

La parte A dello studio di estensione in aperto di fase II di palovarotene per il trattamento di pazienti affetti da fibrodiplosia ossificante progressiva continua a dare tendenze positive

MONTREAL, CANADA, 24 marzo 2017 – Clementia Pharmaceuticals Inc. oggi ha annunciato i risultati preliminari della parte A dello studio di estensione in aperto (Open Label Extension, OLE) di fase II per il trattamento della fibrodiplosia ossificante progressiva (fibrodiplosia ossificans progressiva, FOP). Tutti i 40 soggetti che si sono arruolati nello studio in doppio cieco controllato verso placebo di fase 2 eletto a partecipare alla parte A dell'OLE in cui i soggetti hanno ricevuto trattamento episodico con palovarotene nel caso di eventuali riacutizzazioni aggiuntive. I dati preliminari supportano i risultati ottenuti nello studio in doppio cieco di fase II: quando si combinano dati da questi due studi, emerge che il palovarotene ha prodotto una riduzione di circa il 50% dell'insorgenza di una nuova ossificazione eterotopica (OE) rispetto al placebo; inoltre il volume della nuova OE è diminuito del 70% per i soggetti trattati con palovarotene rispetto ai soggetti trattati con placebo. Il palovarotene era ben tollerato e non è stata necessaria una riduzione della dose o l'interruzione dello studio da parte di alcun paziente. Attualmente sono arruolati quarantanove soggetti nella parte B dell'OLE, che sta esaminando un regime cronico di dosaggio con palovarotene.

“La nostra motivazione principale per la ricerca è il nostro interesse per la comunità FOP”, ha dichiarato lo sperimentatore principale, Frederick Kaplan, MD, Professore di Medicina ortopedica molecolare e Responsabile della Divisione di Medicina ortopedica molecolare alla Perelman School of Medicine dell'Università della Pennsylvania, “I progressi fatti in questi studi sono di grande incoraggiamento per noi, e siamo ansiosi di passare all'imminente sperimentazione centrale di Fase III.” Il Dott. Kaplan è lo sperimentatore principale a livello globale per lo studio di Fase 2 di Clementia.

La FOP è una rara condizione genetica caratterizzata dall'ossificazione eterotopica progressiva (OE) che si accumula in segmenti, fogli e nastri ossei in tutto il corpo e nelle articolazioni, ostacolando costantemente il movimento e portando ad una perdita di funzionalità, invalidità e rischio di decesso precoce. Gli agonisti selettivi di RAR γ come palovarotene sopprimono l'OE andando a colpire elementi infiammatori a monte, inibendo effettrici a valle del gene ACVR1 mutato (in particolare Smads 1, 5 e 8), e ridirigendo cellule staminali mesenchimali precondrogeniche verso un destino di tessuti molli. La motivazione per testare il palovarotene nella FOP è basata su una pubblicazione di Nature Medicine del 2011 in cui si dimostrava che gli agonisti di RAR γ , incluso il palovarotene, inibiscono potentemente la condrogenesi e, in definitiva, l'OE¹. Test approfonditi su modelli preclinici di topo transgenico hanno dimostrato che palovarotene bloccava l'ossificazione eterotopica sia spontanea sia indotta da lesioni, preservava la motilità e ripristinava la crescita scheletrica².

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 fibrodiplosia ossificans progressiva (FOP) mutation. *J Bone Miner Res.* February 2016:n/a - n/a. doi:10.1002/jbmr.2820.

Il programma della Fase 2 era disegnato per trasferire gli effetti biologici di palovarotene dagli animali da laboratorio a soggetti affetti da FOP in clinica. Clementia pertanto ha valutato quattro diversi regimi di dosaggio e misurato l'OE mediante numerose tecniche, e in condizioni diverse. I dati raccolti fino ad oggi contribuiscono all'esperienza pioniera di Clementia negli studi di ricerca clinica sulla FOP, e apportano approfondimenti che saranno utili per il disegno della sperimentazione centrale di Fase 3. "I nostri obiettivi erano energici," ha detto Jeff Packman, Chief Development Officer di Clementia, "e un disegno flessibile della Fase 2 ci ha permesso di affrontarli esaminando vari regimi di dosaggio e diverse valutazioni allo scopo di raccogliere informazioni per l'imminente sperimentazione centrale". I soggetti della sperimentazione di Fase 2 della durata di 12 settimane sono stati randomizzati a tre gruppi di dose: 10 mg di palovarotene per 2 settimane seguiti da 5 mg per 4 settimane (10/5), 5 mg per 2 settimane seguiti da 2,5 mg per 4 settimane (5/2,5) oppure placebo. Il trattamento è stato avviato entro 7 giorni dall'esordio di una riacutizzazione, con valutazioni eseguite al basale, a fine trattamento (6 settimane) e dopo un periodo di osservazione di 6 settimane (12 settimane). Lo studio di estensione in aperto si compone delle parti A e B, permettendo così al dose ranging di continuare: La Parte A valutava il regime di 10/5 nelle riacutizzazioni aggiuntive, e la Parte B sta valutando una dose giornaliera cronica di palovarotene di 5 mg con dose aumentata a 20 mg per 28 giorni seguita da 10 mg per 56 giorni all'esordio di una riacutizzazione in soggetti con scheletro maturo, mentre i soggetti con scheletro immaturo ricevono solo il regime di dosaggio delle riacutizzazioni.

"È un punto di svolta nella storia della comunità FOP. Per la prima volta un farmaco che ha il potenziale di cambiare il corso di questa malattia sta iniziando la Fase III. Se i segnali di efficacia che abbiamo osservato nelle nostre sperimentazioni cliniche di Fase II vengono mantenute nella Fase III, questo farmaco potrebbe essere il primo trattamento approvato per la FOP. Grazie agli sforzi congiunti della comunità FOP, siamo più vicini all'obiettivo della nostra missione, rendere il palovarotene disponibile per tutte le persone affette da FOP" ha dichiarato il CEO di Clementia, Clarissa Desjardins.

Ulteriori informazioni su palovarotene e sul programma clinico di Clementia sono disponibili sul sito clementiapharma.com.

Nota dell'editore: Frederick Kaplan non rilascia alcuna informativa.

Informazioni sulla fibrodisplasia ossificante progressiva (FOP)

La FOP è una rara miopatia congenita gravemente invalidante caratterizzata da ossificazione eterotopica (OE) dei muscoli e dei tessuti molli. L'OE è una formazione ossea esterna al normale apparato scheletrico e, nella FOP, limita progressivamente il movimento bloccando le articolazioni, con conseguente perdita complessiva di funzionalità, invalidità e rischio di decesso precoce. Quasi tutti i neonati affetti da FOP presentano una caratteristica malformazione alle dita dei piedi nella quale entrambi gli alluci risultano accorciati e piegati verso l'interno. La FOP è causata da una mutazione nel gene che codifica per il recettore I dell'attivina A (ACVR1) che determina un aumento dell'attività del recettore di tipo I della proteina morfogenetica ossea (bone morphogenetic, BMP) o del recettore della chinasi 2 attivina-simile (ALK2) coinvolti nella via della morfogenesi ossea (BMP), un'importante via che controlla la crescita e lo sviluppo delle ossa. Attualmente non vi sono trattamenti approvati per la FOP.

Informazioni su palovarotene

Palovarotene è un agonista del recettore gamma dell'acido retinoico (RAR γ) in fase di studio come trattamento per la FOP. Studi preclinici in modelli murini di FOP hanno dimostrato che palovarotene bloccava l'ossificazione eterotopica sia spontanea sia indotta da lesioni, preservava la motilità e ripristinava la crescita scheletrica.

Palovarotene ha ricevuto la designazione Fast Track da parte della Food and Drug Administration (FDA) statunitense e le designazioni orfane per il trattamento della FOP sia dalla FDA sia dall'Agenzia Europea per i medicinali (European Medicines Agency, EMA).

Informazioni su Clementia Pharmaceuticals Inc.

Clementia è un'azienda biofarmaceutica impegnata nella fase clinica dello sviluppo di trattamenti destinati a persone che non dispongono di alcuna terapia. L'azienda sta sviluppando il suo principale candidato palovarotene, un nuovo agonista del RAR γ , per il trattamento della fibrodisplasia ossificante progressiva (FOP) e di altre malattie. Per ulteriori informazioni, visitare il sito Web www.clementiapharma.com.

Contatto per i media:

Eric Grinstead

Clementia Pharmaceuticals Inc.

+1 (857) 226-5584