

ANDECAL

Deborah Wenkert, MD — Chief Medical Officer (**Direttrice medica**)

Disclosures: Receiving salary and stock options from āshibio

Divulgazioni: Ricezione di stipendio e stock option da āshibio

Biotech company developing novel treatments for bone and connective tissue disorders
Società biotecnologica che sviluppa nuovi trattamenti per i disturbi del tessuto osseo e connettivo

āshibio Leadership



Pankaj Bhargava, MD
 Chief Executive Officer
Amministratore delegato



Victoria Smith, PhD
 Chief Scientific Officer
Direttore scientifico



Deborah Wenkert, MD
 Chief Medical Officer



Joe Sarret, MD, JD
 Acting Chief Operating Officer
Direttore operativo ad interim

LOCATION

San Francisco, USA



Academic Collaborators (FOP)



Frederick Kaplan, MD
 Prof, Orthopedic Mol Med



Robert Pignolo, MD
 Chair, Geriatric Medicine & Gerontology



Additional site for Part 1



TEAM

20+ team members (employees, consultants, advisors)
20 + membri del team (dipendenti, consulenti, consiglieri)

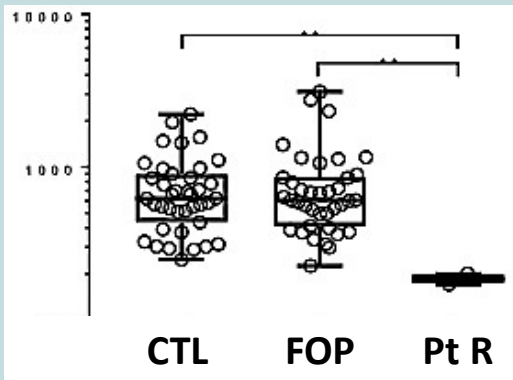
Summary of Dr. Kaplan's data on Matrix Metalloproteinase-9 (MMP9) and FOP

Riepilogo dei dati del Dr. Kaplan sulla Metalloproteinasi-9 della Matrice (MMP9) e la FOP

Patient Observations

Osservazioni dei pazienti

- Little evidence of FOP in a 35 yo with R206H *ACVR1* variant
- **Minima manifestazione di FOP in un paziente di 35 anni con la variante R206H *ACVR1***



- Extremely low levels of MMP-9
- **Livelli estremamente bassi di MMP-9**
- 2 genetic variants in *MMP-9*
- **2 varianti genetiche in *MMP-9***

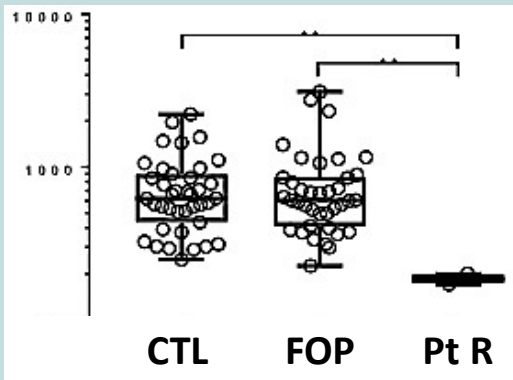
Summary of Dr. Kaplan's data on Matrix Metalloproteinase-9 (MMP9) and FOP

Riepilogo dei dati del Dr. Kaplan sulla Metalloproteinasi-9 della Matrice (MMP9) e la FOP

Patient Observations

Osservazioni dei pazienti

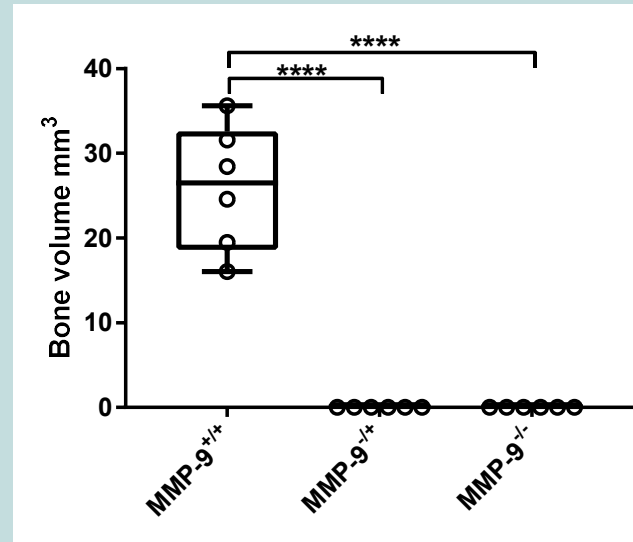
- Little evidence of FOP in a 35 yo with R206H ACVR1 variant
- **Minima manifestazione di FOP in un paziente di 35 anni con la variante R206H ACVR1**



- Extremely low levels of MMP-9
- **Livelli estremamente bassi di MMP-9**
- 2 genetic variants in *MMP-9*
- **2 varianti genetiche in MMP-9**

Mouse: Genetic Knockout (KO)

Topo: Knockout genetico (KO)



- Even partial reduction of MMP9 conferred protection from HO
- **Anche una riduzione parziale di MMP9 conferisce protezione contro la HO**

Lounev et al. J Bone Miner Res. 2024 May 2;39(4):382-398.

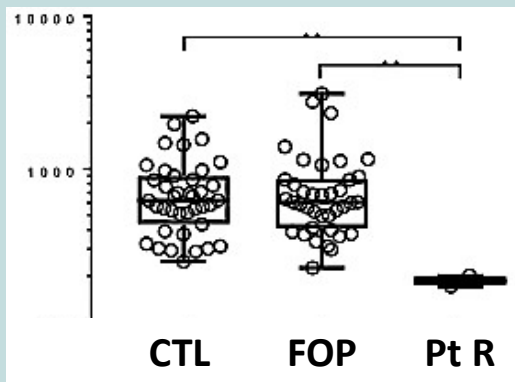
Summary of Dr. Kaplan's data on Matrix Metalloproteinase-9 (MMP9) and FOP

Riepilogo dei dati del Dr. Kaplan sulla Metalloproteinasi-9 della Matrice (MMP9) e la FOP

Patient Observations

Osservazioni dei pazienti

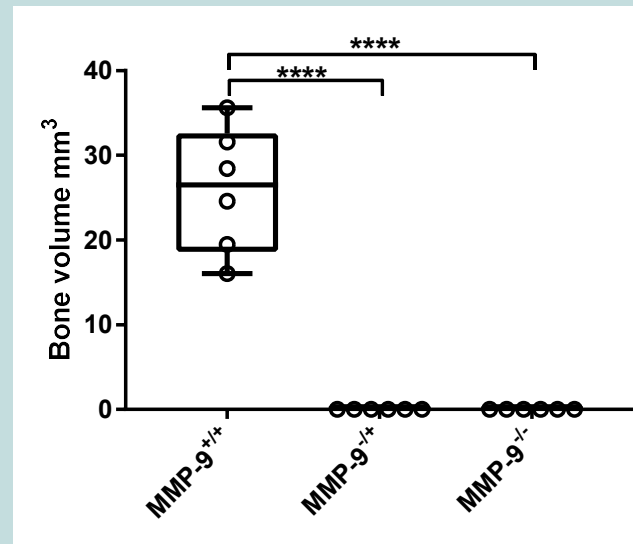
- Little evidence of FOP in a 35 yo with R206H ACVR1 variant
- **Minima manifestazione di FOP in un paziente di 35 anni con la variante R206H ACVR1**



- Extremely low levels of MMP-9
- **Livelli estremamente bassi di MMP-9**
- 2 genetic variants in *MMP-9*
- **2 varianti genetiche in MMP-9**

Mouse: Genetic Knockout (KO)

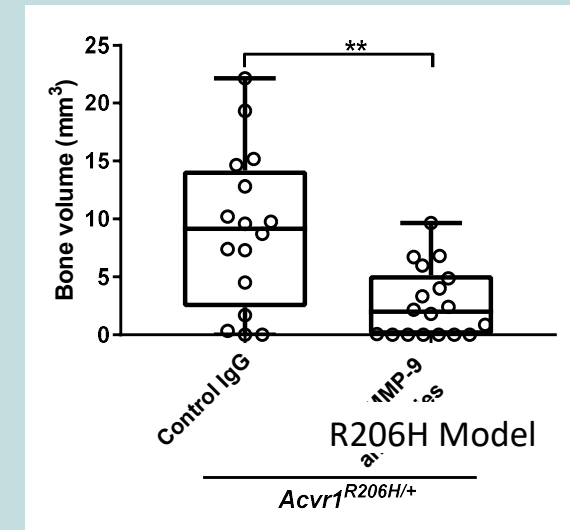
Topo: Knockout genetico (KO)



- Even partial reduction of MMP9 conferred protection from HO
- **Anche una riduzione parziale di MMP9 conferisce protezione contro la HO**

Mouse: Pharmacological Inhibition

Topo: inibizione farmacologica



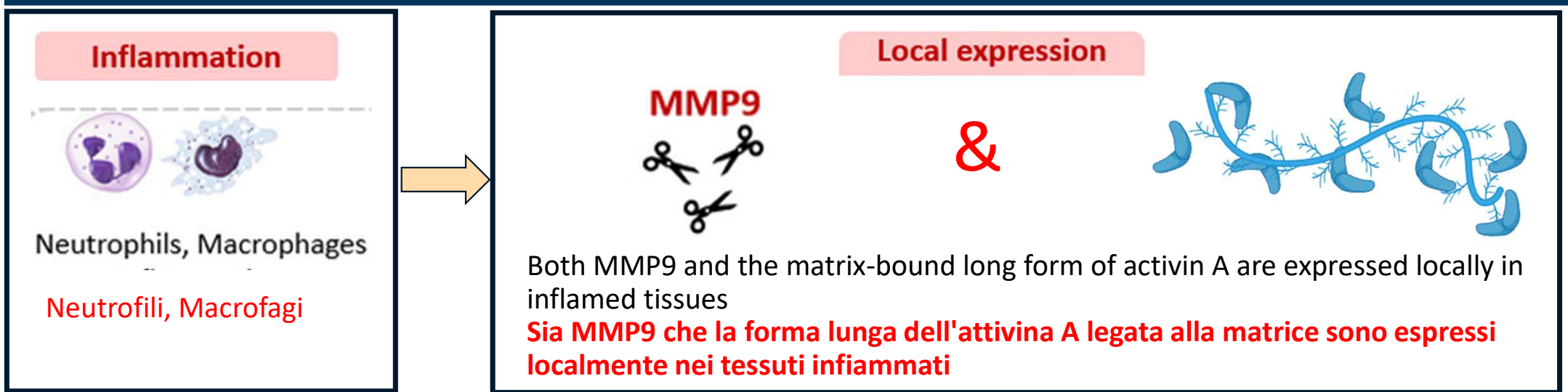
An antibody that inhibits mouse MMP9 decreased HO formation

Un anticorpo che inibisce la MMP9 del topo ha ridotto la formazione di HO

Lounev et al. J Bone Miner Res. 2024 May 2;39(4):382-398.

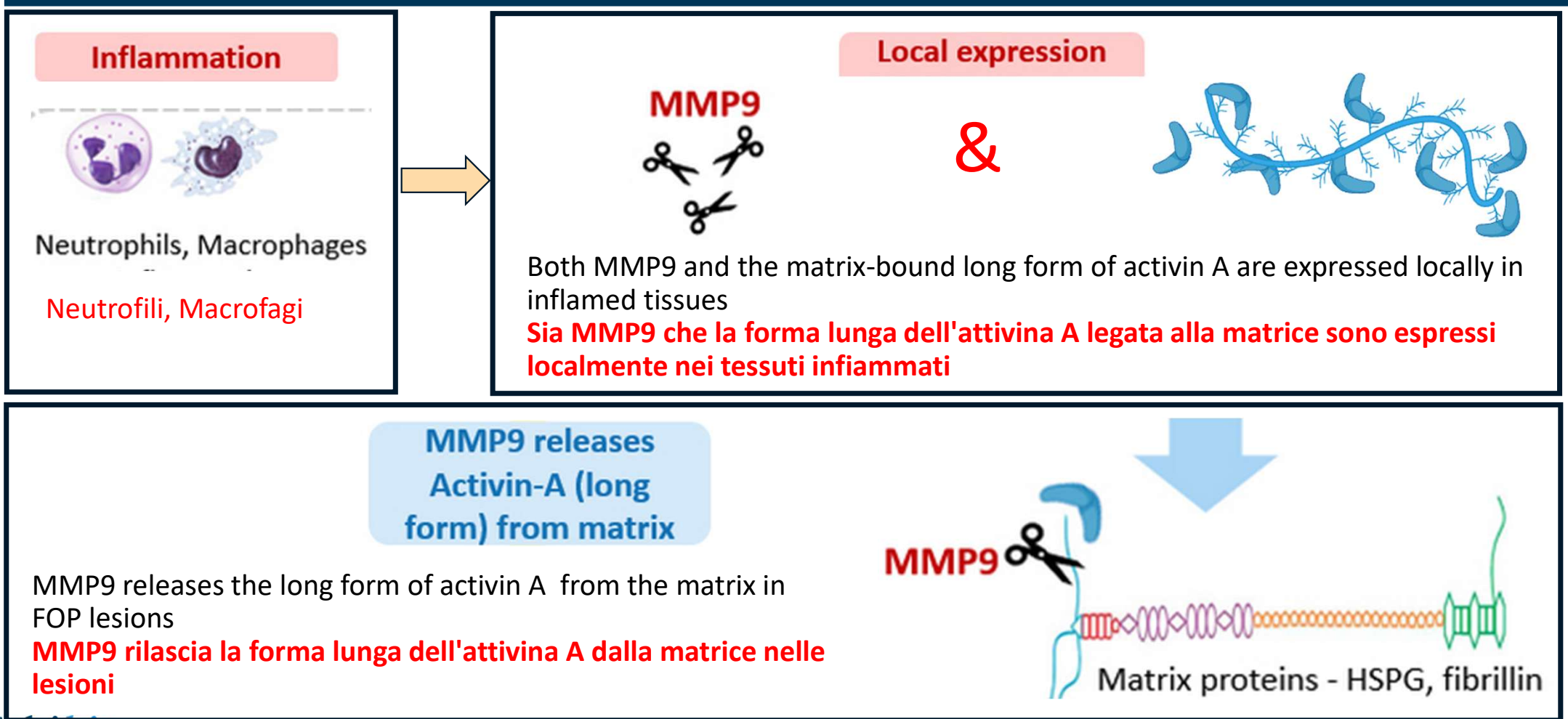
Likely role of MMP-9 in the development of HO in FOP

Probabile ruolo dell'MMP-9 nello sviluppo dell'HO nella FOP



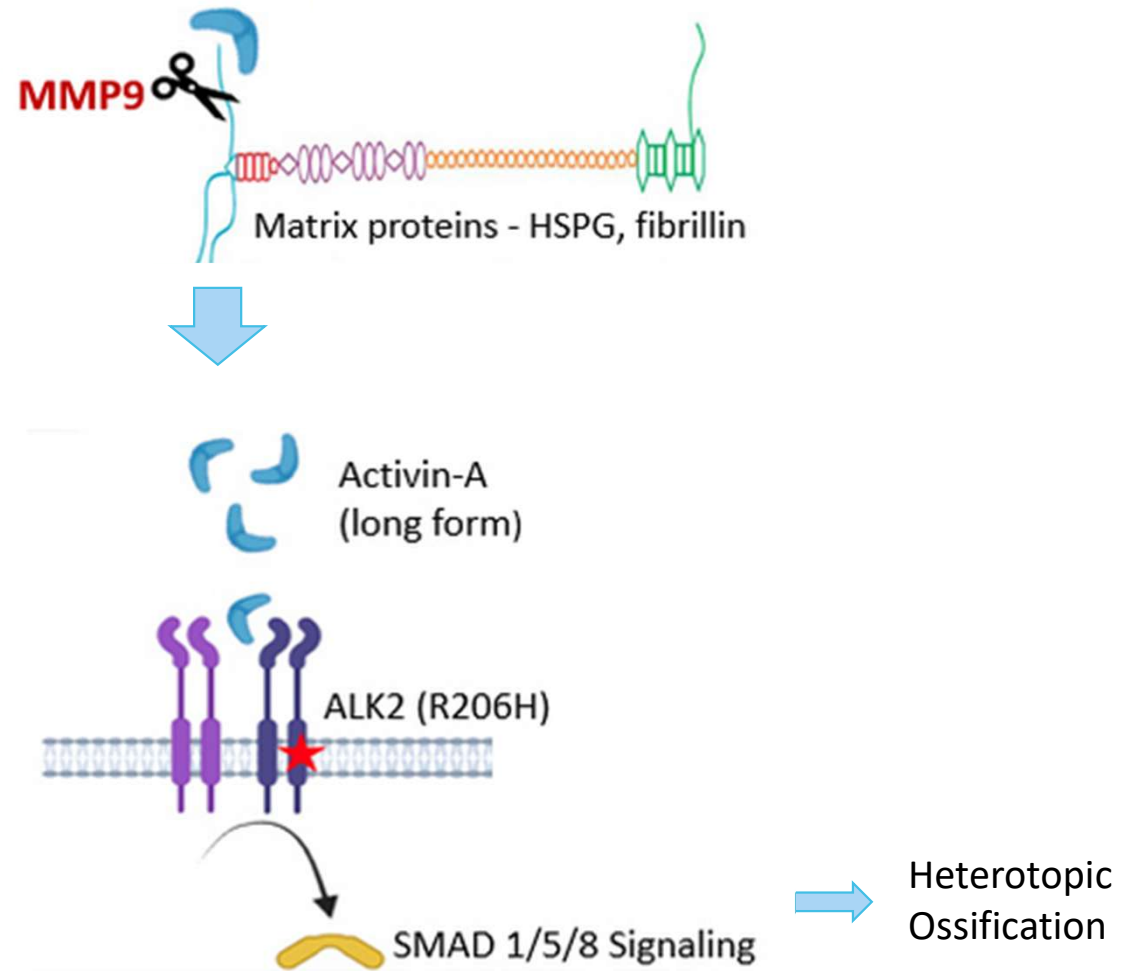
Likely role of MMP-9 in the development of HO in FOP

Probabile ruolo dell'MMP-9 nello sviluppo dell'HO nella FOP



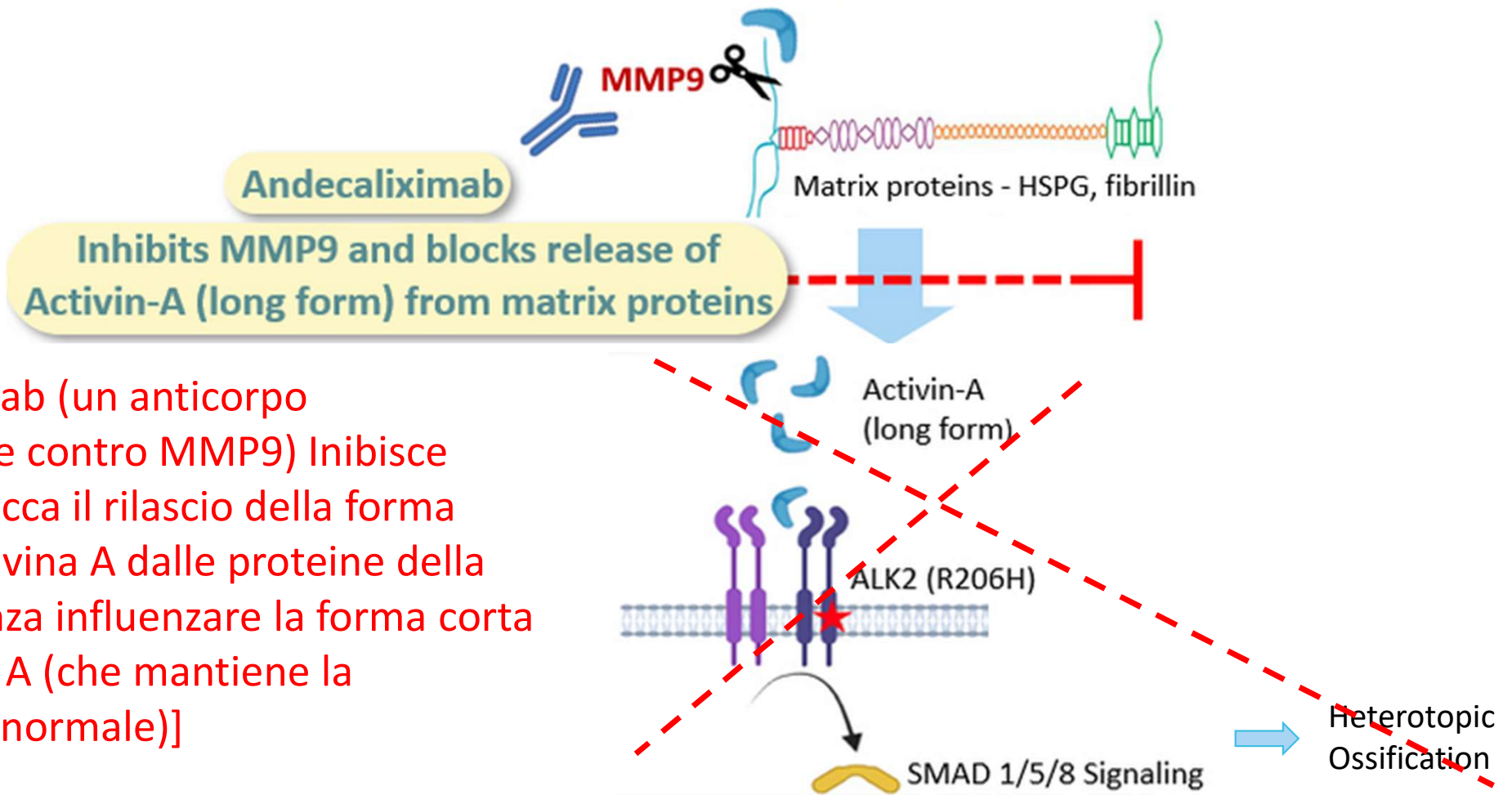
Likely role of MMP-9 in the development of HO in FOP, cont

Probabile ruolo dell'MMP-9 nello sviluppo dell'HO nella FOP, continua



Likely role of MMP-9 in the development of HO in FOP, cont

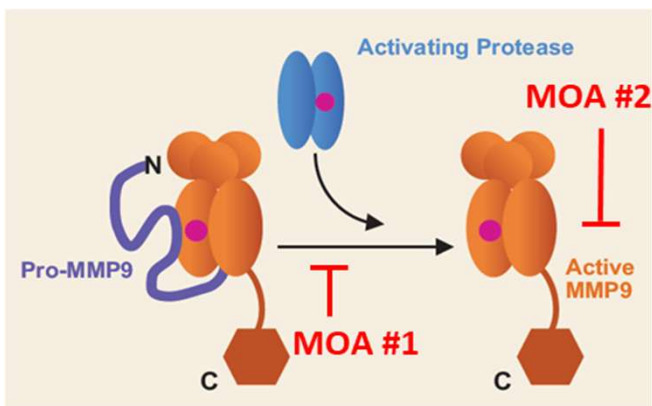
Probabile ruolo dell'MMP-9 nello sviluppo dell'HO nella FOP, continua



Andecaliximab (un anticorpo monoclonale contro MMP9) Inibisce MMP9 e blocca il rilascio della forma lunga di Activina A dalle proteine della matrice [senza influenzare la forma corta dell'Activina A (che mantiene la regolazione normale)]

Andecaliximab: A Potent and Specific Inhibitor of MMP-9

Andecaliximab: un potente e specifico inibitore di MMP-9



Demonstrated a favorable safety profile in prior clinical trials

involving ~1000 adults^{2,3,5}

È stato dimostrato un profilo di sicurezza favorevole in studi clinici precedenti che hanno coinvolto ~1000 adulti^{2, 3, 5}

- Humanized monoclonal antibody (IgG4 isotype) specific to MMP9¹⁻⁵
- Mechanism of action (MOA):
 - **MOA #1:** Primary MOA is inhibition of activation of MMP9 (IC₅₀ 8.2 pM)
 - **MOA #2:** Secondary MOA is direct inhibition of MMP9 activity (IC₅₀ <1 nM)
- Toxicology studies support use in ages ≥ 12 years
- **Anticorpo monoclonale umanizzato (isotipo IgG4) specifico per MMP9¹⁻⁵**
- **Meccanismo d'azione (MOA):**
 - **MOA #1:** Il MOA primario è l'inibizione dell'attivazione di MMP9 (IC₅₀ 8.2 pM)
 - **MOA #2:** Il MOA secondario è l'inibizione diretta dell'attività di MMP9 (IC₅₀ <1 nM)
- **Studi tossicologici supportano l'uso in bambini di età ≥12 anni**

1. Appleby TC, et al; J Biol Chem. 2017; 292(16): 6810-20; 2. Sandborn WJ, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2016; 44(2): 157-69; 3. Gossage DL, et al. Clin Ther. 2018; 40(1): 156-65; 4. Marshall DC, et al PLoS One, 2015; 10(5): e0127063; 5. Sanborn WJ, et al. J Crohns Colitis. 2018; 12(9): 1021-9.

Andecaliximab, Subcutaneous, Pooled Safety Analysis

sottocutaneo, analisi di sicurezza aggregata

Treatment-Related Adverse Events occurring in $\geq 1\%$ of participants receiving subcutaneous (SC) andecaliximab monotherapy in placebo-controlled trials (Median: age = 40 (18-78 years), median duration: DB = 8 weeks; DB +OL= 17 weeks (max 75 weeks))

Eventi avversi correlati al trattamento che si sono verificati in $\geq 1\%$ dei partecipanti sottoposti a monoterapia con andecaliximab per via sottocutanea (SC) in studi controllati con placebo (mediana: età = 40 (18-78 anni), durata mediana: DB = 8 settimane; DB + OL = 17 settimane (max 75 settimane))

Number of Participants With Treatment Related Adverse Event, n (%) Numero di partecipanti con evento avverso correlato al trattamento, n (%)	DB (intervallo di dosi tra 150mg Q2W - 600mg QW SC)		DB+OL
	Total DB Andecaliximab (N=282)	Pooled Placebo (N=91)	Total DB+OL Andecaliximab (N=347)
Injection site erythema Eritema nel sito di iniezione	6 (2.1)	1 (1.1)	8 (2.3)
Anemia	3 (1.1)	0	6 (1.7)
Headache mal di testa	4 (1.4)	0	5 (1.4)
Nausea	4 (1.4)	1 (1.1)	5 (1.4)
Worsening of Crohn's Disease Peggioramento del morbo di Crohn	0	1 (1.1)	5 (1.4)
Eczema	1 (0.4)	0	4 (1.2)
Injection site bruising Lividi nel sito di iniezione	4 (1.4)	1 (1.1)	4 (1.2)
Injection site pain Dolore nel sito di iniezione	3 (1.1)	0	4 (1.2)
Lymphopenia Linfopenia	1 (0.4)	0	4 (1.2)
Oral herpes herpes orale	2 (0.7)	0	4 (1.2)

Abbreviations: DB=double-blind **in doppio cieco**; N= # of participants in the group **di partecipanti nel gruppo**;

OL=open-label **etichetta aperta**; Q2W=every 2 weeks **ogni 2 settimane**; QW=weekly **settimanale**

Source: Pooled Safety Analysis, Table 6.4.1

ASH-FOP-201 (ANDECAL): Phase 2-3 Study of Andecaliximab in FOP – (2-Part Study)

Studio di fase 2-3 sull'uso di Andecaliximab nella FOP - (Studio in 2 parti)

Part 1 (Parte 1) Lead-in Study (Studio Preliminare)

To assess safety, pharmacokinetics (PK)/ pharmacodynamics (PD), and preliminary efficacy of andecaliximab in patients living with FOP

Per valutare la sicurezza, farmacocinetica (PK)/ farmacodinamica (PD), e l'efficacia preliminare di andecaliximab in pazienti che vivono con FOP

- Randomized, double-blind
- Patients will receive one of two doses of andecaliximab (no placebo)
- 13-wk duration followed by Open Label Extension (OLE)
- N = 6-12 patients
- US sites
- **Randomizzato, doppio cieco**
- **I pazienti riceveranno una delle due dosi di andecaliximab (senza placebo)**
- **13 settimane di durata seguite da estensione open label (OLE)**
- **N = 6-12 pazienti**
- **Siti USA**

Part 2 (Parte 2) Main Study (Studio principale)

- Randomized, double-blind, placebo-controlled
- Patients will receive andecaliximab or placebo
- 1-yr duration followed by OLE during which all patients will receive andecaliximab
- N = 60-80 patients
- US and global sites
- **Randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo**
- **I pazienti riceveranno andecaliximab o placebo**
- **Durata di 1 anno seguita da OLE durante il quale tutti i pazienti riceveranno andecaliximab**
- **N = 60-80 pazienti**
- **Siti USA e globali**

ASH-FOP-201 (ANDECAL): Phase 2-3 Study of Andecaliximab in FOP – (2-Part Study)

Studio di fase 2-3 sull'uso di Andecaliximab nella FOP - (Studio in 2 parti)

Part 1 Parte 1

PK/PD Study Studio PK/PD

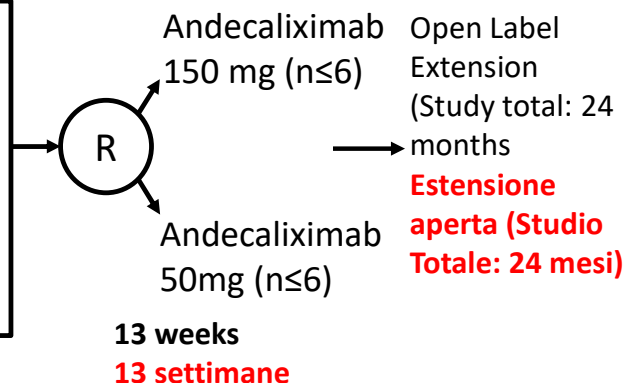
Double-blind (Sponsor unblinded)

Doppio cieco (Sponsor informato)

n=6-12, age ≥15 yrs Part 1a, ≥12 yrs Part 1b

n=6-12, ≥15 anni Parte 1a, ≥12 anni Parte 1b

Part 1a: Na¹⁸F
PET/CT Study
**Studio Na¹⁸F
PET/CT**
Part 1b:
Flare-up Study
**Studi di
riacutizzazione**



Primary Endpoints risultati primari

- Safety **sicurezza**, PK, PD
- Preliminary Efficacy Assessment
- **Valutazione preliminare dell'efficacia**

āshibio

Part 2 Parte 2

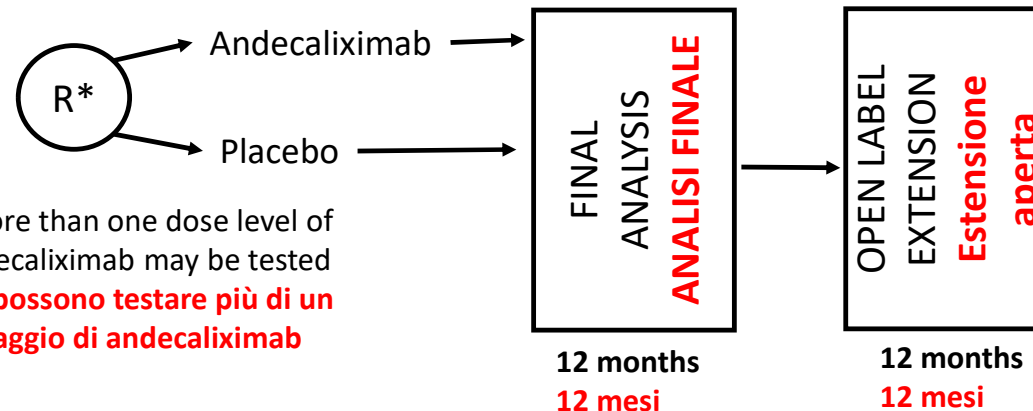
Registration Study Studio di Registrazione

Double-blind, Placebo controlled **doppio cieco controllato con placebo**

n=60-80, age ≥12 yrs → expand to >6 yrs and >2 yrs after safety analysis

n =60-80, età ≥12 anni

espandersi a >6 anni e >2 anni dopo l'analisi di sicurezza



*more than one dose level of andecaliximab may be tested
***Si possono testare più di un dosaggio di andecaliximab**

Primary Endpoints risultati primari

- Number of new HO lesions by whole body CT scan-less head (WBCT) **Numero di nuove lesioni HO tramite TC total body senza testa (WBCT)**
- Safety **sicurezza**

ANDECAL: Eligibility Criteria **Criteri di ammissibilità**

General

- Clinical FOP (congenital and postnatal manifestations)
- Physician confirmed active disease within past year:
 - clinical progression (e.g., new HO) OR
 - flare-up (2 of: pain, swelling, warmth, redness, joint stiffness, decreased range of motion)
- Any activin A receptor type I (ACVR1), pathogenic or likely pathogenic variant
- CAJIS ≤ 19 .
- Able to undergo low-dose whole body CT scan, less head (WBCT-LH) without sedation
- Without potentially confounding chronic disease or active treatment (use of steroids, etc. per the International Clinical Council [ICC] on FOP guidelines are allowed)

Generale

- FOP clinico (manifestazioni congenite e postnatali)
- Malattia attiva confermata dal medico nell'ultimo anno:
 - progressione clinica (ad esempio nuova HO) O
 - flare-up (2 di: dolore, gonfiore, calore, arrossamento, rigidità articolare, ridotta gamma di movimento)
- Qualsiasi attivina A recettore tipo I (ACVR1), patogeno o probabile variante patogena
- CAJIS ≤ 19 .
- In grado di sottoporsi a scansione TC del corpo intero a basse dosi, meno testa (WBCT-LH) senza sedazione
- Senza malattie croniche potenzialmente confondenti o trattamenti attivi (è consentito l'uso di steroidi, ecc. secondo le linee guida FOP dell'International Clinical Council [ICC])

ANDECAL: Current Status **ANDECAL: Stato Attuale**

- **Part 1 patient enrollment is complete** **L'arruolamento dei pazienti nella Parte 1 è completo**
- **Part 1 Sites are in the US**
 - University of California San Francisco
 - University of Pennsylvania
 - Mayo Clinic, Rochester
- **Parte 1 I siti si trovano negli Stati Uniti**
 - Università de California en San Francisco
 - Università della Pennsylvania
 - Clínica Mayo, Rochester
- **Part 2 (Main Study) will be initiated after Part 1 and will enroll Globally**
- **La parte 2 (studio principale) sarà avviata dopo la parte 1 e arruolerà a livello globale**

Thank You **Grazie**

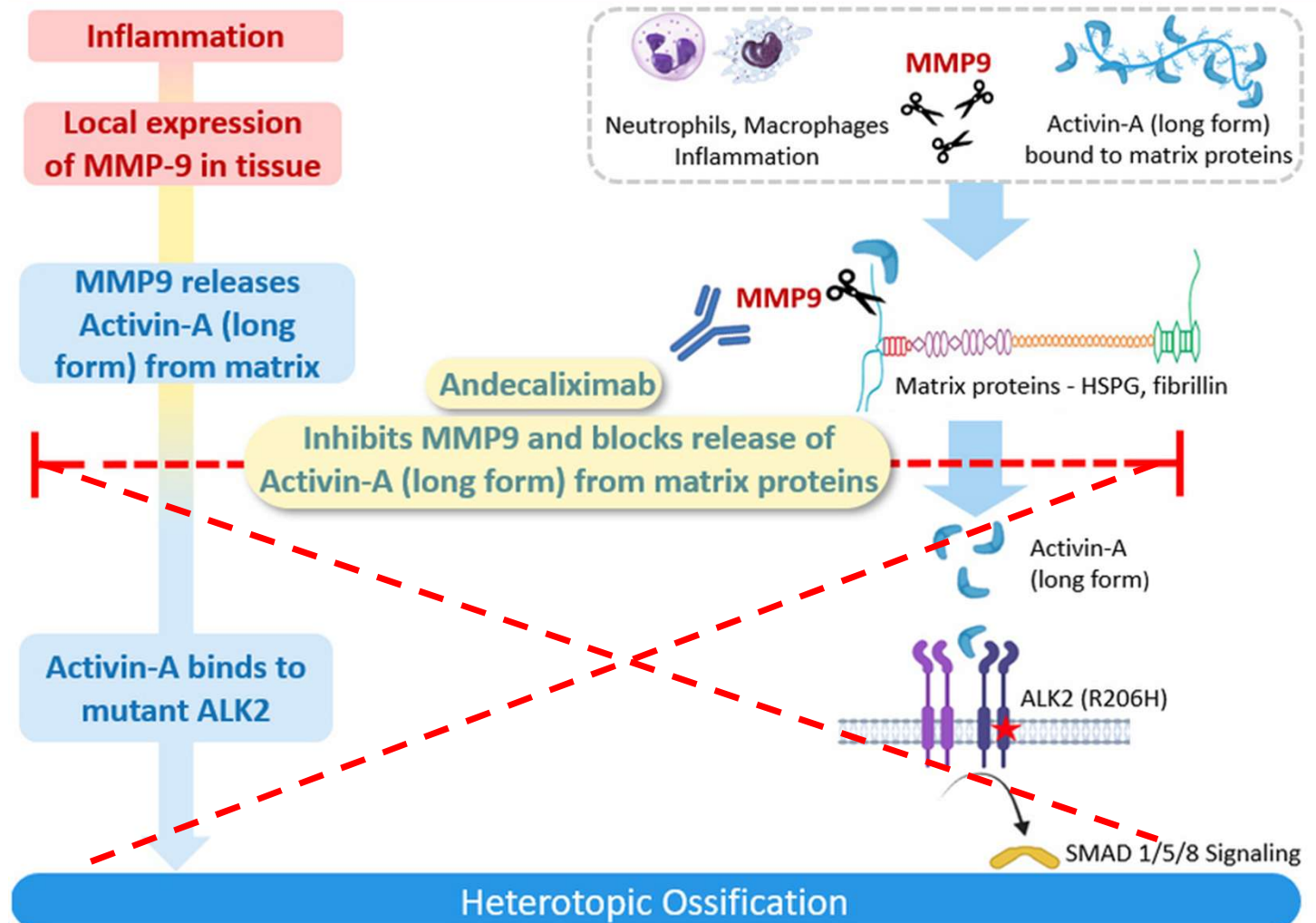
Questions? **Domande?**

Summary: Likely role of MMP-9 in the development of HO in FOP

Sintesi generale: Probabile ruolo dell'MMP-9 nello sviluppo dell'HO nella FOP

Blocking MMP9 with an antibody (andecaliximab) prevents the release of the long form of Activin A without affecting the short form of Activin A (that maintains normal regulation)

Il blocco di MMP9 con un anticorpo (andecaliximab) impedisce il rilascio della forma lunga di Activin A senza influenzare la forma corta dell'Attivina A (che mantiene la regolazione normale)



Hypothetical schema of MMP-9 activity in HO in FOP

Schema ipotetico dell'attività MMP-9 in HO in FOP

