

Bästa medlemmar i FOP-gemenskapen,

Jag är mycket glad att kunna informera er om top-line resultaten för vår kliniska fas 2-prövning. Sammantaget har vår studie uppvisat positiva trender i benreduktion och symtomreduktion med användning av palovaroten, även om dessa observationer inte uppnådde statistisk signifikans. I den placebokontrollerade, dosfinnande fas 2-prövningen med 40 patienter:

- Ingen patient krävde en reduktion av dos på grund av tolerabilitetsproblem eller behövde tas ut ur studien.
- De som stod på placebo löpte 2,6 gånger större risk för att bilda HO än de som stod på behandling med palovaroten 10/5 mg. Dessutom bildade de med ny HO som stod på en av de två palovaroten-behandlingarna mindre HO än de som stod på placebo.
- Vi observerade palovaroten-relaterade reduktioner i patientrapporterad smärta förknippad med uppblossningar och reduktioner i tid till försvinnande av uppblossningar.

Tillsammans har vi uppnått det första och troligen svåraste målet i vårt utvecklingsprogram, som är att fastställa hur vi kan mäta palovarotens effekt och hur vi potentiellt kan påvisa palovarotens verkan i en klinisk fas 3-prövning. Vi är mycket angelägna om att gå vidare till detta nästa steg i vårt kliniska utvecklingsprogram för att förhoppningsvis uppnå vårt mål att tillhandahålla en terapi för de som lever med FOP.

Vi planerar att börja den kliniska fas 3-prövningen 2017 och kommer att rekrytera patienter från hela världen. Vi håller nu på att planera och utforma denna kliniska fas 3-prövning samt en kirurgisk excisionsprövning och kommer att träffa tillsynsmyndigheter för att säkerställa att utformningen av dessa prövningar uppfyller deras förväntningar.

I de flesta jurisdiktioner runtom i världen måste en sponsor såsom Clementia genomföra adekvata och välkontrollerade studier som påvisar en statistiskt signifikant inverkan av läkemedlet på hur en patient "mår, fungerar eller överlever". Detta är en hög ribba att klara, även då positiva trender detekteras såsom de gjorde i vår inledande kliniska fas 2-prövning. Men vi är fast beslutna att anta denna utmaning.

Alla vi här på Clementia inspireras varje dag av era berättelser, ert samarbete och er kämpaglöd. Vi tackar alla som deltagit i denna prövning och våra andra kliniska prövningar. Ni har tillhandahållit svar och hopp för hela FOP-gemenskapen i många år framöver. Ni är våra hjältar. Vi vill också tacka alla de hängivna kliniska team runtom i världen som arbetat outtröttligt för att generera dessa resultat.

Låt mig avsluta med dessa ord från en okänd författare: "Vad du än gör, ge inte upp hoppet. Den sköraste tråd tvinnas till en outslitlig livlina. Låt hoppet vara ankaret för möjligheten att detta inte är slutet på din berättelse, att förändring kommer att föra dig till lugnare vatten".

Med vänliga hälsningar,



Clarissa

## **Clementia kungör top-line resultat från fas 2-prövning av palovaroten för behandling av patienter med fibrodysplasia ossificans progressiva**

**MONTREAL, KANADA, 14 oktober 2016** – Clementia Pharmaceuticals Inc. kungjorde idag top-line resultaten från dess kliniska fas 2-prövning som undersöker palovaroten för behandling av fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). FOP är en extremt ovanlig, allvarlig sjukdom där en ackumulering av heterotopisk ossifiering (HO, extraskelletalt ben) i muskler och mjuk vävnad progressivt begränsar rörelse genom att låsa leder, vilket orsakar en kumulativ funktionsförlust, funktionsnedsättning och risk för tidig död. Flera positiva trender detekterades i denna placebokontrollerade prövning med 40 patienter, inklusive palovaroten-relaterade reduktioner i andelen av patienter som utvecklade ny HO, reduktioner i volym av ny HO, reduktioner i patientrapporterad smärta förknippad med uppblossningar och reduktioner i tid till försvinnande av FOP-relaterade uppblossningar, även om ingen av dessa uppnådde statistisk signifikans. Palovaroten var vältolererad, och alla patienter slutförde den 12 veckor långa prövningen och inkluderades in i den öppna förlängningsprövningen.

”Resultaten från denna banbrytande kliniska prövning är positiva och återspeglar de observationer som gjorts i tidigare djurstudier med palovaroten”, sa huvudprövaren, Frederick Kaplan, MD, Isaac & Rose Nassau Professor of Orthopaedic Molecular Medicine och chef för avdelningen för molekylär ortopedisk medicin vid University of Pennsylvanias Perelman School of Medicine. ”Denna studie har förbättrat vår kunskap om FOP avsevärt och utgör ett betydande steg framåt för hela FOP-gemenskapen”.

Den 12 veckor långa fas 2-prövningen randomiserade patienter i tre dosgrupper: 10 mg palovaroten i 2 veckor följt av 5 mg i 4 veckor (10/5), 5 mg i 2 veckor följt av 2,5 mg i 4 veckor (5/2,5), eller placebo. Behandling initierades inom 7 dagar efter början på ett uppblossande, med utvärderingar utförda vid baslinje, vid behandlingens avslutande (6 veckor) och efter en 6 veckor lång observationsperiod (12 veckor). Patienter som stod på placebo löpte 2,6 gånger större risk för bildande av HO än de som stod på behandling med palovaroten 10/5 mg, medan de med ny HO som stod på en av palovaroten-behandlingarna bildade mindre HO än de som stod på placebo. Patienter på 10/5-regimen rapporterade en större förbättring av smärta förknippad med uppblossningar och en reduktion i varaktigheten av övergripande uppblossningssymtom. Även om en dosrelaterad ökning av mukokutana biverkningar observerade var det ingen patient som krävde en reduktion av dos på grund av tolerabilitetsproblem eller som tvingades avbryta prövningen.

Vi hoppas kunna publicera fullständiga resultat av fas 2-prövningen nästa år. Clementia fortsätter att samla in viktiga data i fas 2-förlängningsprövningen och i den pågående observationella naturhistoria-studien. Data från dessa studier ligger till grund för utformningen av en fas 3-registreringsstudie, med planerad start under 2017. ”Att patienter kunde tolerera palovaroten utan avbrott av säkerhetsskäl vid en 10 mg-dos uppmuntrade oss att implementera en högre dos i den öppna fas 2-förlängningen och att utöka antalet dagar med doser”, sa Donna Grogan, MD, CMO för Clementia.

Förlängningsprövningen har också introducerat en kronisk daglig dos baserat på ny forskning utförd av forskare vid Penn-universitetet och The Children's Hospital of Philadelphia (CHOP) och fynden från den slutförda fas 2-prövningen.

Många år av laboratorieforskning lade grunden för denna kliniska prövning. En ledande prövare, Maurizio Pacifici, PhD, chef för ortopedisk forskning vid CHOP, och hans kollegor, var först med att visa att palovaroten producerar kraftfulla biologiska effekter i transgeniska musmodeller av FOP och hämmar HO markant. "De resultaten har tillhandahållit grunden för och anledningen till att testa palovaroten för att förhindra HO i FOP-patienter i denna prövning", sa Pacifici.

"Vi skulle vilja tacka patienterna, deras familjer, prövarna och deras forskarteam", sa Clementias koncernchef Clarissa Desjardins. "Att utveckla en potentiell behandling för FOP är vår passion och vårt mål, och vi fortsätter att arbeta vidare så snabbt och rigoröst som möjligt för att leverera en nödvändig potentiell terapi för alla FOP-patienter".

Ytterligare information om palovaroten och Clementias kliniska program återfinns på [clementiapharma.com](http://clementiapharma.com).

**Redaktörens anmärkning:** Kaplan deklarerar inga yppanden och är den globala huvudprövaren för Clementias fas 2-studie.

### **Om fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)**

FOP är en ovanlig, kraftigt funktionsnedsättande kongenital myopati som kännetecknas av heterotopisk ossifiering (HO) av muskler och mjuk vävnad. Heterotopisk ossifiering är ben som bildas utanför det normala skelettet och, i FOP, begränsar rörelse progressivt genom att låsa leder, vilket orsakar en kumulativ funktionsförlust, funktionsnedsättning och risk för tidig död. I princip alla nyfödda barn med FOP har en karaktäristisk tåmissbildning där bägge stortår är förkortade och böjda inåt. FOP orsakas av en mutation i ACVR-genen, vilket leder till ökad aktivitet av BMP typ 1-receptor eller ALK2-receptor involverad i den benmorfogenetiska (BMP) banan, en viktig bana som kontrollerar benväxt och utveckling. Det finns för närvarande inga godkända behandlingar för FOP.

### **Om palovaroten**

Palovaroten är en agonist till retinsyrareceptor-gamma (RAR $\gamma$ ) som undersöks som behandling för FOP. Prekliniska studier i musmodeller av FOP visade att palovaroten blockerade både skadeinducerad och spontan heterotopisk ossifiering, upprätthöll mobilitet och återställde skelettillväxt. Palovaroten erhåll snabbspårstatus från amerikanska Food and Drug Administration (FDA) och orphan-status för behandlingen av FOP från både FDA och Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA).

## **Om Clementia Pharmaceuticals Inc.**

Clementia är ett biofarmaceutiskt företag för det kliniska stadiet som levererar behandlingar till människor som för närvarande inte har någon behandling. Företaget utvecklar dess ledande kandidat palovaroten, en ny agonist till RAR $\gamma$ , för att behandla fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) och andra sjukdomar. För mer information, besök [www.clementiapharma.com](http://www.clementiapharma.com).

**SLUTGILTIG Proaktiva vanliga frågor, kommunikationsplan för fas 2 top-line resultat, ska läggas upp på <http://clementiapharma.com/clinical-trials/>.**

Clementia rapporterar top-line resultaten för dess kliniska fas 2-prövning för palovaroten i fibrodysplasia ossificans progressiva.

Vi vill tacka FOP-patienterna och deras vårdleverantörer, som varit oumbärliga för vårt fas 2-program. Prövarna, deras kliniska forskarteam, och patienterna, familjerna och vårdgivarna tillhandahöll stöd, engagemang och deltagande under hela programmet. Vi inkluderade 40 patienter i fas 2-prövningen och cirka 100 patienter i naturhistoria-studien och bägge prövningar har producerat lärdomar som för FOP-gemenskapen närmare målet att förstå sjukdomen och utveckla behandlingar.

1. Vad var syftet med Clementias fas 2-prövning?

**Svar.** Syftet med det kliniska FOP-programmet är att utveckla evidens som stöder godkännande för marknadsföring av palovaroten som en behandling för FOP-patienter. Syftet med vår fas 2 var att befrämja utformningen av en fas 3-registreringsstudie genom att undersöka huruvida palovaroten förhindrar heterotopisk ossifiering (HO) efter ett uppblossande, vid vilken/vilka dos(-er) och med vilka biverkningar.

2. Vilka observationer gjorde ni under er fas 2-prövning?

**Svar.** Vi observerade flera positiva trender, även om ingen av dessa uppnådde statistisk signifikans i denna studie.

- I den placebokontrollerade, dosfinnande fas 2-prövningen med 40 patienter observerade vi att ingen patient krävde en reduktion av dos på grund av tolerabilitetsproblem eller behövde tas ut ur studien.
- Vi observerade att de som stod på placebo löpte 2,6 gånger större risk för att bilda HO än de som stod på behandling med palovaroten 10/5 mg. Dessutom bildade de med ny HO som stod på en av de två palovaroten-behandlingarna mindre HO än de som stod på placebo.
- Vi observerade palovaroten-relaterade reduktioner i patientrapporterad smärta förknippad med uppblossningar och reduktioner i tid till försvinnande av uppblossningar.

3. Vilka är de nästa stegen för ert kliniska FOP-program?

**Svar.**

- Vi utformar och planerar att implementera en fas 3-registreringsprövning och en kirurgisk excisionsprövning så snart som möjligt under 2017.
- Vi fortsätter att jobba vidare med samarbetet med alla intressenter, inklusive patienter, läkare och tillsynsmyndigheter, för att nå vårt mål att leverera en potentiell terapi för alla FOP-patienter.