

Prezada comunidade envolvida com a fibrodisplasia ossificante progressiva (FOP)

É com grande prazer que divido com vocês os resultados mais importantes de nosso estudo clínico de fase 2. Em geral, nosso estudo exibiu tendências positivas na redução óssea e na redução de sintomas com a utilização de palovaroteno, embora essas observações não tenham alcançado significância estatística. No estudo de fase 2 de determinação posológica controlado por placebo com 40 participantes:

- Nenhum participante necessitou de redução da dose devido a questões de tolerabilidade, nem foi descontinuado do estudo.
- Os participantes em uso de placebo estavam em risco 2,6 vezes maior de formação de ossificação heterotópica (OH) do que os em tratamento com 10/5 mg de palovaroteno. Além disso, os que estavam em qualquer um dos regimes com palovaroteno com nova OH formaram menos OH do que os em uso de placebo.
- Observamos reduções relacionadas ao palovaroteno na dor relatada pelos pacientes associada a exacerbações e reduções no tempo para resolução das exacerbações.

Juntos, atingimos o primeiro e mais difícil objetivo de nosso programa de desenvolvimento, que é determinar como podemos medir o efeito do palovaroteno e como poderíamos possivelmente demonstrar a eficácia do palovaroteno em um estudo de fase 3. Estamos bastante ansiosos para avançar para essa próxima etapa de nosso programa de desenvolvimento clínico, e esperamos atingir nosso objetivo de disponibilizar uma terapia para aqueles que vivem com FOP.

O estudo clínico de fase 3 está programado para começar em 2017 e recrutará pacientes em todo o mundo. Atualmente, estamos planejando e desenhando as características desse estudo clínico de fase 3, bem como um estudo clínico de excisão cirúrgica, e nos reuniremos com autoridades regulatórias para garantir que o desenho desses estudos clínicos atendam às suas expectativas.

Na maioria das jurisdições ao redor do mundo, um patrocinador, como a Clementia, é necessário para realizar estudos adequados e bem controlados que demonstrem um impacto estatisticamente significativo do medicamento sobre como o paciente “se sente, desempenha funções ou sobrevive”. Esse é um objetivo importante para se atingir, mesmo quando tendências positivas são detectadas, como em nosso estudo clínico de fase 2. No entanto, estamos determinados para vencer esse desafio.

Todos nós da Clementia continuamos sendo inspirados todos os dias por suas histórias, sua colaboração e sua coragem. Agradecemos a todos vocês que participaram desse e de outros estudos clínicos. Demos respostas e esperança para toda a comunidade envolvida com a FOP para muitos anos adiante. Vocês são nossos heróis. Também gostaria de agradecer a todas as equipes clínicas dedicadas, em todo o mundo, que trabalharam incansavelmente para gerar esses resultados.

Gostaria de deixá-los com essas palavras de um autor desconhecido: “O que quer que você faça, mantenha a esperança. O mais fino fio se transformará em uma corda indestrutível. Deixe que a esperança ancore você na possibilidade de que este não é o fim de sua história, que a mudança o levará a lugares cheios de paz”.

Atenciosamente,



Clarissa

A Clementia anuncia os resultados mais importantes do estudo de fase 2 do palovaroteno para o tratamento de pacientes com fibrodysplasia ossificante progressiva (FOP)

MONTREAL, CANADÁ, 14 de outubro de 2016 – Clementia Pharmaceuticals Inc. anuncia hoje os resultados mais importantes de seu estudo clínico de fase 2 que investigou o palovaroteno para o tratamento de fibrodysplasia ossificante progressiva (FOP). A FOP é uma doença grave e extremamente rara, na qual um acúmulo de ossificação heterotópica (OH, osso extraesquelético) no músculo e no tecido mole restringe progressivamente o movimento por meio do bloqueio das articulações, o que resulta em perda da função, incapacitação física e risco de morte precoce. Diversas tendências positivas foram detectadas nesse estudo controlado por placebo com 40 participantes, incluindo reduções relacionadas ao palovaroteno na proporção de participantes que desenvolveram nova OH, reduções no volume de nova OH, reduções na dor relatada pelo paciente associada a exacerbações e reduções no tempo para resolução de exacerbações relacionadas à FOP, embora nenhuma tenha atingido significância estatística. O palovaroteno foi bem tolerado, e todos os participantes concluíram o estudo clínico de 12 semanas e foram incluídos no estudo clínico de extensão em caráter aberto.

“Os resultados desse estudo clínico de referência são encorajadores e refletem bem o que foi observado nos estudos com animais relatados anteriormente”, disse o investigador principal, Dr. Frederick Kaplan, professor da Divisão de Medicina Ortopédica Molecular e chefe da Divisão de Medicina Ortopédica Molecular de Isaac & Rose Nassau na Faculdade de Medicina de Perelman, na Universidade da Pensilvânia. “Esse estudo melhorou consideravelmente nosso conhecimento sobre a FOP e é um avanço significativo para toda a comunidade envolvida com a FOP.”

Esse estudo clínico de fase 2 de 12 semanas randomizou participantes para três grupos de dose: 10 mg de palovaroteno por duas semanas seguidas por 5 mg por quatro semanas (10/5), 5 mg por duas semanas seguidas por 2,5 mg por quatro semanas (5/2,5), ou placebo. O tratamento foi iniciado em até sete dias após o início de uma exacerbação com avaliações realizadas no período basal, no fim do tratamento (seis semanas), e após um período de observação de seis semanas (12 semanas). Os participantes em uso de placebo estavam em risco 2,6 vezes maior de formação de OH do que os em tratamento com 10/5 mg de palovaroteno, sendo que os em qualquer um dos regimes com palovaroteno com nova OH formaram menos OH do que os em uso de placebo. Os participantes no regime 10/5 relataram maior melhora na dor associada às exacerbações e uma redução na duração dos sintomas gerais da exacerbação. Embora um aumento relacionado à dose na incidência de eventos adversos mucocutâneos tenha sido observado, nenhum participante necessitou de uma redução na dose devido a questões de tolerabilidade nem foi descontinuado do estudo clínico.

Espera-se que os resultados completos do estudo clínico de fase 2 sejam publicados no próximo ano. A Clementia continua coletando dados adicionais importantes no

estudo de extensão de fase 2 e no estudo observacional de história natural em andamento. Os dados desses estudos proporcionarão informações para o desenho de um estudo de fase 3 de registro, cujo início está previsto para 2017. “Esses pacientes foram capazes de tolerar o palovaroteno, sem descontinuações por questões de segurança com uma dose de 10 mg, encorajando-nos a utilizar uma dose maior na extensão de fase 2 em caráter aberto e a estender o número de dias com administração de doses”, disse a Dra. Donna Grogan, CMO [*Chief Medical Officer* (diretora médica)] da Clementia. O estudo clínico de extensão também introduziu uma dose diária crônica, com base na nova pesquisa conduzida por cientistas no Penn e no The Children’s Hospital of Philadelphia (CHOP) e nos achados do estudo de fase 2 concluído.

Muitos anos de pesquisa laboratorial pavimentaram o caminho para esse estudo clínico. Um investigador líder, Maurizio Pacifici, PhD, diretor de pesquisa ortopédica no CHOP, e seus colaboradores demonstraram pela primeira vez que o palovaroteno produz efeitos biológicos potentes em modelos de camundongo transgênico de FOP humana e inibe a OH pronunciadamente. “Esses resultados ofereceram a base e a justificativa para o teste de palovaroteno na prevenção de OH em pacientes com FOP nesse estudo clínico”, disse Pacifici.

“Gostaríamos de agradecer os pacientes, suas famílias, os investigadores e as equipes de pesquisa”, disse a CEO [*Chief Executive Officer* (diretora executiva)] da Clementia, Clarissa Desjardins. “Desenvolver um possível tratamento para FOP é nossa paixão e nosso objetivo, e continuaremos avançando da forma mais rápida e intensa possível para disponibilizar uma terapia tão necessária para todos os pacientes com FOP.”

Informações adicionais sobre o palovaroteno e o programa clínico da Clementia podem ser encontradas em clementiapharma.com.

Nota do editor: Kaplan declara não haver conflito de interesses e é o investigador principal global do estudo de fase 2 da Clementia.

Sobre a fibrodysplasia ossificante progressiva (FOP)

A FOP é uma miopatia congênita rara e gravemente incapacitante caracterizada pela ossificação heterotópica (OH) do músculo e tecidos moles. A ossificação heterotópica é o osso que se forma fora do esqueleto normal e, na FOP, restringe o movimento progressivamente por meio do bloqueio das articulações, o que resulta em perda cumulativa da função, incapacitação e risco de morte precoce. Virtualmente, todos os recém-nascidos com FOP apresentam uma deformidade característica no dedão do pé, em que ambos os dedões estão encurtados e curvados para dentro. A FOP é causada por uma mutação no gene *ACVR1*, que resulta no aumento da atividade do receptor tipo I de BMP ou no receptor *ALK2* envolvidos na via morfogenética óssea (*bone morphogenetic*, BMP), uma via importante no controle do crescimento e desenvolvimento ósseo. Atualmente, não existem tratamentos aprovados para FOP.

Sobre o palovaroteno

O palovaroteno é um agonista do receptor do ácido retinoico gama (RAR γ) sendo investigado como um tratamento para a FOP. Estudos pré-clínicos em modelos de camundongos demonstraram que o palovaroteno bloqueou a ossificação heterotópica induzida por lesão e espontânea, manteve a mobilidade e restaurou o crescimento esquelético. O palovaroteno recebeu a designação Fast Track da Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (*Food and Drug Administration*, FDA) e designações órfãs para o tratamento de FOP da FDA e da Agência de Medicamentos Europeia (*European Medicines Agency*, EMA).

Sobre a Clementia Pharmaceuticals Inc.

A Clementia é uma empresa biofarmacêutica de estágios clínicos comprometida com a disponibilização de tratamento a pessoas sem tratamento. A empresa está desenvolvendo seu principal candidato palovaroteno, um agonista inovador do RAR γ , para tratar fibrodysplasia ossificante progressiva (FOP) e outras doenças. Para obter informações adicionais, consulte www.clementiapharma.com.

Perguntas frequentes proativas finais, plano de comunicação dos resultados mais importantes de fase 2, a serem publicados em <http://clementiapharma.com/clinical-trials/>.

A Clementia relata os resultados mais importantes de seu estudo clínico de fase 2 referentes ao palovaroteno em fibrodysplasia ossificante progressiva (FOP).

Gostaríamos de agradecer as comunidades de pacientes com FOP e médicos, sem os quais nosso programa de fase 2 não teria sucesso. Os investigadores, suas equipes de pesquisa clínica e os participantes, familiares e cuidadores proporcionaram liderança, apoio, comprometimento e participação durante todo o programa. Incluímos 40 participantes no estudo clínico de fase 2 e aproximadamente 100 no estudo de história natural; ambos os estudos produziram conhecimento útil para o avanço das metas da comunidade envolvida com a FOP para compreender a doença e desenvolver tratamentos.

1. Qual foi o objetivo do estudo clínico de fase 2 da Clementia?

Resposta. O objetivo do programa clínico da FOP é desenvolver evidências que embasem a autorização para comercialização (marketing authorization, MA) do palovaroteno como tratamento para pacientes com FOP. O objetivo de nossa fase 2 foi proporcionar informações para o desenho de um estudo de registro de fase 3, investigando se o palovaroteno evita a ossificação heterotópica (OH) após uma exacerbação, em que dose(s) e com quais efeitos.

2. Quais observações vocês fizeram a partir de seu estudo clínico de fase 2?

Resposta. Observamos diversas tendências positivas, embora nenhuma delas tenha atingido significância estatística nesse estudo.

- Observamos que, no estudo clínico de fase 2 de determinação posológica controlado por placebo com 40 participantes, nenhum participante necessitou de redução da dose devido a questões de tolerabilidade, nem foi descontinuado do estudo.
- Observamos que os participantes que estavam em uso de placebo estavam em risco 2,6 vezes maior de formação de OH do que os em tratamento com 10/5 mg de palovaroteno. Além disso, os que estavam em qualquer um dos regimes com palovaroteno com nova OH formaram menos OH do que os em uso de placebo.
- Observamos reduções relacionadas ao palovaroteno na dor relatada pelos pacientes associada a exacerbações e reduções no tempo para resolução das exacerbações.

3. Quais são os próximos passos para seu programa clínico da FOP?

Resposta.

- Estamos desenhando e planejando a execução de um estudo clínico de fase 3 para registro e um estudo clínico de excisão cirúrgica o mais rápido possível em 2017.
- Continuaremos avançando com a colaboração de todas as partes interessadas, incluindo pacientes, médicos e autoridades regulatórias, em nosso objetivo de disponibilizar uma terapia tão necessária para todos os pacientes com FOP.