

## Estudo clínico de fase 2, parte A, de extensão, aberto do palovarotene para o tratamento de pacientes com fibrodysplasia ossificante progressiva com tendência positiva contínua

**MONTREAL, CANADÁ, 24 de março de 2017** - A Clementia Pharmaceuticals Inc. anunciou hoje os resultados preliminares de seu estudo clínico de fase 2, parte A, de extensão, aberto (OLE) do palovarotene para o tratamento de fibrodysplasia ossificante progressiva (FOP). Todos os 40 sujeitos que foram incluídos no estudo de fase 2 duplo-cego, controlado por placebo elegeram participar no OLE parte A no qual os participantes receberam o tratamento com palovarotene episódico no caso de qualquer exacerbação adicional. Dados preliminares apoiam os resultados obtidos no estudo de fase 2 duplo-cego: quando os dados foram combinados entre esses dois estudos, o palovarotene resultou em uma redução de aproximadamente 50% na ocorrência de nova ossificação heterotópica (OH) se comparado ao placebo; e é importante notar que o volume de nova OH diminuiu em 70% para os participantes tratados com palovarotene se comparado aos participantes tratados com placebo. Palovarotene foi bem tolerado sem que participantes precisassem de escalonamento posológico ou descontinuação do estudo. Quarenta e nove participantes estão agora incluídos no OLE parte B que avalia um regime de dose crônico do palovarotene.

“Nossa preocupação pela comunidade FOP orienta nosso interesse pela pesquisa”, disse o investigador principal, Dr. Frederick Kaplan, Professor de Medicina ortopédica molecular do Isaac & Rose Nassau, e chefe da divisão de medicina ortopédica molecular da Perelman School of Medicine na University of Pennsylvania, “estamos animados pela evolução desses estudos e esperamos os resultados do estudo piloto de fase 3”. Dr. Kaplan é o investigador principal global dos estudos de fase 2 da Clementia.

A FOP é uma doença genética rara caracterizada pela ossificação heterotópica (OH) progressiva, na qual se acumulam ossos nos músculos, tendões e ligamentos no corpo e nas articulações, obstruindo de maneira constante os movimentos e levando à perda de função, incapacitação e risco de morte precoce. Agonistas seletivos do RAR $\gamma$  como o palovarotene suprimem a OH afetando os elementos inflamatórios *upstream*, inibindo os efectores *downstream* do gene ACVR1 mutado (denominados Smads 1, 5 e 8), e redirecionando as células-tronco mesenquimais pré-condrogênicas em um tecido mole não ósseo. A justificativa para testar o palovarotene na FOP foi baseada em uma publicação de 2011 do Nature Medicine que demonstrou que os agonistas RAR $\gamma$  incluindo o palovarotene inibem potencialmente a condrogênese, assim como inibem a OH<sup>1</sup>. Testes extensivos em modelos pré-clínicos de camundongos transgênicos demonstraram que o palovaroteno bloqueou a OH induzida por lesão e espontânea, manteve a mobilidade e restaurou o crescimento esquelético<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.

O programa de fase 2 foi desenhado para transferir os efeitos biológicos do palovarotene de animais em laboratório para os indivíduos afetados na clínica por FOP. A Clementia avaliou, assim, quatro diferentes regimes de dosagem e mediu a OH de várias formas diferentes e em diferentes condições. Os dados coletados até o momento se somam à experiência pioneira da Clementia na pesquisa clínica da FOP, e acrescenta conhecimentos para o desenho do estudo piloto iminente de fase 3. "Temos objetivos ousados", disse Jeff Packman, diretor de desenvolvimento da Clementia, "e um desenho adaptado de fase 2 nos permitiu acomodá-los avaliando múltiplos regimes de dosagens e várias avaliações com o fim de informar nosso próximo estudo piloto." Esse estudo clínico de fase 2, de 12 semanas randomizou participantes para três grupos de dose: 10 mg de palovaroteno por 2 semanas seguido por 5 mg por 4 semanas (10/5), 5 mg por 2 semanas seguido por 2,5 mg por 4 semanas (5/2,5), ou placebo. O tratamento foi iniciado em 7 dias após o início de uma exacerbação com avaliações realizadas no período basal, no fim do tratamento (6 semanas), e após um período de observação de 6 semanas (12 semanas). O OLE é composto pelas partes A e B que permitem a variação de dosagem para continuar: A Parte A avaliou o regime 10/5 com exacerbações adicionais e a Parte B está avaliando uma dose diária crônica de palovarotene de 5 mg, com dose aumentada para 20 mg por 28 dias seguida por 10 mg por 56 dias no início de uma exacerbação em participantes com esqueletos maduros, com participantes com esqueletos imaturos recebendo apenas um regime de dosagem para exacerbação.

"Estamos em um momento divisor de águas na história da comunidade com FOP. Pela primeira vez, um medicamento está entrando na fase 3 com o potencial de mudar a trajetória dessa doença. Se os sinais de eficácia que observamos em nossos estudos clínicos de fase 2 se mantiverem na fase 3, acreditamos que este medicamento será o primeiro tratamento aprovado para FOP. Graças aos esforços coletivos da comunidade com FOP, estamos um passo mais próximos da nossa missão de tornar o palovarotene disponível para todos aqueles afetados pela FOP", disse Clarissa Desjardins, CEO da Clementia.

Informações adicionais sobre o palovaroteno e o programa clínico da Clementia podem ser encontradas em [clementiapharma.com](http://clementiapharma.com).

**Nota do editor:** Frederick Kaplan não faz nenhuma declaração.

### **Sobre a fibrodisplasia 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. Praticamente, todos os recém-nascidos com FOP apresentam uma malformação característica no dedão do pé, em que ambos os dedos 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 $\gamma$ ) sendo investigado como um tratamento para a FOP. Estudos pré-clínicos em modelos de camundongos com FOP 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 para pessoas sem tratamento. A empresa está desenvolvendo seu principal candidato palovaroteno, um agonista inovador do RAR $\gamma$ , para tratar fibrodysplasia ossificante progressiva (FOP) e outras doenças. Para mais informações, visite [www.clementiapharma.com](http://www.clementiapharma.com).

Contato com a mídia:

Eric Grinstead

Clementia Pharmaceuticals Inc.

+1 (857) 226-5584