



# PROGRAMMA DI STUDIO CLINICO PER LA FIBRODISPLASIA OSSIFICANTE PROGRESSIVA

## INDICE

Informazioni su Clementia .....	2
Qual è l'obiettivo del programma di studio clinico di Clementia? .....	2
Cos'è il palovarotene? .....	3
Qual è lo stato del palovarotene per la FOP? .....	3
Clementia ha in corso 3 studi clinici, tutti in fase di ARRUOLAMENTO di partecipanti .....	4
Clementia copre i costi associati alla partecipazione ai suoi studi clinici .....	4
Studio clinico Fase 2.....	5
Qual è l'obiettivo di questo studio? .....	5
Chi è idoneo? .....	5
Come è strutturato lo studio?.....	5
Cosa comporta la partecipazione allo studio? .....	6
Quali valutazioni vengono effettuate? .....	6
Quali sono i possibili effetti collaterali del palovarotene? .....	7
Prolungamento in aperto dello studio di Fase 2.....	8
Qual è l'obiettivo di questo studio? .....	8
Chi è idoneo? .....	8
Studio DELLA STORIA NATURALE.....	9
Qual è l'obiettivo di questo studio? .....	9
Chi è idoneo? .....	9
Cosa comporta la partecipazione allo studio? .....	9
QUALI SARANNO I PROSSIMI PASSI NELLO sviluppo del palovarotene per la FOP? .....	10
Desidera partecipare? .....	11
Studio clinico di Fase 2 .....	11
Studio della storia naturale .....	12
Messaggio e ringraziamento alla community FOP .....	13

## INFORMAZIONI SU CLEMENTIA



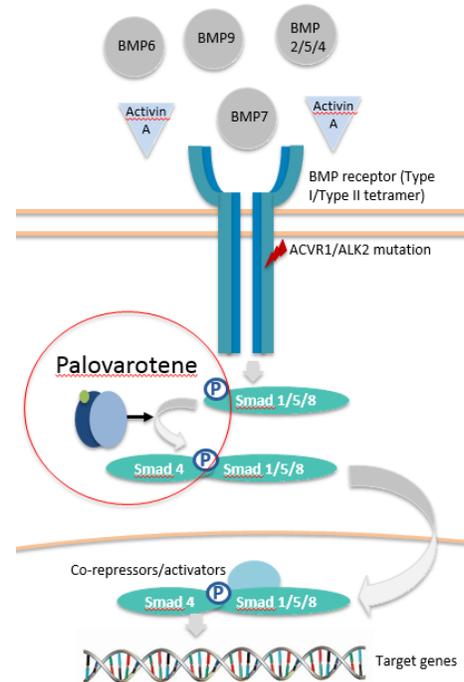
Clementia riunisce un gruppo di persone esperte in malattie rare e nello sviluppo di farmaci orfani. La società ha uffici in Canada e negli Stati Uniti.

## QUAL È L'OBIETTIVO DEL PROGRAMMA DI STUDIO CLINICO DI CLEMENTIA?

L'obiettivo generale è fornire agli enti normativi dati sufficienti per la revisione e l'approvazione del palovarotene come trattamento per la FOP

## COS'È IL PALOVAROTENE?

- ✦ Il palovarotene è una terapia orale in fase di studio per il trattamento della FOP
- ✦ Nelle persone affette da FOP, il recettore ACVR1/ALK2 nella sequenza della proteina morfogenetica ossea è iperattivo, determinando l'ossificazione eterotopica
- ✦ Il palovarotene è in grado di prevenire l'ossificazione eterotopica inibendo la segnalazione da parte del recettore ACVR1/ALK2 iperattivo
- ✦ Il palovarotene ha bloccato l'osso eterotopico nei modelli murini con FOP
- ✦ Lo studio viene condotto da Clementia per verificare se il palovarotene ha lo stesso effetto sugli esseri umani affetti da FOP



## QUAL È LO STATO DEL PALOVAROTENE PER LA FOP?

Tutti i farmaci sono soggetti a un rigoroso processo di sviluppo finalizzato a ottenere la revisione normativa e l'approvazione da parte degli enti normativi, quali la FDA negli Stati Uniti e l'EMA in Europa



In precedenza, il palovarotene è stato studiato da Roche Pharmaceuticals nell'ambito di studi di Fase 1 che hanno coinvolto 800 volontari sani

Al momento Clementia sta arruolando in uno studio clinico di Fase 2 del palovarotene bambini con FOP di età compresa tra 6 e 14 anni.

## CLEMENTIA HA IN CORSO 3 STUDI CLINICI, TUTTI IN FASE DI ARRUOLAMENTO DI PARTECIPANTI

PVO 201	Studio di Fase 2 sul palovarotene in pazienti con FOP *
PVO 202	Studio di estensione di Fase 2 in aperto**
PVO 101	Studio della Storia Naturale

\*attualmente in fase di arruolamento di bambini con FOP di età compresa tra 6 e 14 anni

\*\*aperto a persone che abbiano completato lo studio di Fase 2

## CLEMENTIA COPRE I COSTI ASSOCIATI ALLA PARTECIPAZIONE AI SUOI STUDI CLINICI

- ✦ Saranno coperti tutti i costi ragionevoli associati alla partecipazione allo studio di Fase 2, allo studio in aperto o allo studio della storia naturale, incluse le spese relative al viaggio, ai pasti e al soggiorno per il partecipante allo studio e fino a due assistenti
- ✦ Clementia collabora con i pazienti e le loro famiglie al fine di ridurre al minimo i disagi causati dal trasferimento presso le sedi in cui viene svolto lo studio clinico
  - Il viaggio e il soggiorno vengono prenotati da un'agenzia specializzata nella pianificazione di viaggi per le persone con ridotta mobilità
  - Le sedi in cui si tengono gli studi clinici operano in stretta collaborazione con le famiglie al fine di ridurre al minimo i disagi per il paziente
  - La pianificazione può essere fatta in una certa misura anche prima dell'insorgere della riacutizzazione
  - Per ulteriori informazioni è possibile rivolgersi alla sede dello studio clinico

## STUDIO CLINICO FASE 2

### QUAL È L'OBIETTIVO DI QUESTO STUDIO?

La finalità dello studio è investigare gli eventuali effetti del palovarotene sulla formazione di nuovo tessuto osseo nei pazienti con FOP nel corso di una riacutizzazione della patologia e successivamente ad essa, a quale dosaggio e con quali effetti collaterali.

### CHI È IDONEO?

- ✦ Al momento Clementia sta arruolando bambini con FOP di età compresa tra 6 e 14 anni che presentano una riacutizzazione idonea allo studio
  - In questo studio Clementia ha completato l'arruolamento di adulti (di almeno 15 anni di età)
- ✦ È disponibile un numero limitato di posti per i bambini che presentano una riacutizzazione in corrispondenza di spalle, torace, addome, braccia, fianchi o gambe

### COME È STRUTTURATO LO STUDIO?

- ✦ Lo studio di Fase 2 è uno studio **randomizzato** in **doppio cieco** controllato con placebo
- ✦ Il termine **randomizzato** indica che i partecipanti saranno assegnati in modo casuale al gruppo cui viene somministrato il palovarotene o un placebo come farmaco per lo studio
  - Per il test in corso sono previsti due dosaggi di palovarotene
  - Il placebo è un prodotto che non ha alcuna azione terapeutica e viene utilizzato al fine di determinare se un composto in fase di sperimentazione offre vantaggi terapeutici o ha effetti collaterali
- ✦ **Doppio cieco** significa che né il medico né il partecipante sono a conoscenza del farmaco oggetto di studio che viene somministrato
- ✦ I partecipanti allo studio hanno una probabilità del 75% (3/4) di ricevere il palovarotene e una probabilità del 25% (1/4) di ricevere il placebo

## COSA COMPORTA LA PARTECIPAZIONE ALLO STUDIO?

- ✦ I pazienti devono presentarsi presso la sede dello studio clinico entro 7 giorni dalla comparsa della riacutizzazione per essere sottoposti a esami, diagnostica per immagini e analisi del sangue
  - Una riacutizzazione può consistere in calore, rossore, gonfiore, dolore e/o limitazioni/perdita delle capacità di movimento
  - Le riacutizzazioni idonee allo studio possono essere localizzate in corrispondenza di spalle, torace, addome, braccia, fianchi o gambe
- ✦ In caso di conferma dell'idoneità, lo studio avrà una durata di 12 settimane
  - Il farmaco oggetto di studio viene assunto per via orale dopo colazione per le prime 6 settimane
  - Sono previste altre 6 settimane di follow-up
  - In genere la valutazione presso la sede dello studio clinico viene effettuata al momento dell'accettazione, dopo 6 e dopo 12 settimane

## QUALI VALUTAZIONI VENGONO EFFETTUATE?

- ✦ Anamnesi ed esame fisico completo
- ✦ Esami di laboratorio (analisi del sangue)
- ✦ Esami di diagnostica per immagini, tra cui raggi X, TAC e RM (o ecografia) del sito della riacutizzazione
- ✦ L'autovalutazione del partecipante comprende:
  - classificazione del livello di dolore e dei sintomi di gonfiore relativi al sito di riacutizzazione
  - valutazione della capacità di movimento del sito di riacutizzazione
  - grado di mobilità articolare del sito di riacutizzazione
- ✦ Questionari finalizzati alla valutazione delle limitazioni fisiche e di altri valori indicativi dello stato di salute generale
- ✦ Saranno valutati gli effetti collaterali

## QUALI SONO I POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI DEL PALOVAROTENE?

- ✦ Lo studio di Fase 2 ha lo scopo di valutare i possibili effetti collaterali del palovarotene
- ✦ Gli effetti collaterali più frequenti associati al palovarotene comprendono effetti a livello cutaneo e delle membrane mucose (ad esempio l'interno del naso e della bocca) quali secchezza cutanea, secchezza delle labbra, prurito, rash cutanei, arrossamento della cute, desquamazione e esfoliazione della pelle, infiammazione delle labbra, secchezza della bocca e degli occhi.
- ✦ Alla classe di farmaci cui appartiene il palovarotene, denominati retinoidi, sono associati possibili effetti collaterali
  - Tali effetti saranno descritti nel processo di consenso informato nel momento in cui il paziente verrà preso in considerazione per la partecipazione allo studio clinico
  - Sarà possibile discutere di questi potenziali rischi per la salute con il personale addetto allo studio clinico
- ✦ Se un paziente dovesse riscontrare eventuali effetti collaterali durante lo studio clinico, verrà esaminato attentamente dal medico della sede di studio e sottoposto ad adeguato trattamento
- ✦ I pazienti hanno facoltà di interrompere la propria partecipazione allo studio clinico in qualsiasi momento

## PROLUNGAMENTO IN APERTO DELLO STUDIO DI FASE 2

### QUAL È L'OBIETTIVO DI QUESTO STUDIO?

Lo studio è finalizzato a valutare gli effetti e la sicurezza a lungo termine del palovarotene negli individui con FOP che hanno completato lo studio di Fase 2.

### CHI È IDONEO?

- ✦ Tutti i partecipanti che completano lo studio di Fase 2 sono idonei a partecipare allo studio di estensione in aperto di Fase 2
  - Il termine "in aperto" sta a significare che un partecipante che dovesse riscontrare una nuova riacutizzazione idonea allo studio viene trattato con il palovarotene indipendentemente dal farmaco somministrato nello studio di Fase 2 ai fini della ricerca
  - In questo studio non è prevista la somministrazione di placebo

## STUDIO DELLA STORIA NATURALE

### QUAL È L'OBIETTIVO DI QUESTO STUDIO?

L'obiettivo di questo studio è di comprendere al meglio la progressione naturale della FOP nel corso del tempo allo scopo di far progredire lo sviluppo presente e futuro dei farmaci.

I dati dello studio della storia naturale verranno condivisi con l'Associazione Internazionale per la FOP (IFOPA) al fine di migliorare la comprensione della patologia

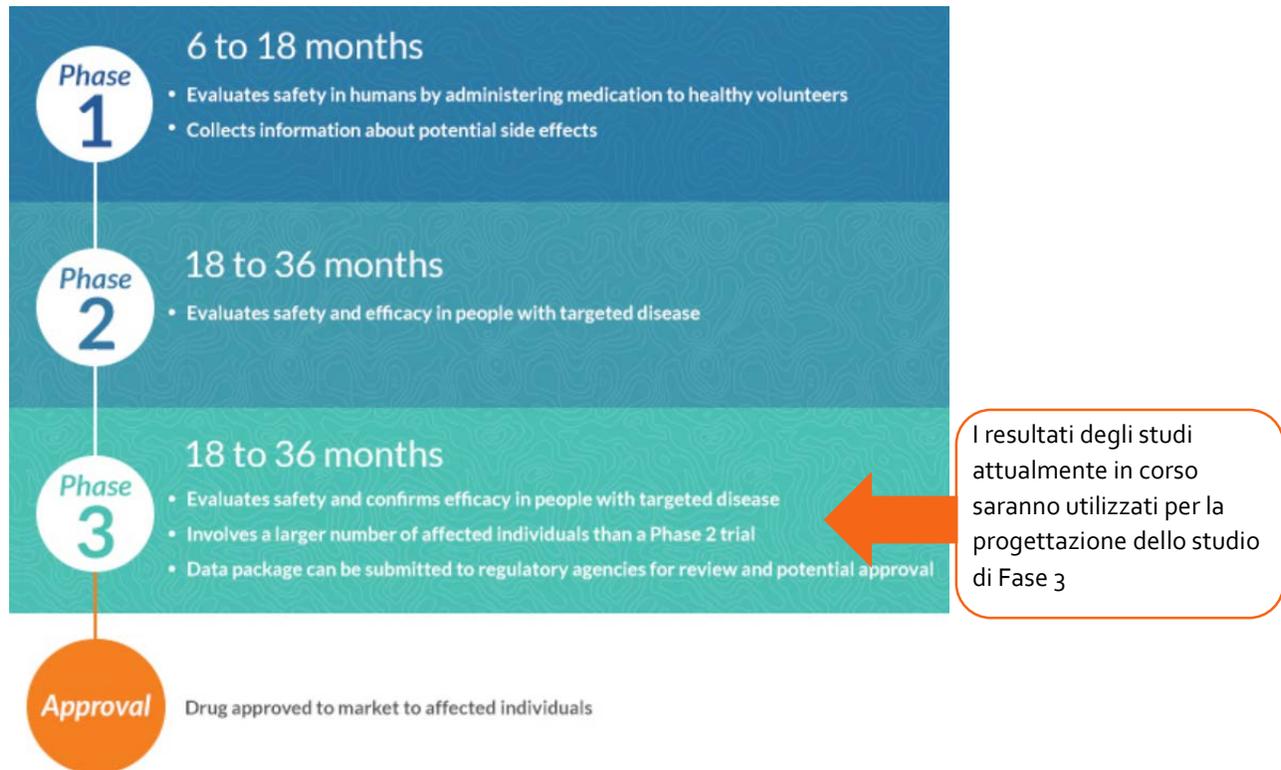
### CHI È IDONEO?

- ✦ Clementia sta arruolando persone con FOP di età compresa tra 0 e 65 anni
- ✦ La partecipazione verrà estesa a un massimo di 100 persone con FOP

### COSA COMPORTA LA PARTECIPAZIONE ALLO STUDIO?

- ✦ Non verrà somministrato il farmaco oggetto di studio
- ✦ I pazienti dovranno recarsi una volta l'anno (ogni 12 mesi) presso la sede dello studio clinico per essere sottoposti a esami, diagnostica per immagini e analisi del sangue
  - In caso di riacutizzazioni verranno eseguite visite aggiuntive
  - Tra una visita e l'altra verrà eseguita una telefonata ogni 6 mesi
- ✦ La durata massima dello studio sarà di 3 anni
- ✦ I partecipanti allo studio che dovessero riscontrare una riacutizzazione idonea allo studio potranno essere trasferiti allo studio di Fase 2 purché sia ancora aperta la possibilità di partecipazione a tale studio

## QUALI SARANNO I PROSSIMI PASSI NELLO SVILUPPO DEL PALOVAROTENE PER LA FOP?



DESIDERA PARTECIPARE?

STUDIO CLINICO DI FASE 2

**Royal National Orthopedic Hospital**  
Phase II Study, Natural History Study  
London, United Kingdom  
Contact: Richard Keen, B.Sc. Ph.D. FRCP  
Principal Investigator: Richard Keen, B.Sc. Ph.D. FRCP  
Sub-Investigators: Dr. Benjamin Jacobs, MBBS MS.c. M.D. FRCPCH  
+44 (0)20 8909 5314

**Hôpital Necker-Enfants Malades, Department of Genetics**  
Phase II Study, Natural History Study  
Paris, France  
Contact: Genevieve Baujat, M.D.  
Principal Investigator: Genevieve Baujat, M.D.  
Sub-Investigators: Valeri Cormier-Daire, M.D., Ph.D.; Caroline Michot, M.D., Ph.D.; Sylvain Breton, M.D.  
Tel: 00-33-7-85-98-05-46

The image shows a map of Europe with two callout boxes. The first box is for the Royal National Orthopedic Hospital in London, UK, listing contact information for Richard Keen and Dr. Benjamin Jacobs. The second box is for Hôpital Necker-Enfants Malades in Paris, France, listing contact information for Genevieve Baujat and other sub-investigators. The map includes labels for various countries and cities across Europe, such as Ireland, United Kingdom, Netherlands, Germany, Poland, Czech Rep, Slovakia, Ukraine, Lithuania, Latvia, Estonia, Finland, Denmark, Berlin, Warsaw, Prague, Vienna, Moscow, Portugal, Spain, Turkey, and Syria. A scale bar indicates 500 km.

## STUDIO DELLA STORIA NATURALE



## MESSAGGIO E RINGRAZIAMENTO ALLA COMMUNITY FOP



Ci impegniamo a proseguire lo sviluppo del palovarotene per la FOP nel modo più efficiente e sicuro possibile  
- Dr.ssa Donna Grogan, Chief Medical Officer



Apprezziamo il supporto, la collaborazione, l'incoraggiamento e l'ispirazione che ci offrite  
- Dr.ssa Clarissa Desjardins, PhD, CEO e fondatrice



Insieme porteremo avanti lo sviluppo del farmaco attraverso studi clinici e prepareremo i dati per la revisione normativa e l'approvazione  
- Dott. Jeff Packman, Chief Development Officer



Insieme arriveremo a comprendere meglio la FOP e dare vita allo sviluppo delle terapie future  
- Eric Soliman, Director of Clinical Operations