

## **El ensayo de ampliación abierto en fase II, parte A, sobre palovaroteno para el tratamiento de pacientes con fibrodisplasia osificante progresiva continúa con su tendencia positiva**

**MONTREAL, CANADÁ, 24 de marzo de 2017:** Clementia Pharmaceuticals Inc. anunció hoy los resultados preliminares de su ensayo de ampliación abierto (Open Label Extension, OLE) en fase II, parte A, sobre palovaroteno en el tratamiento de la fibrodisplasia osificante progresiva (FOP). La totalidad de los 40 sujetos que se inscribieron en el estudio en fase II, doble ciego, controlado con placebo, optaron por participar en la parte A de la OLE, donde los sujetos recibieron tratamiento episódico con palovaroteno ante cualquier exacerbación adicional. Los datos preliminares respaldan los resultados obtenidos en el estudio en fase II, doble ciego: cuando se combinan los datos de estos dos estudios, el palovaroteno provocó una disminución de aproximadamente el 50 % en la aparición de osificación heterotópica (OH) nueva en comparación con el placebo; además, es importante destacar que el volumen de OH nueva se redujo en un 70 % en los sujetos tratados con palovaroteno en comparación con los sujetos tratados con placebo. El palovaroteno fue bien tolerado, y ningún paciente necesitó una reducción en la dosis ni fue retirado del estudio. Actualmente hay 49 sujetos inscritos en la parte B de la OLE, donde se está evaluando una pauta crónica de administración de dosis de palovaroteno.

“Nuestra preocupación por la comunidad de la FOP impulsa el interés que tenemos en la investigación”, expresó el investigador principal, el Dr. Frederick Kaplan, profesor de Medicina Molecular Ortopédica en Isaac & Rose Nassau y jefe de la División de Medicina Molecular Ortopédica en la Facultad Perelman de Medicina de la Universidad de Pensilvania. “Nos alienta el progreso de estos estudios y esperamos ansiosos el próximo ensayo fundamental en fase III”. El Dr. Kaplan es el investigador principal global para los estudios en fase II de Clementia.

La FOP es una afección genética rara que se caracteriza por la osificación heterotópica (OH) progresiva que se acumula para formar segmentos, láminas y cintas de hueso en todo el cuerpo y las articulaciones, lo cual obstruye continuamente el movimiento y lleva a pérdida de función, discapacidad y riesgo de muerte prematura. Los agonistas selectivos del RAR $\gamma$ , como el palovaroteno, suprimen la OH afectando los elementos inflamatorios secuencia arriba, inhibiendo los efectores posteriores del gen ACVR1 mutado (específicamente, Smads 1, 5 y 8) y redireccionando las células madre mesenquimatosas precondrógenas a un destino de tejido blando no óseo. El fundamento de la evaluación del palovaroteno en la FOP se basó en la publicación de Nature Medicine de 2011 que demostró que los agonistas del RAR $\gamma$ , incluido el palovaroteno, inhiben de manera potente la condrogénesis y, finalmente, la OH<sup>1</sup>. Pruebas exhaustivas en modelos de ratón transgénico preclínicos demostraron que el palovaroteno bloqueaba tanto la OH inducida por lesiones como la espontánea, mantenía la movilidad y restauraba el crecimiento del esqueleto<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.

El programa en fase II se diseñó para trasladar los efectos biológicos del palovaroteno de los animales en el laboratorio a individuos afectados por FOP en la clínica. Así, hasta el momento Clementia ha evaluado cuatro pautas diferentes de administración de dosis y midió la OH de diversas maneras y en distintas condiciones. Los datos recopilados hasta la fecha contribuyen a la experiencia pionera de Clementia en la investigación clínica sobre la FOP y a los conocimientos acumulados para el diseño del inminente ensayo fundamental en fase III. “Teníamos objetivos ambiciosos”, indicó Jeff Packman, director de desarrollo de Clementia, “y un diseño en fase II adaptativo nos permitió abordarlos evaluando múltiples pautas de administración de dosis y realizando diversas evaluaciones con el fin de proporcionar una base a nuestro próximo ensayo fundamental”. El ensayo en fase II de 12 semanas aleatorizó a los sujetos en tres grupos de dosis: 10 mg de palovaroteno durante 2 semanas seguidos por 5 mg durante 4 semanas (10/5), 5 mg durante 2 semanas seguidos de 2,5 mg durante 4 semanas (5/2,5) o placebo. El tratamiento se inició en un plazo de 7 días desde la aparición de una exacerbación, con evaluaciones al inicio, al fin del tratamiento (6 semanas) y tras un periodo de observación de 6 semanas (12 semanas). La OLE incluye las partes A y B, lo cual permite continuar con la identificación del rango de dosis: la parte A evaluó la pauta 10/5 en exacerbaciones adicionales, y la parte B está evaluando una dosis diaria crónica de palovaroteno de 5 mg con aumento de dosis a 20 mg durante 28 días, seguidos por 10 mg durante 56 días al inicio de una exacerbación en sujetos esqueléticamente maduros, mientras que los sujetos esqueléticamente inmaduros reciben la pauta de administración de dosis para exacerbación únicamente.

“Nos encontramos en un momento decisivo en la historia de la comunidad de la FOP. Por primera vez, un fármaco está ingresando en la fase III y existe la posibilidad de que cambie el curso de esta enfermedad. Si las señales de eficacia que hemos observado en nuestros ensayos clínicos en fase II se mantienen en la fase III, creemos que este fármaco podría ser el primer tratamiento aprobado para la FOP. Gracias al esfuerzo colectivo de la comunidad de la FOP, estamos un paso más cerca de nuestra misión de que el palovaroteno esté disponible para todos los que se ven afectados por la FOP”, manifestó la directora ejecutiva de Clementia, Clarissa Desjardins.

Puede encontrar información adicional sobre el palovaroteno y el programa clínico de Clementia en [clementiapharma.com](http://clementiapharma.com).

**Nota del editor:** Frederick Kaplan no declara ninguna divulgación.

### **Acerca de la fibrodisplasia osificante progresiva (FOP)**

La FOP es una miopatía congénita rara y gravemente discapacitante caracterizada por la osificación heterotópica (OH) del tejido muscular y de las partes blandas. La osificación heterotópica es hueso que se forma fuera del esqueleto normal y, en la FOP, restringe el movimiento de forma progresiva al bloquear las articulaciones, dando lugar a una pérdida acumulativa de función, discapacidad y riesgo de muerte prematura. Prácticamente todos los recién nacidos con FOP tienen una malformación distintiva en los dedos de los pies, en la que ambos dedos gordos son más cortos y están doblados hacia el interior. La FOP es causada por una mutación en el gen ACVR1 que genera un aumento de la actividad del receptor tipo I de la BMP o receptor de la ALK2 implicado en la vía morfogénica ósea (bone morphogenetic pathway, BMP), una vía clave que

controla el crecimiento y el desarrollo óseo. En la actualidad no existen tratamientos aprobados para la FOP.

### **Acerca de palovaroteno**

El palovaroteno es un agonista del receptor gamma del ácido retinoico (RAR $\gamma$ ) que se está investigando como tratamiento para la FOP. Los estudios preclínicos en modelos de ratón de FOP demostraron que palovaroteno bloqueaba tanto la osificación heterotópica inducida por lesiones como la espontánea, mantenía la movilidad y restauraba el crecimiento del esqueleto. Palovaroteno recibió la designación Fast Track de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) y designaciones de medicamentos huérfanos para el tratamiento de la FOP tanto de la FDA como de la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA).

### **Acerca de Clementia Pharmaceuticals Inc.**

Clementia es una compañía biofarmacéutica de etapa clínica comprometida con el suministro de tratamientos para las personas que no disponen de ninguno. La compañía está desarrollando su principal candidato, el palovaroteno, un nuevo agonista del RAR $\gamma$ , para tratar la fibrodisplasia osificante progresiva (FOP) y otras enfermedades. Para obtener más información, visite [www.clementiapharma.com](http://www.clementiapharma.com).

Contacto con los medios:

Eric Grinstead

Clementia Pharmaceuticals Inc.

+1 (857) 226-5584