

VANLIGA FRÅGOR

KLINISKT PROGRAM

Clementia

Innehållsförteckning

INLEDNING	1
PALOVAROTEN	3
PVO-1A-201, KLINISK FAS II-PRÖVNING AV PALOVAROTEN HOS PATIENTER MED FOP	3

INLEDNING

Clementia Pharmaceuticals inleder nu den kliniska fas II-studien för palovaroten hos patienter med fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP).

- **Studien PVO-1A-201** är en dubbelblind, placebokontrollerad klinisk fas II-prövning av palovaroten hos patienter med FOP, i samband med skov. Patienter som är minst femton år gamla, som upplever skov i axlarna, armarna, höfterna eller benen, och för vilka studiemedicinering kan påbörjas inom sju dagar från det att skovet började kommer att randomiseras till att få antingen palovaroten eller placebo i sex veckor, med ytterligare sex veckors uppföljning. Tjugofyra patienter kommer att rekryteras till studien: arton som randomiseras till en av tre doser av palovaroten, och sex som randomiseras till placebo. Syftet med studien är att avgöra huruvida palovaroten påverkar nybildningen av ben under och efter ett skov, vid vilken dos, och vilka biverkningar som hör till. Clementia planerar också en öppen studie som förlängning av PVO-1A-201 för alla patienter som fullföljer den tolv veckor långa dubbelblinda kliniska prövningen.

Följande text är frågor och svar om specifika aspekter av Clementias kliniska prövningar. De har tagits fram för att svara på vissa frågor som människor med FOP kan ha, samtidigt som de säkerställer överensstämmelse med gällande regler om kommunikation om ett prövningsläkemedel. För mer information om Clementia, klicka på hem-knappen.

VANLIGA FRÅGOR

PALOVAROTEN

1. Vad är palovaroten?

SVAR: Palovaroten är en agonist till retinsyrareceptor gamma (RAR γ), och tillhör en klass av ämnen som kallas systemiska retinoider. Dessa ämnen har visats kunna blockera benbildning i flera musmodeller av FOP. Palovaroten undersöks som en potentiell behandling för FOP.

2. Har palovaroten testats på djur?

SVAR: Ja, palovaroten har testats både i friska djur och i djurmodeller av FOP. Att testa på friska djur har hjälpt till att hitta vissa av de potentiella biverkningar palovaroten kan orsaka hos människor. När det testades i musmodeller av FOP förebyggde palovaroten nybildning av ben efter skada på ett dosrelaterat sätt, det vill säga att mer benbildning förebyggdes ju högre dosen var.

3. Vilken är den förväntade effekten av palovaroten på människor med FOP?

SVAR: Palovaroten förebyggde nybildning av ben i flera musmodeller av FOP, men om det kommer att göra det i människor också är inte känt. Fas II-studien som Clementia genomför är utformad för att utvärdera den eventuella effekt som palovaroten kan ha på nybildning av ben under och efter ett skov hos patienter med FOP, och vid vilken dos. Denna kliniska prövning kommer också att utvärdera biverkningar kopplade till palovaroten hos patienter med FOP.

4. Har människor någonsin tagit palovaroten? Led någon av dessa patienter av FOP?

SVAR: Åttahundratjugofem människor, innefattande friska frivilliga och patienter med emfysem, har tagit palovaroten sedan juni 2014, men ingen av dessa var en patient med FOP.

PVO-1A-201, KLINISK FAS II-PRÖVNING AV PALOVAROTEN HOS PATIENTER MED FOP

5. Vad är syftet med fas II-prövningen av palovaroten?

SVAR: Syftet med studien är att undersöka huruvida palovaroten påverkar nybildningen av ben under och efter ett skov hos patienter med FOP, vid vilken dos, och vilka biverkningar som hör till.

6. Vem kan delta i den kliniska fas II-prövningen?

SVAR: Den kliniska prövningen är utformad för att observera effekterna av palovaroten hos patienter med FOP som har R206H-mutationen. Prövningen kommer att omfatta 24 patienter. Patienter som är minst femton år gamla, och som kan fullfölja undersökning och registrering inom sju dagar från det att ett skov som sitter i axlarna, armarna, höfterna eller benen börjat, kan eventuellt delta i den kliniska fas II-prövningen. Patienterna måste vara villiga att få behandling med prednison enligt riktlinjerna för behandling av FOP, får inte uppfylla något av prövningens exklusionskriterier, och måste kunna komma till alla besök som planerats enligt protokollet under den 3 månader långa studien. Mer information om den kliniska prövningen samt inklusionskriterierna finns på www.clinicaltrials.gov.

7. Varför är denna kliniska fas II-prövning begränsad till tjugofyra patienter?

SVAR: Kliniska prövningar är utformade för att ge den information som behövs för att avgöra ett ämnes säkerhet och effekt under prövningen på det mest effektiva sättet och med minsta möjliga risk för patienterna. Det avgjordes att 24 deltagare skulle vara tillräckligt för att svara på frågan huruvida palovaroten kan förebygga eller minska mängden heterotop benbildning under och efter ett skov, och vid vilken dos.

8. Varför får inte barn med FOP delta i den kliniska fas II-prövningen?

SVAR: Det behövs mer information innan barn får delta i en klinisk prövning av palovaroten. Clementia håller på att genomföra de undersökningar som krävs för att erhålla denna information, inklusive ytterligare djurstudier och kliniska studier.

9. Vad krävs av deltagare som är registrerade i den kliniska fas II-prövningen?

SVAR: Det kommer att tas fullständig anamnes på patienterna, och de kommer att genomgå en fullständig hälsoundersökning samt laboratorieprov för att avgöra huruvida de uppfyller de kriterier som krävs för att delta i den kliniska prövningen. Patienter som uppfyller kriterierna och som rekryteras till studien kommer sedan att fördelas slumpmässigt i grupper som tar palovaroten, eller i en grupp som tar placebo. Medicineringen tas varje morgon efter frukost i 6 veckor. Patienterna kommer att fortsätta följas under ytterligare 6 veckor efter det att studiemedicineringen har avslutats, så att totala tiden för deltagande i den kliniska prövningen är 12 veckor.

Ett antal tester kommer att utföras under studien för att avgöra huruvida palovaroten kan påverka nybildning av ben under ett skov, och vilka biverkningarna är. Dessa innefattar röntgen, datortomografi och magnetröntgen av de berörda kroppsdelarna, att patienten själv ombeds bedöma smärtan och svullnaden, och att de berörda kroppsdelarnas rörlighet testas. Patienterna kommer dessutom att fylla i frågeformulär avsedda att bedöma fysiska begränsningar och andra allmänna mått på hälsotillståndet.

Även biverkningar kommer att bedömas. I allmänhet kommer dessa tester att utföras vid baslinjen (tidpunkten då patienten rekryteras till studien), vid vecka 6 (vid slutet av behandlingen) och vid vecka 12 (efter den 6 veckor långa uppföljningen).

Mer information om den kliniska prövningen finns på www.clinicaltrials.gov.

10. Vad innebär det att fördelas slumpmässigt till att få behandling med placebo i den kliniska fas II-prövningen?

SVAR: Patienter som rekryterats till den kliniska fas II-prövningen kommer att delas in slumpmässigt i grupper (en process som liknar att singla slant) som antingen får palovaroten eller placebo. I den här studien kommer du att ha tjugofem procents chans (en på fyra) att få placebo, och sjuttiofem procents chans (tre på fyra) att få palovaroten.

11. Vad är placebobehandling och varför används den i den kliniska fas II-prövningen?

SVAR: Placebo är en produkt utan behandlingsverkan som liknar ämnet som undersöks, men som inte består av och inte innehåller palovaroten. Placebobehandling krävs vanligen i kliniska prövningar för att avgöra huruvida ett ämne som undersöks ger någon behandlingsfördel, och för att avgöra vilka biverkningarna är. Att använda en placebogrupp i en klinisk prövning hjälper till att avgöra huruvida en effekt är från ämnet som undersöks, eller om den beror på att patienterna övervakas noga som en del studien, eller är slumpmässig.

12. Kommer deltagarna i den kliniska fas II-prövningen att kunna fortsätta få sin vanliga behandling, som till exempel prednison för ett skov, andra läkemedel och/eller använda utrustning (som till exempel syre, CPAP (kontinuerlig övertrycksbehandling, continuous positive airway pressure), eller liknande)?

SVAR: Ja, även om protokollet för den kliniska prövningen inte tillåter vissa läkemedel på grund av potentiella interaktioner med palovaroten, så är prednison, syre och CPAP tillåtna. Mer information om studien, inklusive tillåtna läkemedel, finns på www.clinicaltrials.gov. Studiepersonalen kommer också att diskutera detta med dig.

13. Vad händer om en patient som rekryterats till den kliniska fas II-prövningen upplever biverkningar av behandlingen?

SVAR: De vanligaste biverkningarna kopplade till palovaroten innefattar påverkan på huden och slemhinnorna (t.ex. på insidan av din näsa och mun), inklusive torr hud, torra läppar, klåda, utslag, rodnande hud, flagnande hud, inflammation i läpparna, muntorrhet och torra ögon.

Det finns andra potentiella biverkningar kopplade till den läkemedelsklass som palovaroten tillhör, de så kallade retinoiderna. Dessa kommer att beskrivas i processen kring informerat samtycke när det övervägs om du kan delta i den kliniska prövningen. Patienten kommer att få möjlighet att diskutera dessa potentiella hälsorisker med studiepersonalen.

Om en patient upplever en biverkning under den kliniska prövningen kommer han/hon att bedömas noga av klinikläkaren och behandlas i enlighet med detta. Patienter kan också välja att när som helst sluta delta i den kliniska prövningen.

14. Var genomförs den kliniska fas II-prövningen?

SVAR: Studien genomförs på tre platser som räknas upp nedan. Det kommer på varje klinik att finnas klinisk prövningspersonal med kunskap om FOP och grundlig utbildning i protokollet för den kliniska prövningen. Information om klinikernas beredskap finns på www.clinicaltrials.gov.

- a. University of Pennsylvania – Studieläkare: Dr. Robert Pignolo och Dr. Fred Kaplan
- b. University of California, San Francisco – Studieläkare: Dr. Ed Hsiao
- c. Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, Frankrike – Studieläkare: Dr. Genevieve Baujat

15. Kommer en patient som inte bor i USA eller i Frankrike att kunna delta i denna kliniska prövning?

SVAR: Ja, patienter som inte bor i USA eller Frankrike kan övervägas för rekrytering till prövningen. Det finns dock många praktiska utmaningar för dessa patienter för att kunna delta i studien på ett bra sätt. Dessa utmaningar innefattar många resor under ett skov: patienten måste kunna komma till kliniken, genomgå alla screeningsaktiviteter, och börja få studieläkemedlet inom 7 dagar från början på ett skov. Patienten måste kunna komma till kliniken för alla besök som krävs under den 12 veckor långa studien, oavsett om de reser fram och tillbaka eller om de flyttar till en plats nära kliniken för hela 12-månadersperioden. Eftersom vissa bedömningar i studien innefattar att patienten själv rapporterar resultat i frågeformulär, måste patienten kunna engelska, franska, italienska eller spanska flytande. Det slutliga beslutet om lämplighet och rekrytering kommer att göras av huvudprövaren på varje klinik.

16. Kommer Clementia att stå för kostnaderna för resor och bostad för deltagare i den kliniska fas II-prövningen som bor för långt bort för att köra till kliniken?

SVAR: Ja, alla rimliga kostnader kopplade till deltagande i studien kommer att täckas, inklusive resor och boende för patienten och en vårdare.

17. Om denna kliniska fas II-prövning lyckas, kommer det att leda till marknadsgodkännande?

SVAR: Denna kliniska fas II-prövning utforskar huruvida palovaroten påverkar nybildning av ben under ett skov hos patienter med FOP, och vid vilken dos. Den kommer också att bedöma biverkningarna av palovaroten hos patienter med FOP. Ytterligare studier kommer att behövas innan en myndighet som till exempel Food and Drug Administration i USA och Europeiska läkemedelsmyndigheten i EU kommer att granska ansökan om marknadsgodkännande för palovaroten avsett som behandling för FOP.

18. Vilken är tidsplanen för marknadsgodkännande för palovaroten?

SVAR: Tidsplanen för marknadsgodkännande är inte känd ännu.

19. Vad händer med patienterna efter att de fullföljt deltagande i den kliniska fas II-prövningen?

SVAR: Clementia planerar en öppen studie som förlängning av PVO-1A-201 för alla patienter som fullföljer den tolv veckor långa dubbelblinda kliniska prövningen.

Öppen innebär att en patient som rekryteras till denna förlängda kliniska prövning och som upplever ytterligare ett skov skulle behandlas med palovaroten oavsett om patienten hade fått placebo eller palovaroten i den första studien. Fler uppgifter kommer att publiceras på www.clinicaltrials.gov när den kliniska prövningen börjar.