

Beste FOP-gemeenschap,

Ik ben zeer verheugd de toplineresultaten van ons klinisch fase 2-onderzoek met jullie te kunnen delen. Over het algemeen heeft ons onderzoek positieve trends aangetoond in botreductie en symptoomreductie bij het gebruik van palovaroteen, al bereikten deze observaties geen statistisch belang. In het placebogecontroleerde fase 2-onderzoek naar het dosisbereik onder 40 proefpersonen:

- Was bij geen enkele proefpersoon een afname van de dosis nodig vanwege verdraagbaarheidsproblemen, en diende geen enkele ervan het onderzoek stop te zetten.
- De proefpersonen met placebo liepen een 2,6 keer groter risico op het vormen van heterotopie ossificatie (HO) dan die met de behandeling met palovaroteen 10/5 mg. Verder vormden proefpersonen in elk van de palovaroteenregimes met nieuwe HO minder HO dan die met placebo.
- We observeerden palovaroteengerelateerde afnames in door patiënten rapporteerde pijn geassocieerd met opflakkingen, en kortere tijd tot herstel van opflakkingen.

Samen hebben we het eerste en waarschijnlijk moeilijkste doel van ons ontwikkelingsprogramma bereikt: het bepalen hoe we de werking van palovaroteen kunnen meten en hoe we de werkzaamheid van palovaroteen mogelijk kunnen aantonen in een klinisch fase 3-onderzoek. We zijn enorm gedreven om de volgende stap in ons klinisch ontwikkelingsprogramma te zetten, hopelijk op weg naar ons doel van het bieden van een behandeling voor mensen met FOP.

Het begin van het klinisch fase 3-onderzoek is gepland voor 2017 en we zullen wereldwijd patiënten werven. We plannen en zetten op dit moment de kenmerken van dit klinisch fase 3-onderzoek en een operatief excisie-onderzoek op en hebben contact met regelgevende instanties om te garanderen dat de opzet van deze onderzoeken voldoet aan de gestelde verwachtingen.

In de meeste rechtsgebieden in de wereld is een sponsor, zoals Clementia, verplicht om adequate en goed gecontroleerde onderzoeken uit te voeren, die een statistisch belang aantonen van het geneesmiddel met betrekking tot hoe de patiënt "zich voelt, functioneert en overleeft." Dit is geen eenvoudige opdracht, zelfs als er positieve trends worden waargenomen, zoals in ons initiële klinische fase 2-onderzoek. We zijn echter toegewijd om deze uitdaging aan te gaan.

We worden hier bij Clementia allemaal continu geïnspireerd door jullie verhalen, jullie samenwerking en jullie doorzettingsvermogen. We willen jullie allemaal van harte bedanken voor de deelname aan dit onderzoek en onze andere klinische onderzoeken. Jullie hebben voor vele jaren antwoorden en hoop gegeven aan de gehele FOP-gemeenschap. Jullie zijn onze helden. We danken ook alle toegewijde klinische teams in de hele wereld, die een niet aflatende inzet toonden om deze resultaten te genereren.

Laat me afsluiten met deze woorden van een onbekend auteur: "Wat u ook doet, houd hoop. Het dunste draadje wordt een onbreekbaar koord. Laat hoop uw anker zijn voor de mogelijkheid dat dit niet het eind van uw verhaal is, dat verandering u in rustig vaarwater brengt."

Een warme groet,



Clarissa

Clementia kondigt de topline resultaten aan van klinisch fase 2-onderzoek naar palovaroteen voor de behandeling van patiënten met fibrodysplasia ossificans progressiva.

MONTREAL, CANADA, 14 oktober 2016 – Clementia Pharmaceuticals Inc. kondigde vandaag de topline resultaten aan van het klinisch fase 2-onderzoek naar palovaroteen voor de behandeling van fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). FOP is een extreem zeldzame, ernstige ziekte waarbij een opstapeling van heterotopie ossificatie (HO, extraskeletaal bot) in spier- en zacht weefsel de beweging progressief beperkt door gewrichten op slot te zetten, wat leidt tot functieverlies, lichamelijke invaliditeit en risico op vroegtijdig overlijden. Er zijn in dit placebogecontroleerde onderzoek met 40 proefpersonen verschillende positieve trends waargenomen, waaronder palovaroteengerelateerde afnames in het aantal proefpersonen dat nieuwe HO ontwikkelde, afnames in de omvang van nieuwe HO, afnames in door patiënten gerapporteerde pijn geassocieerd met opflakkingen en kortere tijd tot herstel van FOP-gerelateerde opflakkingen, al bereikte geen ervan statistisch belang. Palovaroteen werd goed verdragen: alle proefpersonen voltooiden het onderzoek van 12 weken en werden geregistreerd in het openlabel-uitbreidingsonderzoek.

“De resultaten van dit baanbrekende onderzoek zijn bemoedigend en zeer vergelijkbaar met de observaties in eerder gepubliceerde onderzoeken met palovaroteen bij dieren,” zei hoofdonderzoeker Frederick Kaplan, MD, de Isaac & Rose Nassau Professor voor Orthopedische moleculaire geneeskunde en afdelingsdirecteur Moleculaire orthopedische geneeskunde aan de Perelman School of Medicine van de universiteit van Pennsylvania. “Dit onderzoek heeft onze kennis over FOP aanzienlijk verbeterd en is een belangrijke stap vooruit voor de gehele FOP-gemeenschap.”

In het 12 weken durende fase 2-onderzoek werden proefpersonen in drie dosisgroepen gerandomiseerd: 2 weken lang 10 mg palovaroteen gevolgd door 4 weken lang 5 mg (10/5), 2 weken lang 5 mg gevolgd door 4 weken lang 2,5 mg (5/2,5) of placebo. De behandeling werd binnen 7 dagen na het ontstaan van een opflakking gestart, met beoordelingen aan de uitgangswaarde, aan het eind van de behandeling (6 weken) en na een 6 weken durende observatieperiode (12 weken). Proefpersonen met placebo liepen een 2,6 keer groter risico op de vorming van HO dan die met de behandeling met 10/5 mg palovaroteen, terwijl proefpersonen in beide palovaroteenregimes met nieuwe HO minder HO vormden dan die met placebo. Proefpersonen in het 10/5-regime rapporteerden een sterkere verbetering in pijn geassocieerd met opflakkingen en een afname in de duur van algemene opflakkingssymptomen. Hoewel er een dosisgerelateerde toename in de incidentie van mucocutane bijwerkingen werd waargenomen, hoefde bij geen enkele proefpersoon de dosis verlaagd te worden vanwege verdraagbaarheidsproblemen of het onderzoek te worden stopgezet.

De complete resultaten van het fase 2-onderzoek worden naar verwachting volgend jaar gepubliceerd. Clementia blijft belangrijke aanvullende gegevens verzamelen in het fase 2-uitbreidingsonderzoek en het lopende observationele onderzoek naar natuurlijke

voorgeschiedenis (Natural History Study). Met de gegevens uit deze onderzoeken wordt de opzet vastgesteld van een registrerend fase 3-onderzoek, dat naar verwachting in 2017 begint. “Het feit dat patiënten palovaroteen in een dosis van 10 mg konden verdragen zonder stopzettingen om veiligheidsredenen, stimuleerde ons om in het openlabel fase 2-onderzoek een hogere dosis te gebruiken en het aantal dosisdagen te verhogen,” zei Donna Grogan, MD, CMO van Clementia. Het uitbreidingsonderzoek heeft ook geleid tot een chronische dagelijkse dosis, op basis van nieuw onderzoek door wetenschappers aan Penn en The Children's Hospital of Philadelphia (CHOP) en bevindingen uit het voltooide fase 2-onderzoek.

De vele jaren laboratoriumonderzoek baanden de weg voor dit klinisch onderzoek. De vooraanstaande onderzoeker Maurizio Pacifici, PhD, directeur Orthopedisch onderzoek aan het CHOP, en zijn collega's toonden eerst aan dat palovaroteen krachtige biologische werking toont bij transgene muismodellen van menselijk FOP en HO aanmerkelijk remt. “Die resultaten hebben de basis gelegd en de rationale gevormd voor dit onderzoek naar palovaroteen ter voorkoming van HO bij patiënten met FOP,” zei Pacifici.

“We willen de patiënten, hun families, de onderzoekers en hun onderzoeksteams bedanken,” zei de CEO van Clementia, Clarissa Desjardins. “Het ontwikkelen van een mogelijke behandeling voor FOP is onze passie en ons doel, en we zullen hard blijven werken om zo snel en zo rigoureuus mogelijk een hoognodige mogelijke behandeling te leveren aan alle patiënten met FOP.”

Aanvullende informatie over palovaroteen en Clementia's klinische programma is te vinden op clementiapharma.com.

Opmerking van de redactie: Kaplan openbaart geen verklaringen en is de algemeen hoofdonderzoeker voor het fase 2-onderzoek van Clementia.

Over fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)

FOP is een zeldzame, ernstig invaliderende congenitale myopathie, gekenmerkt door heterotopie ossificatie (HO) van spier- en zacht weefsel. Heterotopie ossificatie is bot dat zich buiten het normale skelet vormt en bij FOP de beweging van gewrichten progressief beperkt door ze op slot te zetten, wat leidt tot cumulatief functieverlies, invaliditeit en risico op vroegtijdig overlijden. Vrijwel alle zuigelingen met FOP hebben een kenmerkende teenvervorming, waarbij de beide grote tenen korter en naar binnen gebogen zijn. FOP wordt veroorzaakt door een mutatie in het ACVR1-gen, wat leidt tot toenemende activiteit van de BMP Type I-receptor of de ALK2-receptor met betrokkenheid in het signaalpad voor morfogenetisch botproteïne (bone morphogenetic pathway, BMP), een doorslaggevend signaalpad dat botgroei en -ontwikkeling controleert. Er zijn op dit moment geen goedgekeurde behandelingen voor FOP.

Over palovaroteen

Palovaroteen is een retinoïnezuurreceptor gamma-antagonist (retinoic acid receptor

gamma, RAR γ) die wordt onderzocht als behandeling voor FOP. Preklinische onderzoeken in muismodellen met FOP toonden aan dat palovaroteen zowel letselgeïnduceerde als spontane heterotopie ossificatie blokkeerde, mobiliteit behield en skeletgroei herstelde. Palovaroteen ontving Fast Track-toewijzing van de Amerikaanse Food And Drug Administration (FDA) en de toewijzing als weesgeneesmiddel voor de behandeling van FOP van zowel de FDA als het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA).

Over Clementia Pharmaceuticals Inc.

Clementia is een klinisch-biofarmaceutisch onderzoeksbedrijf dat toegewijd is aan het leveren van behandelingen aan mensen die er geen hebben. Het bedrijf ontwikkelt zijn vooraanstaande kandidaat palovaroteen, een nieuwe RAR γ -antagonist, voor de behandeling van fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) en andere ziektes. Bezoek voor meer informatie www.clementiapharma.com.

DEFINITIEVE proactieve veelgestelde vragen, communicatieplan voor fase 2-toplineresultaten, te plaatsen op <http://clementiapharma.com/clinical-trials/>.

Clementia rapporteert de topline resultaten van het klinisch fase 2-onderzoek naar palovaroteen bij fibrodysplasia ossificans progressiva.

We willen onze dank uitspreken voor de FOP-patiënten- en medische gemeenschappen, zonder wie ons fase 2-programma niet mogelijk zou zijn geweest. De onderzoekers, de klinische onderzoeksteams en de proefpersonen, families en zorgverleners zorgden voor leiderschap, ondersteuning, toewijding en deelnamebereidheid gedurende het gehele programma. We registreerden 40 proefpersonen in het fase 2-onderzoek en ongeveer 100 in het onderzoek naar natuurlijke voorgeschiedenis, en beide onderzoeken leverden kennis op die ertoe bijdraagt dat begrip van de ziekte en de ontwikkeling van behandelingen, de doelen van de FOP-gemeenschap, worden ondersteund.

1. Wat was het doel van Clementia's fase 2-onderzoek?

Antwoord. Het doel van het klinisch programma voor FOP was het ontwikkelen van bewijs dat het in de handel brengen (marketing authorization, MA) van palovaroteen als behandeling voor patiënten met FOP ondersteunt. Het doel van onze fase 2 was het vaststellen van de opzet van een registrerend fase 3-onderzoek, door te onderzoeken of palovaroteen heterotopie ossificatie (HO) voorkomt na een opflakking, met welke dosis/doses en welke bijwerkingen ermee gepaard gaan.

2. Wat waren uw observaties in het fase 2-onderzoek?

Antwoord. We observeerden verschillende positieve trends, al bereikte geen ervan in dit onderzoek statistisch belang.

- We observeerden dat in het placebogecontroleerde fase 2-onderzoek naar het dosisbereik onder 40 proefpersonen geen proefpersoon een afname van de dosis nodig had vanwege verdraagbaarheidsproblemen, en dat geen ervan het onderzoek diende stop te zetten.
- We observeerden dat de proefpersonen met placebo een 2,6 keer groter risico liepen op het vormen van HO dan die met de behandeling met palovaroteen 10/5 mg. Verder vormden proefpersonen in elk van de palovaroteenregimes met nieuwe HO minder HO dan die met placebo.
- We observeerden palovaroteengerelateerde afnames in door patiënten rapporteerde pijn geassocieerd met opflakkingen, en kortere tijd tot herstel van opflakkingen.

3. Wat zijn de volgende stappen voor uw klinische FOP-programma?

Antwoord.

- We zetten een registrerend fase 3-onderzoek en een operatief excisie-onderzoek op en willen deze zo snel mogelijk in 2017 implementeren.
- We blijven de samenwerking versterken met alle betrokkenen, waaronder patiënten, artsen en regelgevende instanties, om ons doel van meer mogelijke behandelingen voor alle patiënten met FOP te bereiken.