année, mon fils de 15 ans, Alex, a perdu l'usage de ses jambes et ne peut donc plus se tenir debout ni marcher. Maintenant, ce sont ses bras et ses mains qui s'affaiblissent et bientôt, il aura perdu le peu d'autonomie qu'il lui reste. Au cours des prochaines semaines, des prochains mois, il devra composer avec les effets irréversibles de sa maladie. Nous gardons espoir d'avoir accès à de nouveaux traitements qui pourraient améliorer la vie des garçons atteints de DMD. »

ACT DMD – la plus vaste étude avec placebo à ce jour chez des patients atteints de DMD – est une étude clinique multicentrique de phase III qui a été menée à double insu avec randomisation chez 228 patients provenant de 53 centres répartis dans 18 pays. Trois de ces centres sont situés au Canada et neuf de ces patients sont des Canadiens. Âgés de 7 à 16 ans, les patients atteints de DMD ont été répartis au hasard de façon à recevoir soit Translarna à 40 mg/kg par jour (n = 114), soit un placebo (n = 114), durant 48 semaines. Le paramètre principal était la variation de la distance parcourue au TM6M par rapport à la distance initiale. Des analyses de sous-groupe prévues au protocole – notamment le sous-groupe des patients capables de parcourir de 300 à 400 mètres au TM6M au début de l'étude – ont aussi été faites. Les paramètres d'évaluation secondaires majeurs étaient des tests de mesure de la capacité fonctionnelle chronométrés, notamment le temps requis pour parcourir 10 mètres à la marche ou à la course ainsi que le temps requis pour monter ou descendre 4 marches. Les paramètres tertiaires étaient notamment le score sur l'échelle NSAA, laquelle permet d'évaluer la capacité fonctionnelle des garçons ambulatoires atteints de DMD, et le score sur l'échelle validée PODCI (*Pediatric Outcomes Data Collection Instrument*), laquelle permet de mesurer la qualité de vie des enfants souffrant de troubles orthopédiques. Des analyses complémentaires axées sur la marche ont également permis de déterminer, entre autres, la proportion de patients chez qui la distance parcourue au TM6M avait diminué d'au moins 10 %. Le protocole de l'essai ACT DMD prévoyait aussi une méta-analyse des données groupées d'ACT DMD et de l'essai clinique de phase IIb (déclin de la capacité ambulatoire).

L'essai ACT DMD a permis de confirmer le profil d'innocuité favorable de Translarna, ce dernier ayant été généralement bien toléré, tout comme lors des études antérieures. Plus de 500 patients atteints de DMD ont reçu Translarna à ce jour. Il s'agit de la plus vaste population à avoir reçu un traitement de fond parmi tous les patients atteints de DMD.

« Ces données prometteuses nous enchantent. Elles montrent dans leur ensemble que Translarna peut modifier le cours de la DMD, surtout à certains stades », précise Michael Cloutier, directeur général de PTC Therapeutics au Canada. « Santé Canada a récemment amorcé l'examen de Translarna dans le traitement de la dystrophinopathie attribuable à une mutation non-sens, et nous espérons que les patients susceptibles d'en profiter pourront bientôt y avoir accès. »

L'Agence européenne des médicaments (AEM) a autorisé la mise sur le marché de Translarna en 2014 dans le traitement de la DMD chez les patients de 5 ans ou plus capables de marcher. Plus tôt cette année, PTC a soumis à Santé Canada une présentation de nouveau médicament (PNM), et cette PNM est à l'étude. D'ici la fin de 2015, PTC a l'intention de présenter les résultats de l'essai ACT DMD à l'AEM et de compléter la *New Drug Application* soumise à la FDA.



À PROPOS DE LA DYSTROPHIE MUSCULAIRE DE DUCHENNE

Touchant principalement le sexe masculin, la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) est une maladie musculaire évolutive résultant de l'absence d'une dystrophine fonctionnelle. Cette protéine est essentielle à la stabilité structurelle des muscles du squelette, du diaphragme et du cœur. Les patients atteints d'une forme grave de DMD perdent leur capacité ambulatoire dès l'âge de 10 ans et subissent des complications pulmonaires et cardiaques potentiellement mortelles à la fin de l'adolescence et dans la vingtaine. On estime qu'une mutation non-sens est à l'origine de la DMD chez environ 13 % des patients.

À PROPOS DE TRANSLARNA

Découvert et développé par PTC Therapeutics, Inc., Translarna est un traitement qui rétablit la formation d'une protéine fonctionnelle en présence d'anomalies génétiques causées par une mutation non-sens. Une mutation non-sens est une altération du code génétique qui stoppe prématurément la synthèse d'une protéine essentielle. L'affection qui en résulte est déterminée par la protéine qui n'est plus fonctionnelle faute d'être totalement exprimée, telle la dystrophine dans la dystrophie musculaire de Duchenne. Translarna a été homologué dans l'Espace économique européen pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne causée par une mutation non-sens chez des patients de 5 ans ou plus ambulatoires. Translarna demeure un nouvel agent expérimental aux États-Unis et au Canada. Le développement de Translarna a été rendu possible grâce à des subventions de la Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Inc. (filiale à but non lucratif de la Cystic Fibrosis Foundation); de la Muscular Dystrophy Association (MDA); de l'Office of Orphan Products Development de la FDA; du National Center for Research Resources; du National Heart, Lung, and Blood Institute; et du Parent Project Muscular Dystrophy.

La FDA et la Commission européenne ont accordé à Translarna le statut de médicament orphelin pour les indications suivantes : dystrophie musculaire de Duchenne, fibrose kystique, mucopolysaccharidose de type 1 (MPS 1) et aniridie.

À PROPOS DE PTC THERAPEUTICS

PTC est une biopharmaceutique mondiale axée sur la découverte, le développement et la commercialisation de petites molécules exclusives administrées par voie orale dont le mode d'action relève d'un aspect de la biologie de l'ARN appelé « régulation post-transcriptionnelle ». Ces processus de régulation post-transcriptionnelle sont les événements régulateurs qui se produisent dans les cellules pendant et après la copie d'une molécule d'ADN en une molécule d'ARN messenger (ARNm) au moment de la transcription. Les produits découverts par les chercheurs de PTC ciblent plusieurs domaines thérapeutiques, notamment les maladies rares, l'oncologie et les maladies infectieuses. PTC a découvert tous ses composés actuellement en développement à l'aide de techniques qui lui sont exclusives. Elle prévoit continuer de développer ces composés elle-même et avec l'aide de grandes compagnies pharmaceutiques et biotechnologiques au titre d'ententes de collaboration sélective. Pour de plus amples renseignements sur l'entreprise, visitez le site Web www.ptcbio.com.



POUR OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS :

INVESTISSEURS :

Emily Hill
PTC Therapeutics
+1 (908) 912-9327
ehill@ptcbio.com

MÉDIAS :

Fiona Cassidy
Cassidy Communications
+1 (416) 662-4783
cassidycomms@gmail.com

ÉNONCÉS PROSPECTIFS

Le présent communiqué de presse contient des énoncés prospectifs au sens de la loi américaine *Private Securities Litigation Reform Act* de 1995. Exception faite des énoncés concernant des faits historiques, tous les énoncés figurant dans le présent communiqué de presse sont des énoncés prospectifs. Ces énoncés concernent notamment : les attentes, les plans et les perspectives de PTC; le moment auquel PTC prévoit soumettre ses demandes d'homologation aux autorités réglementaires, dont la FDA, l'Agence européenne des médicaments (AEM) et d'autres agences à l'extérieur des États-Unis et de l'Espace économique européen (EEE); la capacité de PTC de maintenir l'homologation de Translarna^{MC} (ataluren) dans l'EEE pour le traitement de la DMD découlant d'une mutation non-sens, laquelle homologation est conditionnelle, entre autres, à l'achèvement de l'essai clinique ACT DMD et à la présentation du rapport final – y compris les données complémentaires sur l'efficacité et l'innocuité de l'essai ACT DMD – d'ici la fin de 2015 et soumise à l'examen annuel et au renouvellement de l'autorisation de mise sur le marché par l'AEM après réévaluation du rapport risques:bénéfices; l'utilité clinique et les avantages éventuels de Translarna; la rapidité et l'ampleur de l'acceptation de Translarna sur le marché; les estimations de PTC concernant le potentiel commercial de Translarna, y compris la taille de la population de patients admissibles et la capacité de PTC de repérer ces patients; le moment où PTC lancera ses programmes d'accès commercial et d'accès prématuré au produit, et l'envergure de ces programmes; la stratégie, les opérations futures, la situation financière future, les revenus futurs ou les coûts projetés de PTC; et les objectifs de la direction. L'utilisation de mots comme « planifier », « guider », « prévoir », « croire », « estimer », « s'attendre à », « continuer », « intention », « possibilité », « prédiction », « projections », « cibles » et « potentiel » ainsi que de verbes au futur ou au conditionnel ou d'expressions similaires témoigne de la nature prospective d'un énoncé.

Les résultats réels, le rendement ou les réalisations de PTC pourraient différer substantiellement de ceux que l'entreprise décrit ou sous-entend dans les énoncés prospectifs qu'elle a formulés à la lumière de



divers risques et incertitudes, dont les suivants : les résultats des analyses finales de l'essai ACT DMD, qui pourraient différer de ceux de l'analyse initiale de PTC, mener à des interprétations différentes (plus favorables ou moins favorables) de celles des analyses réalisées à ce jour, et permettre de cerner d'autres données importantes que PTC ignorait au moment de publier le présent communiqué de presse; la possibilité que la FDA, l'AEM ou d'autres autorités réglementaires soient d'accord avec l'interprétation de PTC concernant les résultats de l'essai ACT DMD; les attentes quant à l'homologation du produit par les autorités réglementaires, y compris la capacité de PTC de soumettre ses demandes d'homologation à temps (voire de simplement les soumettre), la possibilité de décisions négatives par les autorités réglementaires, de retards ou d'une décélération du processus réglementaire, et la capacité de PTC de faire en sorte que Translarna réponde aux normes de réglementation en vigueur ou futures; la portée de l'homologation ou des autorisations de Translarna (si toutefois ce dernier est homologué), y compris le libellé de la monographie et d'autres questions qui pourraient nuire à l'accessibilité ou au potentiel commercial de Translarna; la capacité de PTC de commercialiser Translarna ou de le fabriquer à l'échelle commerciale en général et pour le traitement de la DMD résultant d'une mutation non-sens en particulier, y compris la capacité de PTC de négocier un prix favorable et le remboursement de son produit au moment opportun dans les pays où il pourrait être homologué, notamment aux États-Unis, dans l'EEE et dans d'autres territoires; la mise en route et la conduite d'essais cliniques et d'études, et l'éventuelle présentation de leurs résultats; l'approche scientifique de PTC et l'évolution du développement de ses produits en général; le bassin de patients admissibles et le potentiel commercial de Translarna et d'autres candidats produits de PTC; et les facteurs dont il est question sous l'intitulé *Risk Factors* dans le dernier rapport périodique (*Form 10-Q*) que PTC a soumis à la Securities and Exchange Commission (SEC) ainsi que dans d'autres rapports qu'elle soumet de temps à autre à la SEC. Nous vous prions d'analyser attentivement tous ces facteurs. Comme toujours, le développement, l'homologation par les autorités réglementaires et la commercialisation d'un nouveau produit pharmaceutique comportent des risques importants. Rien ne garantit que Translarna recevra une homologation sans condition dans un territoire quelconque, qu'il demeurera autorisé dans l'EEE ou qu'il connaîtra un succès commercial en général ou pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne résultant d'une mutation non-sens en particulier.

Les énoncés prospectifs contenus dans le présent communiqué de presse représentent les opinions de PTC uniquement en date dudit communiqué, et PTC ne prévoit pas actualiser ni réviser les énoncés prospectifs à la lumière des résultats réels ou des changements de plan, de perspectives, d'hypothèses, d'estimations ou de projections, ou d'autres circonstances survenant après la date de ce communiqué de presse à moins que la loi l'exige.