

Estimada comunidad de la FOP:

Me alegra mucho compartir con ustedes los principales resultados de nuestro ensayo clínico en fase II. En general, nuestro estudio ha mostrado tendencias positivas en la reducción ósea y de los síntomas utilizando palovaroteno, aunque estas observaciones no lograron significación estadística. En el ensayo de búsqueda de dosis en fase II controlado con placebo en el que participaron 40 sujetos:

- Ningún sujeto necesitó una reducción de la dosis a causa de problemas de tolerabilidad ni se le retiró del ensayo.
- Los sujetos que recibían placebo corrían un riesgo 2,6 veces mayor de formar osificación heterotópica (OH) que los que recibían tratamiento con 10/5 mg de palovaroteno. Además, los que recibían cualquier pauta de palovaroteno con OH nueva formaron menos OH que los que recibían placebo.
- Observamos reducciones relacionadas con palovaroteno en el dolor notificado por los pacientes en relación con las exacerbaciones y las reducciones en el tiempo hasta la resolución de las exacerbaciones.

Juntos hemos logrado el primer y probablemente más difícil objetivo de nuestro programa de desarrollo, que es determinar cómo podemos medir el efecto de palovaroteno y cómo podríamos demostrar la eficacia de este fármaco en un ensayo clínico en fase III. Estamos deseando pasar a esta próxima etapa de nuestro programa de desarrollo clínico para poder conseguir, con suerte, nuestro objetivo de proporcionar un tratamiento para las personas con FOP.

Se espera que el ensayo clínico en fase III empiece en 2017 y que se inscriban en él pacientes de todo el mundo. En la actualidad estamos planificando y diseñando las características de este ensayo clínico en fase III, así como de un ensayo de escisión quirúrgica, y nos reuniremos con las autoridades reguladoras para garantizar que el diseño de estos ensayos cumpla sus expectativas.

En la mayoría de las jurisdicciones de todo el mundo, es necesario que un promotor, como Clementia, realice estudios adecuados y bien controlados que demuestren una influencia estadísticamente significativa del fármaco sobre la forma en que el paciente “se siente, funciona o sobrevive”. Es un alto listón incluso cuando se detectan tendencias positivas, como en nuestro ensayo clínico inicial en fase II. Sin embargo, estamos decididos a superar este reto.

Aquí en Clementia, todos seguimos inspirándonos cada día con sus historias, su colaboración y su determinación. Les damos las gracias a todos los que han participado en este ensayo y en nuestros otros ensayos clínicos. Han aportado respuestas y esperanza a toda la comunidad de la FOP para los años venideros. Ustedes son nuestros héroes. También deseamos dar las gracias a todos los equipos clínicos dedicados de todo el mundo que han trabajado de forma incansable para generar estos resultados.

Permítanme que me despida con estas palabras de un autor anónimo: “Hagas lo que hagas, aférrate a la esperanza. El hilo más pequeño se convertirá en una cuerda inquebrantable. Deja que la esperanza sea tu ancla ante la posibilidad de que esto no sea el final de tu historia, que el cambio te llevará a orillas tranquilas”.

Saludos cordiales,



Clarissa

## **Clementia anuncia los principales resultados de su ensayo en fase II de palovaroteno para el tratamiento de pacientes con fibrodisplasia osificante progresiva**

**MONTREAL, CANADÁ, 14 de octubre de 2016:** Clementia Pharmaceuticals Inc. ha anunciado hoy los principales resultados de su ensayo clínico en fase II en el que se investiga el palovaroteno para el tratamiento de la fibrodisplasia osificante progresiva (FOP). La FOP es una enfermedad grave extremadamente rara en la que una acumulación de osificación heterotópica (OH, hueso extraesquelético) en el tejido muscular y en las partes blandas restringe de manera progresiva el movimiento al bloquear las articulaciones, lo que da lugar a la pérdida de la función, discapacidad física y riesgo de muerte prematura. Se han detectado diversas tendencias positivas en este ensayo controlado con placebo de 40 sujetos, que incluyen reducciones relacionadas con palovaroteno en la proporción de sujetos que desarrollaron nueva OH, reducciones en el volumen de nueva OH, reducciones en el dolor notificado por el paciente asociado a las exacerbaciones y reducciones en el tiempo hasta la resolución de las exacerbaciones relacionadas con la FOP, aunque ninguna logró significación estadística. Palovaroteno se toleró bien; todos los sujetos completaron el ensayo de 12 semanas y se inscribieron en el ensayo de ampliación abierto.

“Los resultados de este ensayo clínico de referencia son alentadores y reflejan de forma fiel lo que se observó en estudios en animales notificados con anterioridad con palovaroteno”, dijo el investigador principal, el Dr. Frederick Kaplan, profesor de Medicina Molecular Ortopédica en Isaac & Rose Nassau y jefe de la División de Medicina Molecular Ortopédica en la Facultad Perelman de Medicina de la Universidad de Pensilvania. “Este estudio ha mejorado de manera considerable nuestro conocimiento de la FOP y supone un avance significativo para toda la comunidad de la FOP”.

El ensayo en fase II de 12 semanas aleatorizó a los sujetos en tres grupos de dosis: 10 mg de palovaroteno durante 2 semanas seguidos por 5 mg durante 4 semanas (10/5), 5 mg durante 2 semanas seguidos de 2,5 mg durante 4 semanas (5/2,5) o placebo. El tratamiento se inició en un plazo de 7 días desde la aparición de una exacerbación, con evaluaciones al inicio, al fin del tratamiento (6 semanas) y tras un periodo de observación de 6 semanas (12 semanas). Los sujetos que recibieron placebo tenían un riesgo 2,6 veces mayor de formar OH que los que se encontraban en tratamiento con 10/5 mg de palovaroteno, mientras que los que recibían cualquier pauta de palovaroteno con nueva OH formaron menos OH que los que recibían placebo. Los sujetos con la pauta 10/5 notificaron una mayor mejora en el dolor asociado con las exacerbaciones y una reducción en la duración de los síntomas generales de las exacerbaciones. Aunque se observó un incremento relacionado con la dosis en la incidencia de acontecimientos adversos mucocutáneos, ningún sujeto

necesitó una reducción en la dosis debido a problemas de tolerabilidad ni se le retiró del ensayo.

Se espera que todos los resultados del ensayo en fase II se publiquen el próximo año. Clementia sigue recopilando más datos importantes en el ensayo de ampliación en fase II y en el estudio observacional en curso de historia natural. Los datos de estos estudios proporcionarán información para el diseño de un ensayo de registro en fase III, que se espera que se inicie en 2017. “Que los pacientes fuesen capaces de tolerar palovaroteno sin interrupciones por motivos de seguridad a una dosis de 10 mg nos animó a implementar una dosis mayor en la ampliación abierta en fase II y ampliar el número de días de administración”, dijo la Dra. Donna Grogan, jefa de servicios médicos de Clementia. El ensayo de ampliación también ha introducido una dosis diaria crónica de acuerdo con la nueva investigación realizada por los científicos de Penn en el Hospital Infantil de Filadelfia (Children’s Hospital of Philadelphia, CHOP) y con los resultados del ensayo en fase II completado.

Muchos años de investigación de laboratorio han preparado el terreno para este ensayo clínico. Un investigador líder, el Dr. Maurizio Pacifici, director de Investigación Ortopédica en el CHOP, y sus colaboradores mostraron por primera vez que el palovaroteno produce unos potentes efectos biológicos en modelos de ratones transgénicos de FOP humana, así como que inhibe de forma notable la OH. “Estos resultados han proporcionado la base y justificación para probar si palovaroteno impide la OH en pacientes con FOP en este ensayo”, dijo Pacifici.

“Nos gustaría dar las gracias a los pacientes, a sus familias, a los investigadores y a sus equipos de investigación”, dijo Clarissa Desjardins, directora ejecutiva de Clementia. “Desarrollar un posible tratamiento para la FOP es nuestra pasión y nuestro objetivo, y seguiremos avanzando de la manera más rápida y rigurosa posible para proporcionar el posible tratamiento para la FOP que tanto necesitan estos pacientes”.

Puede encontrar más información sobre palovaroteno y el programa clínico de Clementia en [clementiapharma.com](http://clementiapharma.com).

**Nota del editor:** Kaplan no declara ninguna divulgación y es el investigador principal global para el estudio en fase II de Clementia.

### **Acerca de la fibrodisplasia osificante progresiva (FOP)**

La FOP es una miopatía congénita rara y gravemente discapacitante caracterizada por la osificación heterotópica (OH) del tejido muscular y de las partes blandas. La osificación heterotópica es hueso que se forma fuera del esqueleto normal y, en la FOP, restringe el movimiento de forma progresiva al bloquear las articulaciones, dando lugar a una pérdida acumulativa de función, discapacidad y riesgo de muerte prematura. Prácticamente todos los recién nacidos con FOP tienen una malformación distintiva en los dedos de los pies, en la que ambos dedos gordos son más cortos y están doblados hacia el interior. La FOP está causada por una mutación en el gen

ACVR1, dando lugar a un aumento de la actividad del receptor tipo I de la BMP o receptor de la ALK2 implicado en la vía morfogénica ósea (bone morphogenetic pathway, BMP), una vía clave que controla el crecimiento y el desarrollo óseo. En la actualidad no existen tratamientos aprobados para la FOP.

### **Acerca de palovaroteno**

El palovaroteno es un agonista del receptor gamma del ácido retinoico (RAR $\gamma$ ) que se está investigando como tratamiento para la FOP. Los estudios preclínicos en modelos de ratón de FOP demostraron que palovaroteno bloqueaba tanto la osificación heterotópica inducida por lesiones como la espontánea, mantenía la movilidad y restauraba el crecimiento del esqueleto. Palovaroteno recibió la designación Fast Track de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) y designaciones de medicamentos huérfanos para el tratamiento de la FOP tanto de la FDA como de la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA).

### **Acerca de Clementia Pharmaceuticals Inc.**

Clementia es una compañía biofarmacéutica de etapa clínica comprometida con el suministro de tratamientos a las personas que no disponen de ninguno. La compañía está desarrollando su principal candidato, el palovaroteno, un nuevo agonista del RAR $\gamma$ , para tratar la fibrodisplasia osificante progresiva (FOP) y otras enfermedades. Para obtener más información, visite [www.clementiapharma.com](http://www.clementiapharma.com).

**Preguntas frecuentes proactivas FINALES, plan de comunicaciones de los resultados principales de la fase II, que se publicará en <http://clementiapharma.com/clinical-trials/>.**

Clementia comunica los resultados principales de su ensayo clínico en fase II para palovaroteno en la fibrodysplasia osificante progresiva.

Nos gustaría dar las gracias a los pacientes de FOP y a las comunidades médicas. Sin todos ellos, nuestro programa en fase II no habría tenido éxito. Los investigadores, sus equipos de investigación clínica y los sujetos, familias y cuidadores han proporcionado liderazgo, apoyo, compromiso y participación a lo largo del programa. Inscribimos a 40 sujetos en el ensayo en fase II y a aproximadamente 100 en el estudio de historia natural. Ambos ensayos han proporcionado conocimientos que nos sirven para avanzar en los objetivos de la comunidad de la FOP para comprender la enfermedad y desarrollar tratamientos.

1. ¿Cuál es el objetivo del ensayo en fase II de Clementia?

**Respuesta.** El objetivo del programa clínico de la FOP es desarrollar pruebas que apoyen la autorización de comercialización (AC) para el palovaroteno como tratamiento para los pacientes con FOP. El objetivo de nuestra fase II era reunir información para el diseño de un ensayo de registro en fase III mediante la investigación de si el palovaroteno evita la osificación heterotópica (OH) tras una exacerbación, a qué dosis y con qué efectos secundarios.

2. ¿Qué observaciones se realizaron en su ensayo en fase II?

**Respuesta.** Observamos diversas tendencias positivas, aunque ninguna logró significación estadística en este estudio.

- Observamos que en el ensayo de búsqueda de dosis en fase II controlado con placebo en el que participaron 40 sujetos, ninguno de ellos necesitó una reducción de la dosis a causa de problemas de tolerabilidad ni se le retiró del ensayo.
- Observamos que los que recibían placebo tenían un riesgo 2,6 veces mayor de formar OH que los que recibían tratamiento con 10/5 mg de palovaroteno. Además, los que recibían cualquier pauta de palovaroteno con OH nueva formaron menos OH que los que recibían placebo.
- Observamos reducciones relacionadas con palovaroteno en el dolor notificado por los pacientes en relación con las exacerbaciones y las reducciones en el tiempo hasta la resolución de las exacerbaciones.

3. ¿Cuáles son los siguientes pasos para su programa clínico relacionado con la FOP?

**Respuesta.**

- Estamos diseñando y preparando la implementación de un ensayo de registro en fase III y un ensayo de escisión quirúrgica lo antes posible en 2017.
- Seguiremos avanzando con la colaboración de todas las partes interesadas, incluidos los pacientes, médicos y autoridades reguladoras, en nuestro objetivo de proporcionar el posible tratamiento para la FOP que tanto necesitan estos pacientes.