

尊敬的 FOP 群体：

我非常高兴地向您分享我们的 2 期临床试验的首要结果。总体而言，我们的研究显示，使用帕罗伐汀对骨减少和症状的减轻均有积极作用，但这些观察结果未达到统计学显著性。在 40 例受试者安慰剂对照的 2 期剂量范围确定试验中：

- 并无任何受试者因耐受性问题而需要减少剂量，亦无任何受试者因此而终止试验。
- 服用安慰剂的患者形成异位骨化 (HO) 的风险比服用帕罗伐汀 10/5 mg 治疗的患者高 2.6 倍。此外，服用帕罗伐汀方案患者形成的新 HO 少于服用安慰剂的患者。
- 我们观察到患者报告的急性发作相关的疼痛出现帕罗伐汀相关性降低，且急性发作的缓解时间缩短。

综合起来，我们已经实现了我们开发计划的第一个也是最困难的目标，即确定我们如何能够测量帕罗伐汀的效果，以及我们可能如何展示帕罗伐汀在 3 期临床试验的疗效。我们非常渴望进入我们临床开发计划的下一步，希望实现我们的目标，为那些合并 FOP 的患者提供治疗。

3 期临床试验计划于 2017 年开始，将招募来自世界各地的患者。我们目前正在规划和设计此 3 期临床试验以及手术切除试验的特征，并将与监管当局会面，以确保这些试验的设计符合他们的期望。

在世界上的大多数管辖区，诸如克莱门蒂亚，申办者需要进行充分和良好对照的研究，证明药物对患者的“感觉、功能或存活”存在具有统计学意义的显著影响。即使当检测到阳性趋势时，如在我们的初始 2 期临床试验所观察到，亦很难实现。然而，我们决心迎接这一挑战。

我们在克莱门蒂亚的所有人每天都会被您的故事、您的合作和您的勇气所激励。我们感谢参加此试验和我们其他临床试验的所有人。您为未来许多年来的整个 FOP 群体提供了答案和希望。您是我们的英雄。我们还要感谢世界各地的所有专业临床团队，正是因为他们不知疲倦地工作才得以产生这些结果。

让我为您留下这句来自一个未知作者的话：“无论您做什么，请坚持下去，希望总会到来。最细的线终将扭曲成不可破裂的绳子。让希望锚定您的可能性，这不是您故事的结局，这种变化将带您去平静的海岸。”

向您致以最温暖的问候，



Clarissa

Clementia 公司宣布帕罗伐汀用于治疗进行性骨化性纤维发育不良患者的 2 期试验的首要结果

蒙特利尔，加拿大，2016 年 10 月 14 日—Clementia 制药公司今天公布了帕罗伐汀用于治疗进行性骨化性纤维发育不良 (FOP) 的 2 期临床试验的首要结果。FOP 是一种极其罕见的严重疾病，患者的肌肉和软组织中出现异位骨化 (HO，骨外骨骼) 的累积而锁定关节，从而逐渐限制运动，导致功能丧失、身体残疾和早期死亡的风险。此安慰剂对照试验纳入 40 例受试者，结果检测到几个阳性趋势，包括出现新 HO 的受试者比例呈帕罗伐汀相关性降低，新 HO 的体积减小，患者报告急性发作相关的疼痛的减轻，以及 FOP 相关急性发作的缓解时间缩短，但未能达到统计学显著意义。帕罗伐汀耐受性良好，所有受试者均完成为期 12 周的试验，并入选开放标签延伸试验。

“这项具有里程碑意义的临床试验的结果令人鼓舞，并且与之前报道的使用帕罗伐汀的动物研究所观察到的结果非常相似，”主要研究者 Frederick Kaplan 说，Frederick Kaplan，医学博士，Isaac 和 Rose Nassau 骨科分子医学教授，宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院分子骨科医学部门主任。“这项研究大大提高了我们的 FOP 知识，是整个 FOP 群体迈出的重要一步。”

此项为期 12 周的 2 期试验将受试者随机分配为三个剂量组：10mg 帕罗伐汀 2 周后续 5mg 帕罗伐汀 4 周 (10/5) 组，5mg 帕罗伐汀 2 周后续 2.5mg 4 周 (5/2.5) 组或安慰剂组。在急性发作的 7 天内开始治疗，在基线、治疗结束时 (6 周) 和 6 周观察期 (12 周) 后进行评价。服用安慰剂的受试者形成 HO 的风险比服用帕罗伐汀 10/5mg 治疗的受试者高 2.6 倍，而使用帕罗伐汀方案 (任一剂量) 的受试者比安慰剂组受试者形成的新 HO 更少。10/5 方案的受试者报告了更大程度的急性发作相关性疼痛改善，且急性发作症状的持续时间减少。虽然观察到粘膜皮肤不良事件的发生率呈现剂量相关性增加，但无任何受试者由于耐受性问题而需要降低剂量，也无任何受试者因耐受性问题而中止试验。

2 期试验的全部结果预计明年发布。Clementia 将继续在 2 期延伸试验和正在进行的观察性自然历史研究中收集重要的附加数据。这些研究的数据将为 3 期注册试验的设计提供信息，预计 3 期试验将于 2017 年开始。“为了安全起见，在 10 mg 剂量下，患者能够耐受帕罗伐汀而没有出现因安全性因素而中止试验，鼓励我们在 2 期开放标签延伸研究中给予更高剂量，并延长服用天数，”Donna Grogan，医学博士，克莱门蒂亚的 CMO 说。延伸试验还根据 Penn 和费城儿童医院 (CHOP) 的科学家进行的新研究和已完成的 2 期试验结果，引入了慢性日剂量。

多年的实验室研究为这一临床试验铺平了道路。一位领导研究者，CHOP 的骨科研究主任 Maurizio Pacifici 博士及其合作者首先表明，帕罗伐汀在人类 FOP 的转基因小鼠模型中产生强大的生物效应，并可显著抑制 HO。Pacifici 说：“这些结果为本试验中测试帕罗伐汀预防 FOP 患者的 HO 形成提供了基础和理由。”

“我们要感谢患者及其家人，研究者及其研究团队，”Clementia 的首席执行官 Clarissa Desjardins 说。“开发 FOP 的潜在治疗方案是我们的激情和目标，我们将继续尽可能快速和严格地向所有 FOP 患者提供急需的潜在治疗。”

关于帕罗伐汀和 Clementia 临床计划的其他信息请参见 clementiapharma.com。

编者注： Kaplan 声明没有进行任何披露，其是 Clementia 2 期研究的全球主要研究者。

关于进行性骨化性纤维发育不良 (FOP)

FOP 是一种罕见的严重致残性先天性肌病，其特征存在于肌肉和软组织的异位骨化 (HO)。异位骨化是在正常骨骼之外形成的骨，并且在 FOP 患者中可通过锁定关节而逐渐限制运动，导致功能的逐渐丧失、残疾和早期死亡的风险。几乎所有 FOP 新生儿均存在一个标志性趾畸形，即两个大脚趾缩短且向内弯曲。FOP 由 ACVR1 基因的突变引起，导致参与骨形态发生 (BMP) 途径（控制骨生长和发育的关键途径）的 BMP I 型受体或 ALK2 受体的活性增加。目前没有任何药物被批准用于 FOP 的治疗。

关于帕罗伐汀

帕罗伐汀是一种可作为 FOP 治疗药物的视黄酸受体 γ 激动剂 (RAR γ)。在 FOP 小鼠模型所进行的临床前研究表明，帕罗伐汀可阻止损伤诱导和自发异位骨化，维持运动性，并恢复骨骼生长。帕罗伐汀从美国食品和药物管理局 (FDA) 获得快速审查资格，并且从 FDA 和欧洲药品管理局 (EMA) 获得治疗 FOP 的孤儿药资格。

关于 Clementia Pharmaceuticals Inc.

Clementia 是一家临床阶段生物制药公司，致力于为不存在治疗方案的疾病患者提供治疗。该公司正在开发其先导候选物帕罗伐汀，一种新型 RAR γ 激动剂，以治疗进行性骨化性纤维发育不良 (FOP) 和其他疾病。有关更多信息，请访问 www.clementiapharma.com。

最终前瞻性常见问题，2期首要结果沟通计划，将发布于 <http://clementiapharma.com/clinical-trials/>。

Clementia 报告了帕罗伐汀用于治疗进行性骨化性纤维发育不良的 2 期临床试验的首要结果。

我们要感谢 FOP 患者和医疗人群，如果没有他们，2 期计划不可能成功。研究者及其临床研究团队以及受试者及其家庭和照护者在整个计划中提供了领导、支持、承诺和参与。我们在 2 期试验中招募了 40 例受试者，在自然史研究中招募了大约 100 例受试者，并且这两项试验促进了针对 FOP 群体的研究以进一步了解该疾病并开发治疗。

1. Clementia 2 期试验的目的是什么？

回答。 FOP 临床计划的目的是开发证据支持帕罗伐汀获得作为 FOP 患者治疗药物的上市许可 (MA)。我们 2 期试验的目标是通过研究帕罗伐汀是否可防止急性发作之后的异位骨化 (HO) 以及帕罗伐汀的剂量和副作用，以指导 3 期注册试验。

2. 您从 2 期试验中得到了什么观察结果？

回答。 我们观察到几个阳性趋势，但在本研究中未达到统计学显著性。

- 我们观察到在此项纳入 40 例受试者的安慰剂对照 2 期剂量范围确定试验中，并无任何受试者因耐受性问题而需要减少剂量，亦无任何受试者因此而中断试验。
- 我们观察到，安慰剂组患者比帕罗伐汀 10/5mg 治疗组形成 HO 的风险高 2.6 倍。此外，服用帕罗伐汀方案患者形成的新 HO 少于服用安慰剂的患者。
- 我们观察到患者报告的急性发作相关的疼痛出现帕罗伐汀相关性降低，且急性发作的缓解时间缩短。

3. 您的 FOP 临床计划的后续步骤是什么？

回答。

- 我们正在设计并计划于 2017 年尽快实施 3 期注册试验和手术切除试验。
- 我们将继续与所有利益相关者（包括患者、医生和监管当局）合作，推进我们的目标，为所有 FOP 患者提供急需的潜在治疗。