

Liebe FOP-Gemeinschaft,

ich freue mich sehr, Ihnen die Topline-Ergebnisse unserer klinischen Phase-2-Studie mitteilen zu können. Unsere Studie hat im Großen und Ganzen mit der Verwendung von Palovaroten positive Tendenzen bei der Knochenreduktion und der Symptomverringerng gezeigt, obgleich diese Beobachtungen keine statistische Signifikanz erreichten. Ergebnisse der placebokontrollierten Phase-2-Dosisfindungsstudie mit 40 Teilnehmern:

- Bei keinem Teilnehmer war eine Senkung der Dosis aufgrund von Verträglichkeitsproblemen oder ein Abbruch der Studienteilnahme erforderlich.
- Die Teilnehmer unter Placebo hatten ein 2,6-fach höheres Risiko für die Bildung von heterotopen Ossifikationen (HO) als diejenigen unter Palovaroten 10/5 mg. Darüber hinaus bildeten die Teilnehmer in beiden Palovarotengruppen mit neu aufgetretenen HO weniger HO als die Teilnehmer in der Placebogruppe.
- Wir konnten Palovaroten-bedingte Reduktionen der vom Patienten berichteten Schmerzen bei Schüben beobachten sowie Verkürzungen der Zeit bis zum Abklingen von Schüben.

Gemeinsam haben wir das erste und wahrscheinlich schwierigste Ziel unseres Entwicklungsprogramms erreicht, nämlich festzustellen, wie wir die Wirkung von Palovaroten messen können und wie wir die mögliche Wirksamkeit von Palovaroten in einer klinischen Phase-3-Studie demonstrieren können. Wir warten ungeduldig darauf, den nächsten Schritt unseres klinischen Entwicklungsprogramms tun zu können, um so hoffentlich unser Ziel zu erreichen, eine Therapie für diejenigen bieten zu können, die mit FOP leben.

Die klinische Phase-3-Studie wird voraussichtlich 2017 beginnen und sie wird Patienten aus der ganzen Welt aufnehmen. Wir arbeiten derzeit an der Planung und Gestaltung der Eigenschaften dieser klinischen Phase-3-Studie sowie einer Studie zur operativen Entfernung und werden uns mit den Aufsichtsbehörden zusammensetzen, um zu gewährleisten, dass das Design dieser Studien die Erwartungen der Behörden erfüllt.

In den meisten Gerichtsbarkeiten der Welt muss ein Auftraggeber, z. B. Clementia, adäquate und gut kontrollierte Studien durchführen, die demonstrieren, dass ein Arzneimittel eine statistisch signifikante Auswirkung darauf hat, wie ein Patient „sich fühlt, funktioniert oder überlebt“. Dies ist ein hohes Ziel, das es zu erreichen gilt, selbst wenn positive Tendenzen beobachtet wurden, wie es in unserer ersten klinischen Phase-2-Studie der Fall war. Dennoch sind wir fest entschlossen, diese Herausforderung anzunehmen.

Wir alle hier bei Clementia sind jeden Tag aufs Neue von Ihren Geschichten, Ihrer Mitarbeit und Ihrer Stärke inspiriert. Wir möchten Ihnen allen, den Teilnehmern dieser Studie und anderer klinischer Studien, unseren Dank aussprechen. Sie haben der gesamten FOP-Gemeinschaft auf viele Jahre hinaus Antworten und Hoffnung gegeben. Sie sind unsere Helden. Wir möchten auch all den engagierten klinischen Teams in der ganzen Welt danken, die unermüdlich daran gearbeitet haben, diese Ergebnisse zu erzielen.

Ich verlasse Sie mit diesen Worten eines unbekanntens Autors: „Was immer Sie auch tun, halten Sie an der Hoffnung fest. Auch der dünnste Faden wird zu einem reißfesten Seil verflochten. Lassen Sie die Hoffnung den Anker für die Möglichkeit sein, dass dies nicht das Ende Ihrer Geschichte ist, dass Veränderung Sie in sichere Häfen bringen wird.“

Herzliche Grüße



Clarissa

Clementia gibt Topline-Ergebnisse aus der Phase-2-Studie zu Palovaroten für die Behandlung von Patienten mit Fibrodysplasia Ossificans Progressiva bekannt

MONTREAL, KANADA, 14. Oktober 2016 – Clementia Pharmaceuticals Inc. hat heute Topline-Ergebnisse aus seiner klinischen Phase-2-Studie zur Untersuchung von Palovaroten für die Behandlung von Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) bekannt gegeben. FOP ist eine sehr seltene, schwere Erkrankung, bei der eine Akkumulation heterotoper Ossifikationen (HO, extraskelettale Knochen) im Muskel- und Weichteilgewebe zu einer zunehmenden Bewegungseinschränkung führt und Gelenkversteifungen, Funktionsverlust, körperliche Behinderungen und das Risiko für einen frühen Tod mit sich bringt. In dieser placebokontrollierten Studie mit 40 Teilnehmern wurden mehrere positive Tendenzen beobachtet, darunter Palovaroten-bedingte Reduktionen des Anteils der Patienten mit neu auftretenden HO, Reduktionen des Volumens von neuen HO, Reduktionen der vom Patienten berichteten Schmerzen bei Schüben und Verkürzungen der Zeit bis zum Abklingen von FOP-Schüben, obgleich keine davon statistische Signifikanz erreichte. Palovaroten wurde gut vertragen, alle Teilnehmer schlossen die 12-wöchige Studie ab und traten in die Open-Label-Verlängerungsstudie ein.

„Die Ergebnisse dieser wegweisenden klinischen Studie sind ermutigend und spiegeln nahezu wieder, was in zuvor berichteten Tierstudien mit Palovaroten beobachtet wurde“, so der leitende Prüfarzt, Frederick Kaplan, MD, Isaac & Rose Nassau Professor für molekulare Orthopädie und Leiter der Abteilung für molekulare Orthopädie an der Perelman School of Medicine der Universität von Pennsylvania. „Diese Studie hat unsere Kenntnisse zu FOP erheblich erweitert und sie stellt einen großen Schritt nach vorn für die gesamte FOP-Gemeinschaft dar“.

In der 12-wöchigen Phase-2-Studie wurden die Teilnehmer in drei Dosisgruppen randomisiert: 10 mg Palovaroten für 2 Wochen, danach 5 mg für 4 Wochen (10/5), 5 mg für 2 Wochen, danach 2,5 mg für 4 Wochen (5/2,5) oder Placebo. Die Behandlung wurde innerhalb von 7 Tagen nach dem Beginn eines Schubs eingeleitet und Beurteilungen fanden zur Baseline, am Behandlungsende (6 Wochen) und nach einer 6-wöchigen Beobachtungsphase (12 Wochen) statt. Die Teilnehmer unter Placebo hatten ein 2,6-fach höheres Risiko für die Bildung von HO als diejenigen unter Palovaroten 10/5 mg und die Teilnehmer in beiden Palovarotengruppen mit neu aufgetretenen HO bildeten weniger HO als die Teilnehmer in der Placebogruppe. Teilnehmer in der 10/5-Gruppe berichteten eine größere Verbesserung der mit den Schüben verbundenen Schmerzen und eine kürzere Dauer der gesamten Schubsymptomatik. Obgleich ein dosisbedingter Anstieg der Inzidenz von mukotanen unerwünschten Ereignissen beobachtet werden konnte, musste bei keinem Teilnehmer die Dosis aufgrund von Verträglichkeitsproblemen reduziert oder die Studienteilnahme abgebrochen werden.

Die vollständigen Ergebnisse der Phase-2-Studie werden voraussichtlich im kommenden Jahr herausgegeben. Clementia erfasst im Rahmen der Phase-2-

Verlängerungsstudie und der laufenden beobachtenden Natural History-Studie auch weiterhin wichtige Daten. Die Informationen aus diesen Studien werden das Design einer geplanten Phase-3-Zulassungsstudie bestimmen, die voraussichtlich 2017 beginnen wird. „Die Tatsache, dass Patienten Palovaroten in einer Dosierung von 10 mg gut vertragen haben und es keine Abbrüche aus Sicherheitsgründen gab, hat uns dazu veranlasst, in der Phase-2-Open-Label-Verlängerung eine höhere Dosis einzusetzen und die Anzahl der Dosistage auszuweiten“, so Donna Grogan, MD, Clementia CMO. Basierend auf neuester Forschung, die von Wissenschaftlern an der Penn und am Children's Hospital of Philadelphia (CHOP) durchgeführt wird sowie auf Ergebnissen der abgeschlossenen Phase-2-Studie wurde mit der Verlängerungsstudie auch eine kontinuierliche tägliche Dosis eingeführt.

Viele Jahre Forschungsarbeit im Labor haben den Weg für diese klinische Studie geebnet. Einer der leitenden Prüfärzte, Maurizio Pacifici, PhD, Direktor der orthopädischen Forschung am CHOP, und seine Mitarbeiter, haben erstmalig nachgewiesen, dass Palovaroten starke biologische Auswirkungen in transgenen Mausmodellen mit humaner FOP hat und die HO beträchtlich hemmt. „Diese Ergebnisse haben die Basis und die Begründung für die Untersuchung von Palovaroten zur Vorbeugung gegen HO bei FOP-Patienten in dieser Studie geliefert“, so Pacifici.

„Wir möchten den Patienten, ihren Familien, den Prüfärzten und ihren Forschungsteams danken“, sagte Clementia CEO Clarissa Desjardins. „Die Entwicklung einer potenziellen Behandlung von FOP ist unsere Leidenschaft und unser Ziel und wir werden sie auch weiterhin so schnell und konsequent wie möglich vorantreiben, um allen FOP-Patienten eine dringend erforderliche Therapiemöglichkeit bieten zu können“.

Weitere Informationen zu Palovaroten und dem klinischen Programm von Clementia finden Sie unter clementiapharma.com.

Anmerkung des Herausgebers: Kaplan, der globale leitende Prüfarzt der Clementia Phase-2-Studie, hat seine Vertraulichkeitserklärung abgegeben.

Über Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP)

FOP ist eine seltene, angeborene Myopathie, die von heterotopen Ossifikationen (HO) von Muskeln und Weichteilgewebe gekennzeichnet ist und schwere Behinderungen verursacht. Heterotope Ossifikationen sind Knochen, die sich außerhalb des normalen Skeletts bilden und, im Fall von FOP, zunehmend die Bewegungsfreiheit einschränken, indem sie Gelenkversteifungen verursachen. Dies führt zu Funktionsverlust, körperlichen Behinderungen und dem Risiko für einen frühen Tod. Nahezu alle Neugeborenen mit FOP weisen eine Zehenfehlbildung auf, bei der die Großzehen verkürzt und nach innen gerichtet sind. FOP wird durch eine Mutation im ACVR1-Gen verursacht, dies führt zu einer erhöhten Aktivität des BMP-Typ I-Rezeptors oder ALK2-Rezeptors, der am knochenmorphogenetischen Protein (bone morphogenetic pathway, BMP)-Signalweg beteiligt ist, ein wichtiger Signalweg, der Knochenwachstum und -entwicklung kontrolliert. Es gibt derzeit keine zugelassenen Therapien für FOP.

Über Palovaroten

Palovaroten ist ein Retinsäure-Gamma-Agonist (RAR γ), der aktuell für die Behandlung von FOP untersucht wird. Präklinische Studien an Mausmodellen mit FOP haben gezeigt, dass Palovaroten sowohl die verletzungsinduzierte als auch die spontane heterotope Ossifikation blockiert und so die Mobilität aufrechterhält und das Skelettwachstum wiederherstellt. Palovaroten hat von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) den Fast-Track-Status erhalten und sowohl von der FDA als auch von der Europäischen Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) den Orphan-Drug-Status zur Behandlung von FOP erhalten.

Über Clementia Pharmaceuticals Inc.

Clementia ist ein biopharmazeutisches Unternehmen der klinischen Stufe, das sich zum Ziel gesetzt hat, Behandlungen für Menschen zur Verfügung zu stellen, für die es keine gibt. Das Unternehmen entwickelt sein wichtigstes Produkt Palovaroten, einen neuartigen RAR γ -Agonisten, zur Behandlung von Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) und anderen Erkrankungen. Für weitere Informationen besuchen Sie bitte www.clementiapharma.com.

ENDGÜLTIGE FASSUNG Proaktive FAQ, Phase 2 Topline-Ergebnisse Kommunikationsplan, zur Veröffentlichung unter <http://clementiapharma.com/clinical-trials/>.

Clementia gibt die Topline-Ergebnisse seiner klinischen Phase-2-Studie mit Palovaroten bei Fibrodysplasia Ossificans Progressiva bekannt.

Wir danken den FOP-Patienten und der medizinischen Fachwelt, ohne die unser Phase-2-Programm nicht zum Erfolg geführt hätte. Die Prüfärzte, die klinischen Forschungsteams und die Teilnehmer mit ihren Familien und Betreuungspersonen haben während des gesamten Programms Führung, Unterstützung, Engagement und Mitarbeit geboten. Wir haben 40 Teilnehmer in die Phase-2-Studie eingeschlossen und etwa 100 Teilnehmer in die Natural History-Studie. Beide Studien haben Kenntnisse hervorgebracht, mit denen die FOP-Gemeinschaft ihren Zielen, die Krankheit zu verstehen und Behandlungen zu entwickeln, nähergekommen ist.

1. Welchen Zweck verfolgte die Clementia Phase-2-Studie?

Antwort. Das klinische FOP-Programm soll uns dabei helfen, Nachweise zu erbringen, die eine Marktzulassung (marketing authorization, MA) für Palovaroten als Behandlung für FOP-Patienten unterstützen. Ziel unserer Phase-2-Studie war es, anhand der Untersuchung, ob Palovaroten heterotope Ossifikationen (HO) nach einem Schub verhindern kann, welche Dosis erforderlich ist und welche Nebenwirkungen auftreten, das Design für eine Phase-3-Zulassungsstudie zu erstellen.

2. Welche Beobachtungen gibt es aus der Phase-2-Studie?

Antwort. Wir konnten mehrere positive Tendenzen beobachten, wobei allerdings in dieser Studie keine davon statistische Signifikanz erreichte.

- Wir haben gesehen, dass bei keinem der 40 Teilnehmer in der placebokontrollierten Phase-2-Dosisfindungsstudie eine Senkung der Dosis aufgrund von Verträglichkeitsproblemen oder ein Abbruch der Studienteilnahme erforderlich war.
- Wir stellten fest, dass die Teilnehmer unter Placebo ein 2,6-fach höheres Risiko für die Bildung von HO hatten, als diejenigen unter der Behandlung mit Palovaroten 10/5 mg. Darüber hinaus bildeten die Teilnehmer in beiden Palovarotengruppen mit neu aufgetretenen HO weniger HO als die Teilnehmer in der Placebogruppe.
- Wir konnten Palovaroten-bedingte Reduktionen der vom Patienten berichteten Schmerzen bei Schüben beobachten sowie Verkürzungen der Zeit bis zum Abklingen von Schüben.

3. Wie sehen die nächsten Schritte für Ihr klinisches FOP-Programm aus?

Antwort.

- Wir konzipieren derzeit eine Phase-3-Zulassungsstudie und eine Studie zur operativen Entfernung und planen, diese so bald wie möglich im Jahr 2017 umzusetzen.
- Wir werden weiterhin in Zusammenarbeit mit allen Beteiligten, einschließlich Patienten, Ärzten und Aufsichtsbehörden, mit Nachdruck daran arbeiten, unser Ziel, eine dringend benötigte Therapiemöglichkeit für alle FOP-Patienten zu schaffen, zu erreichen.