

## Fase 2 deel A openlabel-uitbreidingsonderzoek naar palovaroteen voor de behandeling van patiënten met fibrodysplasia ossificans progressiva blijft positieve trends vertonen

**MONTREAL, CANADA, 24 maart 2017** – Clementia Pharmaceuticals Inc. kondigde vandaag de voorlopige resultaten aan van haar fase 2 deel A openlabel-uitbreidingsonderzoek (Open Label Extension, OLE) naar palovaroteen voor de behandeling van fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). Alle 40 proefpersonen die bij het dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 2-onderzoek waren ingeschreven kozen ervoor om deel te nemen aan het OLE deel A waarin proefpersonen episodisch werden behandeld met palovaroteen in geval van eventuele aanvullende opflakkingen. Voorlopige gegevens ondersteunen de resultaten die werden verkregen in het dubbelblinde fase 2-onderzoek: wanneer de gegevens in deze twee onderzoeken worden gecombineerd, resulteerde palovaroteen in een vermindering van ongeveer 50% in het optreden van nieuwe heterotopie ossificatie (HO) vergeleken met placebo; en belangrijker nog, de omvang van de nieuwe HO nam af met 70% bij met palovaroteen-behandelde proefpersonen vergeleken met placebo proefpersonen. Palovaroteen werd goed verdragen en geen enkele patiënt had een verlaging van de dosis nodig of moest uit het onderzoek worden verwijderd. Er zijn nu negenenvertig proefpersonen ingeschreven in het OLE deel B, dat een chronisch dosisregime met palovaroteen beoordeelt.

“Onze bezorgdheid voor de FOP-gemeenschap drijft onze interesse in onderzoek”, aldus hoofdonderzoeker Frederick Kaplan, MD, de Isaac & Rose Nassau Professor in Orthopaedic Molecular Medicine en Chief of the Division of Molecular Orthopaedic Medicine in de Perelman School of Medicine aan de University of Pennsylvania, “We zijn bemoedigd door de voortgang van deze studies en kijken uit naar het fase 3 cruciale onderzoek.” Kaplan is de wereldwijde hoofdonderzoeker voor de fase 2-onderzoeken van Clementia.

FOP is een zeldzame genetische aandoening die wordt gekenmerkt door progressieve heterotopie ossificatie (HO) die zich accumuleert in segmenten, platen en banden van het bot in het hele lichaam en de gewrichten, die gestaag de beweging belemmeren, wat leidt tot functieverlies, lichamelijke invaliditeit en risico op vroegtijdig overlijden. RAR $\gamma$ -selectieve agonisten zoals palovaroteen onderdrukken HO door inflammatoire elementen stroomopwaarts te beïnvloeden, door stroomafwaartse effectoren van het gemuteerde ACVR1-gen te remmen (namelijk Smads 1, 5 en 8), en door het heroriënteren van prechondrogene mesenchymale stamcellen naar niet-osteoïd zacht weefsel. De rationale voor het testen van palovaroteen bij FOP was gebaseerd op de publicatie in 2011 in *Nature Medicine* die aantoonde dat RAR $\gamma$ -agonisten, zoals palovaroteen, chondrogenese en uiteindelijk HO sterk remmen<sup>1</sup>. Uitgebreide preklinische onderzoeken in transgene muismodellen toonden aan dat palovaroteen zowel letselgeïnduceerde als spontane HO blokkeerde, mobiliteit behield en skeletgroei herstelde<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

Het fase 2-programma werd opgezet om de biologische werking van palovaroteen bij dieren in het laboratorium te vertalen naar mensen in de kliniek die door FOP zijn getroffen. Clementia heeft tot nu toe vier verschillende doseringsregimes beoordeeld en HO gemeten op een aantal verschillende manieren en onder verschillende omstandigheden. De tot nu toe verzamelde gegevens zijn een toevoeging aan de baanbrekende ervaring van Clementia in klinisch onderzoek van FOP en aan de verzamelde inzichten voor de opzet van het aanstaande fase 3 cruciale onderzoek. “Wij hadden agressieve doelstellingen”, aldus Jeff Packman, Chief Development Officer bij Clementia, “en een adaptieve fase 2-opzet stelt ons in staat om deze te benaderen door het beoordelen van meerdere doseringsregimes en diverse beoordelingen ten behoeve van het informeren van ons komende cruciale onderzoek.” In het 12 weken durende fase 2-onderzoek werden proefpersonen in drie dosisgroepen gerandomiseerd: 2 weken lang 10 mg palovaroteen gevolgd door 4 weken lang 5 mg (10/5), 2 weken lang 5 mg gevolgd door 4 weken lang 2,5 mg (5/2,5) of placebo. De behandeling werd binnen 7 dagen na het ontstaan van een opflakking gestart, met beoordelingen aan de uitgangswaarde, aan het eind van de behandeling (6 weken) en na een 6 weken durende observatieperiode (12 weken). Het OLE bestaat uit deel A en B, waardoor verschillende doseringen kunnen worden onderzocht: Deel A beoordeelde het 10/5-regime bij aanvullende opflakkingen, en deel B beoordeelt een chronische dagelijkse palovaroteen-dosis van 5 mg met toenemende dosis tot 20 mg gedurende 28 dagen, gevolgd door 10 mg gedurende 56 dagen aan het begin van een opflakking bij skeletaal volwassen proefpersonen, en waarbij skeletaal onvolwassen proefpersonen alleen het doseringsregime bij de opflakking krijgen.

“Wij bevinden ons op een keerpunt in de geschiedenis van de FOP-gemeenschap. Voor het eerst begint een geneesmiddel een fase 3 met de mogelijkheid om het traject van de ziekte te veranderen. Als de werkzaamheidssignalen die wij hebben geobserveerd in onze fase 2 klinisch onderzoeken behouden blijven in fase 3, dan geloven wij dat dit geneesmiddel de eerste goedgekeurde behandeling voor FOP zou kunnen zijn. Dankzij de gezamenlijke inspanningen van de FOP-gemeenschap, zijn wij één stap dichterbij onze missie om palovaroteen beschikbaar te maken voor iedereen die door FOP is getroffen”, aldus de CEO van Clementia, Clarissa Desjardins.

Aanvullende informatie over palovaroteen en het klinische programma van Clementia is te vinden op [clementiapharma.com](http://clementiapharma.com).

**Opmerking van de redactie:** Frederick Kaplan verklaart geen onthullingen.

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

FOP is een zeldzame, ernstig invaliderende congenitale myopathie, gekenmerkt door heterotopie ossificatie (HO) van spier- en zacht weefsel. Heterotopie ossificatie is bot dat zich buiten het normale skelet vormt en bij FOP de beweging van gewrichten progressief beperkt door ze op slot te zetten, wat leidt tot cumulatief functieverlies, invaliditeit en risico op vroegtijdig overlijden. Vrijwel alle zuigelingen met FOP hebben een kenmerkende teenvervorming, waarbij de beide grote tenen korter en naar binnen gebogen zijn. FOP wordt veroorzaakt door een mutatie in het ACVR1-gen, wat leidt tot toenemende activiteit van de BMP Type I-receptor of de ALK2-receptor met betrokkenheid in het signaalpad voor morfogenetisch botproteïne (bone morphogenetic

pathway, BMP), een doorslaggevend signaalpad dat botgroei en -ontwikkeling controleert. Er zijn op dit moment geen goedgekeurde behandelingen voor FOP.

### **Over palovaroteen**

Palovaroteen is een retinoïnezuurreceptor gamma-antagonist (retinoic acid receptor gamma, RAR $\gamma$ ) die wordt onderzocht als behandeling voor FOP. Preklinische onderzoeken in muismodellen met FOP toonden aan dat palovaroteen zowel letselgeïnduceerde als spontane heterotopie ossificatie blokkeerde, mobiliteit behield en skeletgroei herstelde. Palovaroteen ontving Fast Track-toewijzing van de Amerikaanse Food And Drug Administration (FDA) en de toewijzing als weesgeneesmiddel voor de behandeling van FOP van zowel de FDA als het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency, EMA).

### **Over Clementia Pharmaceuticals Inc.**

Clementia is een klinisch-biofarmaceutisch onderzoeksbedrijf dat toegewijd is aan het leveren van behandelingen aan mensen die er geen hebben. Het bedrijf ontwikkelt zijn vooraanstaande kandidaat palovaroteen, een nieuwe RAR $\gamma$ -antagonist, voor de behandeling van fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) en andere ziektes. Voor meer informatie kunt u terecht op [www.clementiapharma.com](http://www.clementiapharma.com).

Perscontact:

Eric Grinstead

Clementia Pharmaceuticals Inc.

+1 (857) 226-5584