

## Fas 2, del A av den öppna förlängningsstudien av palovaroten för behandling av patienter med fibrodysplasia ossificans progressiva uppvisar fortsatt positiva trender

**MONTREAL, KANADA, den 24 mars 2017** – Clementia Pharmaceuticals Inc. kungjorde idag de preliminära resultaten från fas 2, del A av dess öppna förlängningsstudie (Open Label Extension, OLE) av palovaroten för behandling av patienter med fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). Alla 40 patienter som inkluderades i den dubbelblinda, placebokontrollerade fas 2-studien valde att delta i del A av den öppna förlängningsstudien, under vilken patienter gavs episodisk palovaroten-behandling i händelse av ytterligare uppblossanden. Preliminära data stöder resultaten som erhöles i den dubbelblinda fas 2-studien: då data från de två studierna kombinerades, ledde palovaroten till en cirka 50-procentig minskning i uppkomsten av ny, heterotopisk ossifiering (HO) jämfört med placebo, och det är viktigt att notera att volymen av ny HO minskade med 70 % för patienter behandlade med palovaroten jämfört med de som behandlades med placebo. Palovaroten var väl tolererat, och inga patienter behövde deeskalering av dos eller avbrott från studien. Fyrtionio patienter är nu enrollerade i OLE del B, som utvärderar en kronisk palovaroten-dosregim.

”Vår omtanke för FOP-patienter driver vårt forskningsintresse”, 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. ”Resultaten från dessa studier är mycket uppmuntrande och vi ser fram emot den kommande pivotala fas 3-studien”. Dr Kaplan är den globala huvudprövaren för Clementias fas 2-studier.

FOP är en ovanlig genetisk sjukdom som kännetecknas av progressiv heterotopisk ossifiering (HO), som ackumulerar och bildar segment, plattor och band över kroppen och dess leder, vilket i sin tur förhindrar rörelse och leder till nedsättning och förlust av funktion och risk för tidig död. RAR $\gamma$ -selektiva agonister som palovaroten hämmar HO genom att påverka inflammatoriska element uppströms, genom att påverka nedströms effekter av den muterade ACVR1-genen (nämligen Smads 1, 5 och 8), och genom att omdirigera prekondrogeniska mesenkymala stamceller till ett icke-osseöst mjukvävnadstillstånd. Motiveringen för att testa palovaroten för FOP baserades på 2011 Nature Medicine-publicationen som visade att RAR $\gamma$ -agonister, inklusive palovaroten, kraftfullt hämmar kondrogenes och i slutändan HO<sup>1</sup>. Utförliga tester med förkliniska transgeniska musmodeller visade att palovaroten blockerade både skadeinducerad och spontan HO, upprätthöll mobilitet och återställde skelettillväxt<sup>2</sup>.

Fas 2-programmet utformades för att översätta palovarotens biologiska effekter från djur i labbet till individer påverkade av FOP på kliniken. Hittills har Clementia utvärderat fyra olika dosregimer och mätt HO på flera olika sätt samt under olika omständigheter. De data som samlats in hittills fördjupar Clementias banbrytande erfarenhet av klinisk

<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.

forskning inom FOP och ger företaget ytterligare insikter för utformningen av den nära förestående pivotala fas 3-studien. "Vi hade aggressiva mål", sa Jeff Packman, Clementias Chief Development Officer, "och en anpassningsbar utformning av fas 2 gjorde det möjligt för oss att nå dem genom att utvärdera multipla dosregimer och olika bedömningar i syfte att skaffa insikter för vår förestående pivotala studie". Den 12 veckor långa fas 2-studien 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). OLE består av delarna A och B, vilket gör det möjligt att fortsätta att testa olika doser: Del A utvärderade 10/5-regimen vid ytterligare uppblossanden, och del B utvärderar en kronisk daglig palovaroten-dos på 5 mg med ökad dos till 20 mg i 28 dagar följt av 10 mg i 56 dagar vid debuten av ett uppblossande i skeletalt mogna patienter, där skeletalt omogna patienter endast får dosregimen för uppblossanden.

"Vi står inför ett historiskt ögonblick för FOP-patienter. För första gången går ett läkemedel in i fas 3 med möjligheten att ändra denna sjukdoms förlopp. Om de effektivitetssignaler som vi har iakttagit i våra kliniska fas 2-studier upprätthålls i fas 3 tror vi att detta läkemedel kan bli den första godkända behandlingen av FOP. Tack vare FOP-gemenskapens kollektiva ansträngningar är vi ett steg närmare vårt mål att göra palovaroten tillgängligt för alla som drabbas av FOP", sa Clementias CEO, Clarissa Desjardins.

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

**Redaktörens anmärkning:** Frederick Kaplan deklarerar inga yppanden.

### **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 bågge stortår är förkortade och böjda inåt. FOP orsakas av en mutation i ACVR1-genen, vilket leder till ökad aktivitet av BMP typ I-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 erhöll snabbspårstatus från den amerikanska läkemedelsmyndigheten Food and Drug Administration (FDA) och orphan-status för behandlingen av FOP från både FDA och den 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 ytterligare information, besök [www.clementiapharma.com](http://www.clementiapharma.com).

#### Mediakontakt:

Eric Grinstead

Om Clementia Pharmaceuticals Inc.

+1 (857) 226-5584