

Szanowni członkowie społeczności zainteresowanej FOP,

Z przyjemnością przekazuję Państwu najnowsze wyniki naszego badania klinicznego fazy 2. Ogólnie rzecz biorąc, w naszym badaniu wykazaliśmy pozytywne tendencje w zakresie zmniejszenia tempa kostnienia i redukcji objawów po zastosowaniu palowarotenu, jednak obserwacje te nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. W liczącym 40 uczestników, kontrolowanym placebo badaniu fazy 2. oceniającym różne dawki:

- Żaden z uczestników nie wymagał zmniejszenia dawki z powodu problemów z tolerancją ani nie został wycofany z badania.
- Uczestnicy przyjmujący placebo byli narażeni na 2,6 razy większe ryzyko wystąpienia kostnienia heterotopowego (heterotopic ossification, HO) niż poddawani leczeniu palowarotenenem w dawce 10/5 mg. W dodatku, u uczestników przyjmujących palowaroten według któregośkolwiek schematu dawkowania wystąpiło mniej nowych ognisk HO, niż u uczestników przyjmujących placebo.
- Zaobserwowaliśmy powiązane z palowarotenenem osłabienie zgłaszanego przez pacjentów bólu związanego z zaostrzeniami i skrócenie czasu do ustąpienia zaostrzeń.

Wspólnie osiągnęliśmy pierwszy i prawdopodobnie najtrudniejszy cel naszego programu badań, czyli określenie, jak możemy mierzyć wpływ palowarotenu i jak możemy potencjalnie wykazać skuteczność palowarotenu w badaniu klinicznym fazy 3. Bardzo chcemy przejść do kolejnego etapu naszego programu badań klinicznych, mając nadzieję na osiągnięcie celu, jakim jest zapewnienie leczenia dla chorych na FOP.

Rozpoczęcie badania klinicznego fazy 3. zaplanowano na rok 2017 r. i będziemy do niego rekrutować pacjentów z całego świata. Obecnie planujemy i projektujemy to badanie kliniczne fazy 3. a także badanie dotyczące chirurgicznego usuwania zmian. Będziemy także odbywać spotkania z organami nadzoru farmaceutycznego, aby mieć pewność, że projekty tych badań spełnią ich oczekiwania.

W większości krajów na świecie, sponsor, taki jak spółka Clementia, jest zobowiązany do przeprowadzenia odpowiednich i prawidłowo kontrolowanych badań, które wykażą statystycznie istotny wpływ leku na „samopoczucie, funkcjonowanie lub przeżycie” pacjenta. Cel ten jest trudny do osiągnięcia nawet w przypadku wykrycia pozytywnych tendencji, takich jak w naszym wstępnym badaniu klinicznym fazy 2. Jesteśmy jednak zdeterminowani, aby sprostać temu wyzwaniu.

Wszyscy w spółce Clementia jesteśmy stale inspirowani Państwa historiami, współpracą i determinacją. Dziękujemy wszystkim z Państwa, którzy uczestniczyli w tym badaniu i innych naszych badaniach klinicznych. Dzięki Państwu uzyskaliśmy odpowiedzi na wiele pytań i nadzieję dla całej społeczności zainteresowanej leczeniem FOP na wiele przyszłych lat. Są Państwo naszymi bohaterami. Chcielibyśmy także podziękować wszystkim zaangażowanym zespołom klinicznym na całym świecie, które ciężko pracowały, aby uzyskać te wyniki.

Proszę pozwolić, że zacytuję słowa nieznanego autora: „Cokolwiek robisz, nie trać nadziei. Najcieńsze nitki splecą się w nierozzerwalny sznur. Niech nadzieja utrzymuje cię w przekonaniu, że to nie koniec twojej historii, że zmiana zaprowadzi cię na spokojny brzeg.”

Serdecznie pozdrawiam,



Clarissa

## **Spółka Clementia ogłasza najnowsze wyniki badania 2. fazy nad zastosowaniem palowarotenu w leczeniu pacjentów z postępującym kostniejącym zapaleniem mięśni**

**MONTREAL, KANADA, 14 października 2016 r.** – Spółka Clementia Pharmaceuticals Inc. ogłosiła dziś najnowsze wyniki prowadzonego przez nią badania klinicznego fazy 2. nad zastosowaniem palowarotenu w leczeniu postępującego kostniejącego zapalenia mięśni (fibrodysplasia ossificans progressiva, FOP). FOP to niezwykle rzadka, ciężka choroba, w przebiegu której postępujące kostnienie heterotopowe (heterotopic ossification, HO, kość pozaszkieletowa) mięśni i tkanek miękkich stopniowo ogranicza ruchy w stawach, co prowadzi do utraty funkcji, niepełnosprawności fizycznej i ryzyka przedwczesnego zgonu. W tym kontrolowanym placebo badaniu z udziałem 40 pacjentów wykryto kilka pozytywnych tendencji, w tym związane z palowaroteniem zmniejszenie odsetka uczestników, u których wystąpiły nowe ogniska HO, zmniejszenie objętości nowych ognisk HO, osłabienie zgłaszanego przez pacjentów bólu związanego z zaostrzeniami i skrócenie czasu do ustąpienia zaostrzeń związanych z FOP, jednak w żadnym z tych przypadków nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej. Palowaroten był dobrze tolerowany i wszyscy uczestnicy ukończyli 12-tygodniowe badanie oraz zostali włączeni do kontynuacji badania prowadzonej metodą otwartej próby.

„Wyniki tego przełomowego badania klinicznego są zachęcające i ściśle odzwierciedlają obserwacje z wcześniejszych badań palowarotenu prowadzonych na zwierzętach” – powiedział główny badacz, dr Frederick Kaplan, profesor Katedry Ortopedii Molekularnej ufundowanej przez Izaaka i Rose Nassau oraz kierownik Zakładu Ortopedii Molekularnej na Wydziale Medycznym im. Perelmanów Uniwersytetu w Pensylwanii. „To badanie znacznie poszerzyło naszą wiedzę w zakresie FOP i stanowi istotny krok naprzód dla całej społeczności zainteresowanej leczeniem FOP.”

W tym 12-tygodniowym badaniu fazy 2. zrandomizowano pacjentów do trzech grup dawkowania: 10 mg palowarotenu przez 2 tygodnie, następnie 5 mg przez 4 tygodnie (10/5), 5 mg przez 2 tygodnie, a następnie 2,5 mg przez 4 tygodnie (5/2,5) lub placebo. Leczenie rozpoczęto w ciągu 7 dni od początku zaostrzenia, a ocen dokonywano w punkcie wyjściowym, po zakończeniu leczenia (6 tygodni) i po 6-tygodniowym okresie obserwacji (12 tygodni). Uczestnicy przyjmujący placebo byli narażeni na 2,6 razy większe ryzyko wystąpienia HO niż poddawani leczeniu palowarotenenem w dawce 10/5 mg, podczas gdy u uczestników przyjmujących palowaroten według któregośkolwiek schematu dawkowania wystąpiło mniej nowych ognisk HO, niż u uczestników przyjmujących placebo. Uczestnicy przyjmujący lek wg schematu 10/5 zgłaszali większą poprawę w zakresie bólu związanego z zaostrzeniami oraz skrócenie czasu trwania ogólnych objawów zaostrzenia. Mimo że zaobserwowano związane z dawką zwiększenie częstości występowania śluzówkowo-skórnych zdarzeń niepożądanych, żaden z uczestników nie wymagał zmniejszenia dawki z powodu problemów z tolerancją ani nie został wycofany z badania.

Oczekuje się, że pełne wyniki badania fazy 2. zostaną opublikowane w przyszłym roku. Spółka Clementia nadal gromadzi ważne dodatkowe dane w ramach kontynuacji badania fazy 2. oraz toczącego się badania obserwacji naturalnego przebiegu choroby. Dane uzyskane z tych badań będą podstawą projektowania badania rejestracyjnego fazy 3., którego rozpoczęcie planuje się na rok 2017. „Fakt, że pacjenci tolerowali palowaroten bez konieczności przerwania leczenia z przyczyn związanych z bezpieczeństwem w przypadku dawki 10 mg, zachęcił nas do zastosowania wyższej dawki w kontynuacji badania prowadzonej metodą otwartej próby fazy 2. oraz do zwiększenia liczby dni leczenia” powiedziała dr Donna Grogan, Dyrektor ds. Medycznych spółki Clementia. W ramach kontynuacji badania, na podstawie nowych badań przeprowadzonych przez naukowców z Uniwersytetu w Pensylwanii i Children’s Hospital of Philadelphia (CHOP) oraz wyników zakończonego badania fazy 2, wprowadzono także podawaną długoterminowo dawkę dobową.

To badanie kliniczne było poprzedzone wieloma latami badań laboratoryjnych. Główny badacz, dr Maurizio Pacifici, Dyrektor ds. Badań w dziedzinie ortopedii w CHOP, i jego współpracownicy jako pierwsi wykazali, że palowaroten wywiera silne działanie biologiczne w transgenicznym mysim modelu ludzkiego FOP i istotnie hamuje ogniska HO. „Wyniki te stanowią podstawę i przesłankę do badania palowarotenu w celu zapobiegania HO u pacjentów z FOP w tym badaniu” – powiedział Pacifici.

„Chcielibyśmy podziękować pacjentom, ich rodzinom, badaczom i kierowanym przez nich zespołom badawczym” – powiedziała Dyrektor Generalna spółki Clementia, Clarissa Desjardins. „Opracowanie potencjalnego sposobu leczenia FOP stanowi naszą pasję i nasz cel i będziemy nadal jak najszybciej, i z jak największą determinacją dążyć do opracowania bardzo potrzebnego leczenia dla wszystkich pacjentów z FOP.”

Dodatkowe informacje na temat palowarotenu i programu badań klinicznych spółki Clementia można znaleźć na stronie [clementiapharma.com](http://clementiapharma.com).

**Uwagi redaktora:** Dr Kaplan deklaruje brak konfliktu interesów i pełni rolę globalnego głównego badacza badania fazy 2. prowadzonego przez spółkę Clementia.

### **Informacje na temat postępującego kostniejącego zapalenia mięśni (fibrodysplasia ossificans progressiva, FOP)**

FOP to rzadka, powodująca ciężką niepełnosprawność, wrodzona miopatia charakteryzująca się kostnieniem heterotopowym (heterotopic ossification, HO) mięśni i tkanek miękkich. Kostnienie heterotopowe polega na powstawaniu kości poza szkieletem; w przebiegu FOP stopniowo ogranicza ono ruchy w stawach, co prowadzi do skumulowanej utraty funkcji, niepełnosprawności i ryzyka przedwczesnego zgonu. Prawie wszystkie noworodki z FOP mają charakterystyczną wadę palców stóp, polegającą na skróceniu i wykrzywieniu do środka paluchów. FOP jest wywołana mutacją genu ACVR1, co skutkuje zwiększoną aktywnością receptora BMP typu I lub receptora ALK2 zaangażowanych w szlak morfogenetyczny kości (bone morphogenetic, BMP), kluczowy szlak kontrolujący wzrost i rozwój kości. Obecnie brak jest

dopuszczonych do stosowania terapii FOP.

### **Informacje na temat palowarotenu**

Palowaroten to agonista receptora gamma kwasu retinowego (retinoic acid receptor gamma agonist, RAR $\gamma$ ) badany w leczeniu FOP. W badaniach przedklinicznych FOP w modelach mysich wykazano, że palowaroten blokował zarówno wywołane urazami, jak i samoistne kostnienie heterotopowe, utrzymywał mobilność i przywracał wzrost szkieletu. Palowaroten otrzymał od amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) status kwestii pilnej oraz, zarówno od FDA, jak i Europejskiej Agencji Leków (EMA), status sierociego produktu leczniczego przeznaczonego do leczenia FOP.

### **Informacje o spółce Clementia Pharmaceuticals Inc.**

Spółka Clementia to firma biofarmaceutyczna prowadząca działalność na poziomie klinicznym, zaangażowana w opracowywanie terapii dla pacjentów, dla których nie jest dostępne żadne leczenie. Spółka opracowuje swój główny potencjalny lek, palowaroten, innowacyjnego agonistę RAR $\gamma$ , przeznaczony do leczenia postępującego kostniejącego zapalenia mięśni (fibrodysplasia ossificans progressiva, FOP) i innych chorób. Więcej informacji można uzyskać na stronie [www.clementiapharma.com](http://www.clementiapharma.com).

**WERSJA OSTATECZNA Proaktywne najczęściej zadawane pytania, Najnowsze wyniki fazy 2. Plan komunikacji, do publikacji na stronie <http://clementiapharma.com/clinical-trials/>.**

Spółka Clementia ogłasza najnowsze wyniki prowadzonego badania klinicznego fazy 2. nad zastosowaniem palowarotenu w leczeniu postępującego kostniejącego zapalenia mięśni.

Pragniemy podziękować pacjentom z FOP oraz społeczności medycznej zaangażowanej w leczenie tej choroby, bez których przeprowadzenie naszego programu badań fazy 2. nie byłoby możliwe. Badacze, kierowane przez nich kliniczne zespoły badawcze oraz pacjenci, ich rodziny i opiekunowie zapewniali kierowanie badaniem, wsparcie, zaangażowanie i udział w programie przez cały czas trwania programu. Włączyliśmy 40 pacjentów do badania fazy 2. i około 100 do badania naturalnego przebiegu choroby i dzięki obu tym badaniom uzyskaliśmy nowe informacje, które pomogą w realizacji celu społeczności zainteresowanej leczeniem FOP, jakim jest zrozumienie tej choroby i opracowanie metod jej leczenia.

1. Jaki był cel badania fazy 2. prowadzonego przez spółkę Clementia?

**Odpowiedź.** Program badań klinicznych dotyczących FOP ma na celu zgromadzenie dowodów na poparcie wniosku o zezwolenie na dopuszczenie do obrotu palowarotenu jako leku dla pacjentów z FOP. Celem naszego badania fazy 2. było zgromadzenie danych pozwalających na opracowanie projektu badania fazy 3. poprzez zbadanie, czy palowaroten zapobiega kostnieniu heterotopowemu (heterotopic ossification, HO) po zaostreniu, w jakich dawkach należy go stosować i jakie są skutki uboczne jego stosowania.

2. Jakie obserwacje poczyniono w badaniu fazy 2.?

**Odpowiedź.** Zaobserwowano kilka pozytywnych tendencji, jednak w przypadku żadnego z nich nie uzyskano w tym badaniu poziomu istotności statystycznej.

- W liczącym 40 uczestników, kontrolowanym placebo badaniu fazy 2. oceniającym różne dawki zaobserwowano, że żaden z uczestników nie wymagał zmniejszenia dawki z powodu problemów z tolerancją ani nie został wycofany z badania.
- Uczestnicy przyjmujący placebo byli narażeni na 2,6 razy większe ryzyko wystąpienia HO, niż poddawani leczeniu palowarotemem w dawce 10/5 mg. W dodatku, u uczestników przyjmujących palowaroten według któregośkolwiek schematu dawkowania wystąpiło mniej nowych ognisk HO, niż u uczestników przyjmujących placebo.
- Zaobserwowaliśmy powiązane z palowarotemem osłabienie zgłaszanego przez pacjentów bólu związanego z zaostreniami i skrócenie czasu do ustąpienia zaostreń.

3. Jakie będą kolejne kroki w ramach Państwa programu badań klinicznych dotyczących FOP?

**Odpowiedź.**

- Projektujemy i planujemy wdrożenie badania rejestracyjnego fazy 3. oraz badania nad chirurgicznym usuwaniem zmian, możliwie najwcześniej w roku 2017.
- Będziemy kontynuować współpracę ze wszystkimi zainteresowanymi stronami, w tym pacjentami, lekarzami i organami nadzoru farmaceutycznego w celu realizacji naszego celu, jakim jest stworzenie bardzo potrzebnego leczenia dla wszystkich pacjentów z FOP.