

Teil A einer Open-Label-Phase-2-Verlängerungsstudie zu Palovaroten für die Behandlung von Patienten mit Fibrodysplasia Ossificans Progressiva ergibt weitere positive Tendenzen

MONTREAL, KANADA, 24. März 2017 – Clementia Pharmaceuticals Inc. hat heute die vorläufigen Ergebnisse von Teil A einer Open-Label-Phase-2-Verlängerungsstudie zu Palovaroten für die Behandlung von Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) bekannt gegeben. Alle 40 Patienten, die an der doppelblinden und placebokontrollierten Phase-2-Studie teilgenommen hatten, entschieden sich für eine Teilnahme an Teil A der Verlängerungsstudie, wo die Patienten im Fall weiterer Schübe episodische Behandlungen mit Palovaroten erhielten. Die vorläufigen Daten stützen die Ergebnisse aus der doppelblinden Phase-2-Studie: Eine Kombination der Daten aus beiden Studien ergibt, dass sich mit Palovaroten im Vergleich zum Placebo ca. 50 % weniger neue heterotope Ossifikationen (HO) bildeten, wobei besonders wichtig ist, dass das Volumen der neuen HO bei mit Palovaroten behandelten Patienten im Vergleich zu den Placebo-Patienten 70 % geringer war. Palovaroten erwies sich als gut verträglich, und bei keinem Patienten musste eine Dosisdeeskalation oder ein Abbruch der Studie angeordnet werden. 49 Patienten wurden bereits in den Teil B der Verlängerungsstudie aufgenommen, bei dem es um die Beurteilung eines Behandlungsschemas mit chronischer Gabe von Palovaroten geht.

„Unsere Sorge um die von FOP Betroffenen treibt unser Forschungsinteresse an“, sagte der leitende Prüfarzt, Dr. med. Frederick Kaplan, Isaac & Rose Nassau Professor für Orthopädische Molekularmedizin und Leiter der Abteilung für Molekular-Orthopädische Medizin an der Perelman School of Medicine der Universität Pennsylvania. „Die Fortschritte in diesen Studien sind ermutigend, und wir freuen uns auf die bevorstehende Pivotstudie der Phase 3.“ Dr. Kaplan ist der leitende Prüfarzt für Phase-2-Studien von Clementia weltweit.

FOP ist eine seltene genetische Erkrankung, die sich durch fortschreitende heterotope Ossifikation (HO) auszeichnet, sodass sich im Binde- und Stützgewebe des Körpers immer mehr Knochen bilden, welche die Beweglichkeit zunehmend einschränken und zu Funktionsverlust, körperlichen Behinderungen und dem Risiko eines frühzeitigen Todes führen. RAR γ -selektive Agonisten wie Palovaroten unterdrücken die HO, indem sie inflammatorische Elemente upstream beeinflussen, Effektoren des mutierten ACVR1-Gens downstream hemmen (namentlich die SMADs 1, 5 und 8) und prächondrogene mesenchymale Stammzellen nicht für eine Verknöcherung des Weichgewebes prädisponieren. Die Begründung für die Untersuchung von Palovaroten gegen FOP beruht auf einer Publikation von 2011 in „Nature Medicine“, die nachwies, dass RAR γ -Agonisten wie Palovaroten auf wirksame Weise die Chondrogenese und auch die HO hemmen¹. Umfassende Untersuchungen an präklinischen transgenen Mausmodellen haben gezeigt, dass Palovaroten sowohl die verletzungsinduzierte als auch die spontane HO blockiert und so die Mobilität aufrechterhält und das Skelettwachstum wiederherstellt².

¹ Shimono K, Tung W-E, Macolino C, et al. Potent inhibition of heterotopic ossification by nuclear retinoic acid receptor-gamma agonists. *Nat Med.* 2011;17(4):454-460. doi:10.1038/nm.2334.

² Chakkalakal SA, Uchibe K, Convente MR, et al. Palovarotene inhibits heterotopic ossification and maintains limb mobility and growth in mice with the human ACVR1R206H fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) mutation. *J Bone Miner Res.* February 2016:n/a - n/a. doi:10.1002/jbmr.2820.

Das Phase-2-Programm wurde konzipiert, um die biologischen Wirkungen von Palovaroten von den Labortieren in der Klinik auf die von FOP betroffenen Personen zu übertragen. Clementia hat bisher vier unterschiedliche Dosierungsregime untersucht und die HO auf unterschiedliche Arten und unter verschiedenen Bedingungen gemessen. Die bis heute erfassten Daten tragen zu den bahnbrechenden Erfahrungen von Clementia in der klinischen Erforschung von FOP und zu den gesammelten Erkenntnissen für das Design der bevorstehenden Phase-3-Pivotstudie bei. „Wir hatten aggressive Zielsetzungen“, sagte Jeff Packman, Chief Development Officer bei Clementia, „und ein anpassbares Design in Phase 2 ermöglichte uns, diese durch die Untersuchung mehrerer Dosierungsregime zu verfolgen und verschiedene Beurteilungen vorzunehmen, die unserer bevorstehenden Pivotstudie zugrunde liegen.“ In der 12-wöchigen Phase-2-Studie wurden die Teilnehmer in drei Dosisgruppen randomisiert: 10 mg Palovaroten für 2 Wochen und danach 5 mg für 4 Wochen (10/5), 5 mg für 2 Wochen und danach 2,5 mg für 4 Wochen (5/2,5) oder ein Placebo. Die Behandlung wurde innerhalb von 7 Tagen nach dem Beginn eines Schubs eingeleitet, und Beurteilungen fanden zur Baseline, am Behandlungsende (6 Wochen) und nach einer 6-wöchigen Beobachtungsphase (12 Wochen) statt. Die Verlängerungsstudie setzt sich aus Teil A und Teil B zusammen, damit die Dosisfindung weitergeführt werden kann: In Teil A wurde das Behandlungsschema 10/5 bei weiteren Schüben untersucht, und in Teil B wird eine chronische Dosis von täglich 5 mg Palovaroten mit einer bei Beginn eines Schubs auf 20 mg während 28 Tagen und danach 10 mg während 56 Tagen gesteigerten Dosis unter skelettreif ausgewachsenen Teilnehmern untersucht, während noch nicht skelettreif ausgewachsene Teilnehmer nur das Dosierungsregime für einen Schub erhalten.

„Wir befinden uns an einem Wendepunkt in der Geschichte von FOP. Zum ersten Mal wird ein Medikament in Phase 3 untersucht, das über das Potenzial verfügt, den Verlauf dieser Erkrankung zu verändern. Wenn die Wirksamkeitssignale, die wir in unseren klinischen Phase-2-Studien beobachtet haben, in Phase 3 aufrechterhalten werden können, glauben wir, dass dieses Medikament das erste zugelassene Behandlungsmittel gegen FOP werden kann. Dank den gemeinsamen Anstrengungen der FOP-Gemeinschaft sind wir unserer Zielsetzung, Palovaroten für alle von FOP Betroffenen verfügbar zu machen, einen Schritt nähergekommen“, sagte Clementia-CEO Clarissa Desjardins.

Weitere Informationen zu Palovaroten und zum klinischen Programm von Clementia finden sich unter clementiapharma.com.

Anmerkung des Herausgebers: Frederick Kaplan erklärt, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Über Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP)

FOP ist eine seltene angeborene Myopathie, die von heterotopen Ossifikationen (HO) von Muskeln und Weichteilgewebe gekennzeichnet ist und schwere Behinderungen verursacht. Heterotope Ossifikationen sind Knochen, die sich außerhalb des normalen Skeletts bilden und im Fall von FOP zunehmend die Bewegungsfreiheit einschränken, indem sie Gelenkversteifungen verursachen. Dies führt zu Funktionsverlust, körperlichen Behinderungen und dem Risiko eines frühzeitigen Todes. Nahezu alle

Neugeborenen mit FOP weisen eine charakteristische Zehenfehlbildung auf, bei der die Großzehen verkürzt und nach innen gerichtet sind. FOP wird durch eine Mutation im ACVR1-Gen verursacht, die zu einer erhöhten Aktivität des BMP-Typ I-Rezeptors oder ALK2-Rezeptors führt, der am knochenmorphogenetischen Signalweg (BMP-Signalweg, von engl. „bone morphogenetic pathway“) beteiligt ist, der Knochenwachstum und -entwicklung kontrolliert. Es gibt derzeit keine zugelassenen Behandlungsmittel gegen FOP.

Über Palovaroten

Palovaroten ist ein Retinsäurerezeptor-Gamma-Agonist (RAR γ), der zurzeit als mögliche Behandlung von FOP untersucht wird. Präklinische Studien an Mausmodellen mit FOP haben gezeigt, dass Palovaroten sowohl die verletzungsinduzierte als auch die spontane heterotope Ossifikation blockiert und so die Mobilität aufrechterhält und das Skelettwachstum wiederherstellt. Palovaroten hat von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) den Fast-Track-Status und sowohl von der FDA als auch von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) den Orphan-Drug-Status zur Behandlung von FOP erhalten.

Über Clementia Pharmaceuticals Inc.

Clementia ist ein biopharmazeutisches Unternehmen der klinischen Stufe, das sich zum Ziel gesetzt hat, Behandlungsmittel für Menschen zur Verfügung zu stellen, für die es keine gibt. Das wichtigste in der Entwicklung befindliche Produkt des Unternehmens ist Palovaroten, ein neuartiger RAR γ -Agonist zur Behandlung von Fibrodysplasia Ossificans Progressiva (FOP) und anderen Erkrankungen. Weitere Informationen erhalten Sie unter www.clementiapharma.com.

Kontaktperson für Medien:

Eric Grinstead

Clementia Pharmaceuticals Inc.

+1 (857) 226-5584