

Gentile comunità della Fibrodisplasia Ossificante Progressiva (FOP),

sono molto lieta di condividere con Voi i risultati preliminari della nostra sperimentazione clinica di Fase 2. Nel complesso, il nostro studio ha dimostrato trend positivi nella riduzione ossea e nella riduzione dei sintomi utilizzando palovarotene, sebbene tali osservazioni non abbiano raggiunto la significatività statistica. Nella sperimentazione dose-ranging di Fase 2 controllata con placebo condotta su 40 soggetti:

- Nessuno soggetto ha richiesto una riduzione della dose per problemi di tollerabilità, né è stato ritirato dalla sperimentazione.
- I soggetti trattati con placebo hanno mostrato un rischio di sviluppare un'ossificazione eterotopica (OE) 2,6 volte maggiore rispetto ai soggetti trattati con palovarotene 10/5 mg. Inoltre, quelli sottoposti a uno dei due regimi di palovarotene con nuove OE hanno sviluppato un numero di OE minore rispetto ai soggetti trattati con placebo.
- Abbiamo osservato riduzioni correlate a palovarotene nel dolore riferito dal paziente associato a riacutizzazioni e riduzioni nei tempi di risoluzione delle riacutizzazioni.

Complessivamente, abbiamo raggiunto il primo, e probabilmente il più arduo, obiettivo del nostro programma di sviluppo, che consiste nel determinare le modalità con cui possiamo misurare l'effetto di palovarotene e la strategia attraverso cui potremmo potenzialmente dimostrare l'efficacia di palovarotene in una sperimentazione clinica di Fase 3. Siamo estremamente impazienti di proseguire in questa fase successiva del nostro programma di sviluppo clinico, nella speranza di raggiungere il nostro obiettivo di fornire una terapia a coloro che soffrono di FOP.

La sperimentazione clinica di Fase 3 dovrebbe avere inizio nel 2017 e arruolerà pazienti di tutto il mondo. Attualmente stiamo programmando e disegnando le caratteristiche di questa sperimentazione clinica di Fase 3, nonché una sperimentazione di escissione chirurgica, e ci riuniremo con le autorità regolatorie al fine di garantire che il disegno di queste sperimentazioni soddisfi le loro aspettative.

Nella maggior parte delle giurisdizioni a livello mondiale, uno sponsor, come Clementia, è tenuto a eseguire studi appropriati e adeguatamente controllati che dimostrino un impatto del farmaco statisticamente significativo su come il paziente "si sente, agisce o sopravvive". Si tratta di raggiungere uno standard alto, anche nel momento in cui si osservano tendenze positive come nella nostra sperimentazione clinica di Fase 2 iniziale. Tuttavia, siamo determinati ad affrontare questa sfida.

Tutti noi di Clementia continuiamo ogni giorno a trarre ispirazione dalle Vostre storie, dalla Vostra collaborazione e dalla Vostra grinta. Siamo grati a tutti Voi che avete partecipato a questa sperimentazione e ad altre sperimentazioni cliniche da noi condotte. Avete fornito risposte e dato una speranza all'intera comunità FOP per molti anni a venire. Siete i nostri eroi. Desideriamo ringraziare anche tutti i gruppi clinici specializzati a livello mondiale che hanno lavorato incessantemente per ottenere questi risultati.

Consentitemi di congedarmi da Voi con queste parole di un autore sconosciuto: "Qualsiasi cosa facciate, non perdetevi la speranza. Il più sottile filo si intreccerà a formare una corda indistruttibile. Ancoratevi alla speranza nella possibilità che questa non sia la fine della vostra storia e che il cambiamento vi porterà verso lidi tranquilli".

Cordiali saluti,



Clarissa

**Clementia annuncia i risultati preliminari della sperimentazione di Fase 2 di palovarotene per il trattamento di pazienti affetti da fibrodisplasia ossificante progressiva**

**MONTREAL, CANADA, 14 ottobre 2016** – Clementia Pharmaceuticals Inc. oggi ha annunciato i risultati preliminari della sua sperimentazione clinica di Fase 2 volta a studiare palovarotene per il trattamento nella fibrodisplasia ossificante progressiva (FOP). La FOP è una malattia grave ed estremamente rara caratterizzata da un accumulo di ossificazione eterotopica (OE, osso extrascheletrico) nei muscoli e nei tessuti molli responsabile di una progressiva riduzione dei movimenti dovuta al blocco articolare, con conseguente perdita di funzionalità, invalidità fisica e rischio di decesso precoce. In questa sperimentazione controllata con placebo condotta su 40 soggetti sono state evidenziate diverse tendenze positive, tra cui riduzioni correlate a palovarotene nella percentuale di soggetti che hanno sviluppato nuove OE, riduzioni nel volume delle nuove OE, riduzioni nel dolore riferito dal paziente associato a riacutizzazioni e riduzioni nel tempo di risoluzione delle riacutizzazioni correlata alla FOP, anche se nessuno di questi effetti ha raggiunto la significatività statistica. Palovarotene è risultato ben tollerato, con tutti i soggetti che hanno completato la sperimentazione di 12 settimane, arruolandosi in seguito nella sperimentazione di estensione in aperto.

“I risultati di questa storica sperimentazione clinica sono incoraggianti e riflettono minuziosamente quanto osservato negli studi animali con palovarotene riportati in precedenza”, ha dichiarato lo sperimentatore principale Frederick Kaplan, MD, Professore di Medicina Molecolare Ortopedica dell’Isaac & Rose Nassau e Responsabile della Divisione di Medicina Molecolare Ortopedica della Scuola di Medicina Perelman presso l’Università della Pennsylvania. “Questo studio ha notevolmente potenziato le nostre conoscenze della FOP e rappresenta un importante passo avanti per l’intera comunità FOP.”

I soggetti della sperimentazione di Fase 2 della durata di 12 settimane sono stati randomizzati a tre gruppi di dose: 10 mg di palovarotene per 2 settimane seguiti da 5 mg per 4 settimane (10/5), 5 mg per 2 settimane seguiti da 2,5 mg per 4 settimane (5/2,5) oppure placebo. Il trattamento è stato avviato entro 7 giorni dall’esordio di una riacutizzazione, con valutazioni eseguite al basale, a fine trattamento (6 settimane) e dopo un periodo di osservazione di 6 settimane (12 settimane). I soggetti trattati con placebo mostravano un rischio di sviluppare OE 2,6 volte maggiore rispetto a quelli trattati con palovarotene 10/5 mg, mentre quelli sottoposti a uno dei due regimi di palovarotene con nuove OE hanno sviluppato un numero di OE minore rispetto ai soggetti trattati con placebo. I soggetti sottoposti al regime con 10/5 mg hanno riportato un miglioramento più evidente nel dolore associato a riacutizzazioni e a una riduzione nella durata dei sintomi complessivi della riacutizzazione. Sebbene sia stato osservato un incremento dose-dipendente nell’incidenza di eventi avversi muco-cutanei, nessun soggetto ha richiesto una riduzione della dose per problemi di tollerabilità, né tanto meno è stato ritirato dalla sperimentazione.

I risultati completi della sperimentazione di Fase 2 dovrebbero essere pubblicati il prossimo anno. Clementia continua a raccogliere ulteriori dati importanti nella sperimentazione di estensione di Fase 2 e nello Studio osservazionale sulla storia naturale in corso. I dati ottenuti da questi studi consentiranno di definire il disegno di una sperimentazione di Fase 3 finalizzata alla registrazione, il cui avvio è previsto per il 2017. “I pazienti sono riusciti a tollerare palovarotene a una dose di 10 mg senza subire alcuna interruzione per motivi di sicurezza, incoraggiandoci ad adottare una dose più alta nell’estensione in aperto di Fase 2 ed estendere il numero di giorni di somministrazione” ha dichiarato Donna Grogan, MD, Responsabile marketing (CMO) di Clementia. La sperimentazione di estensione ha introdotto anche una dose cronica giornaliera basata su una nuova ricerca condotta da ricercatori dell'Ospedale Penn and The Children di Philadelphia (CHOP) e sui risultati di una sperimentazione di Fase 2 conclusa.

Diversi anni di ricerca di laboratorio hanno aperto la strada a questa sperimentazione clinica. Uno sperimentatore principale, Maurizio Pacifici, PhD, direttore della Ricerca Ortopedica presso il CHOP, e i suoi collaboratori hanno dimostrato per la prima volta che palovarotene produce potenti effetti biologici in modelli di topo transgenico della FOP umana e inibisce significativamente le OE. “Quei risultati hanno posto le basi e il razionale per valutare il potenziale di palovarotene nel prevenire le OE nei pazienti affetti da FOP in questa sperimentazione”, ha dichiarato Pacifici.

“Desideriamo ringraziare i pazienti, le loro famiglie, gli sperimentatori e i loro gruppi di ricerca”, ha dichiarato Clarissa Desjardins, CEO di Clementia. “Lo sviluppo di un potenziale trattamento per la FOP rappresenta la nostra passione e il nostro obiettivo e continueremo a perseguirlo nel modo più veloce e rigoroso possibile, al fine di fornire ai pazienti affetti da FOP una potenziale terapia assolutamente necessaria.”

Ulteriori informazioni su palovarotene e sul programma clinico di Clementia sono disponibili sul sito [clementiapharma.com](http://clementiapharma.com).

**Nota dell’editore:** Kaplan non rilascia alcuna informativa ed è lo sperimentatore principale a livello globale per lo studio di Fase 2 di Clementia.

### **Informazioni sulla fibrodisplasia ossificante progressiva (FOP)**

La FOP è una rara miopatia congenita gravemente invalidante caratterizzata da ossificazione eterotopica (OE) dei muscoli e dei tessuti molli. L’OE è una formazione ossea esterna al normale apparato scheletrico e, nella FOP, limita progressivamente il movimento bloccando le articolazioni, con conseguente perdita complessiva di funzionalità, invalidità e rischio di decesso precoce. Quasi tutti i neonati affetti da FOP presentano una caratteristica malformazione alle dita dei piedi nella quale entrambi gli alluci risultano accorciati e piegati verso l’interno. La FOP è causata da una mutazione nel gene che codifica per il recettore I dell’attivina A (ACVR1) che determina un aumento dell’attività del recettore di tipo I della proteina morfogenetica ossea (BMP) o del recettore della chinasi 2 attivina-simile (ALK2) coinvolti nella via della morfogenesi

ossea (BMP), un'importante via che controlla la crescita e lo sviluppo delle ossa. Attualmente non vi sono trattamenti approvati per la FOP.

### **Informazioni su palovarotene**

Palovarotene è un agonista del recettore gamma dell'acido retinoico (RAR $\gamma$ ) in fase di studio come trattamento per la FOP. Studi preclinici in modelli murini di FOP hanno dimostrato che palovarotene bloccava l'ossificazione eterotopica sia spontanea sia indotta da lesioni, preservava la motilità e ripristinava la crescita scheletrica. Palovarotene ha ricevuto la designazione Fast Track da parte della Food and Drug Administration (FDA) statunitense e le designazioni orfane per il trattamento della FOP sia dalla FDA sia dall'Agenzia Europea per i medicinali (EMA).

### **Informazioni su Clementia Pharmaceuticals Inc.**

Clementia è un'azienda biofarmaceutica impegnata nella fase clinica dello sviluppo di trattamenti destinati a persone che non dispongono di alcuna terapia. L'azienda sta sviluppando il suo principale candidato palovarotene, un nuovo agonista del RAR $\gamma$ , per il trattamento della fibrodiplosia ossificante progressiva (FOP) e di altre malattie. Per ulteriori informazioni, consultare il sito [www.clementiapharma.com](http://www.clementiapharma.com).

**FAQ proattive finali, Piano di comunicazione dei risultati di Fase 2, da pubblicare su <http://clementiapharma.com/clinical-trials/>.**

Clementia comunica i risultati preliminari della sua sperimentazione clinica di Fase 2 per palovarotene nella fibrodiplosia ossificante progressiva.

Desideriamo ringraziare i pazienti affetti da FOP e le comunità mediche senza i quali non avremmo potuto realizzare il nostro programma di Fase 2. Gli sperimentatori con i rispettivi gruppi di ricerca clinica e i soggetti assieme alle loro famiglie e ai loro caregiver hanno assunto un ruolo guida fornendo supporto, impegno e partecipazione per tutto il programma. Abbiamo arruolato 40 soggetti nella sperimentazione di Fase 2 e circa 100 nello studio della storia naturale, ed entrambe le sperimentazioni hanno fornito informazioni che serviranno a portare avanti gli obiettivi della comunità FOP al fine di comprendere la malattia e sviluppare trattamenti.

1. Quale era l'obiettivo della sperimentazione di Fase 2 di Clementia?

**Risposta.** L'obiettivo del programma clinico sulla FOP è fornire prove a supporto dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MA) di palovarotene come trattamento per i pazienti affetti da FOP. L'obiettivo della nostra Fase 2 era definire il disegno di una sperimentazione di Fase 3 finalizzata alla registrazione, cercando di capire se palovarotene sia in grado di prevenire l'ossificazione eterotopica (OE) a seguito di una riacutizzazione, a quale/i dose/i e con quali effetti collaterali.

2. Quali osservazioni avete tratto dalla Vostra sperimentazione di Fase 2?

**Risposta.** Abbiamo osservato diverse tendenze positive, sebbene nessuna di queste abbia raggiunto la significatività statistica in questo studio.

- Abbiamo osservato che nella sperimentazione dose-ranging di Fase 2, controllata con placebo, condotta su 40 soggetti, nessun soggetto ha richiesto una riduzione della dose per problemi di tollerabilità, né è stato ritirato dalla sperimentazione.
- Abbiamo osservato che i soggetti trattati con placebo mostravano un rischio di sviluppare un'OE 2,6 volte maggiore rispetto ai soggetti trattati con palovarotene 10/5 mg. Inoltre, quelli sottoposti a uno dei due regimi di palovarotene con nuove OE hanno sviluppato un numero di OE minore rispetto ai soggetti trattati con placebo.
- Abbiamo osservato riduzioni correlate a palovarotene nel dolore riferito dal paziente associato a riacutizzazioni e riduzioni nei tempi di risoluzione delle riacutizzazioni.

3. Quali saranno le fasi successive del Vostro programma clinico sulla FOP?

**Risposta.**

- Stiamo disegnando e prevediamo di realizzare il prima possibile nel 2017 una sperimentazione di Fase 3 finalizzata alla registrazione e una sperimentazione di escissione chirurgica.
- Avvalendoci della collaborazione di tutte le parti coinvolte, compresi pazienti, medici e autorità regolatorie, continueremo a perseguire il nostro obiettivo di fornire a tutti i pazienti affetti da FOP una potenziale terapia assolutamente necessaria.