

PREGUNTAS FRECUENTES

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Clementia

Índice

INTRODUCCIÓN	1
PALOVAROTENO	2
PVO-1A-201: ENSAYO CLÍNICO DE FASE 2 DEL PALOVAROTENO EN PACIENTES CON FOP	2

INTRODUCCIÓN

Clementia Pharmaceuticals está poniendo en marcha el programa de investigación clínica de fase 2 del palovaroteno en pacientes con fibrodisplasia osificante progresiva (FOP).

- El **estudio PVO-1A-201** es un ensayo clínico de fase 2, con doble enmascaramiento, controlado con placebo, para evaluar el uso del palovaroteno en pacientes con FOP en el momento de una exacerbación. En el estudio participarán pacientes de 15 años en adelante que tengan una exacerbación ubicada en los hombros, los brazos, las caderas o las piernas y que puedan comenzar a recibir el medicamento del estudio en los siete días posteriores al comienzo de la exacerbación. Estos pacientes recibirán palovaroteno o placebo durante seis semanas y el seguimiento se prolongará otras seis semanas. Se incluirá en el estudio a 24 pacientes: 18 recibirán alguna de las tres dosis de palovaroteno y 6 recibirán el placebo. El objetivo del estudio es determinar si el palovaroteno tiene algún efecto sobre la formación de hueso nuevo durante la exacerbación y después de ella y, en ese caso, cuál es la dosis y qué efectos secundarios tiene. Además, Clementia tiene previsto llevar a cabo un estudio sin enmascaramiento de ampliación del PVO-1A-201 para todos los pacientes que completen las 12 semanas de tratamiento del ensayo clínico con doble enmascaramiento.

A continuación se presentan preguntas y respuestas sobre aspectos concretos de los ensayos de Clementia. Dichas preguntas y respuestas se prepararon con el ánimo de aclarar algunas dudas que pudieran tener los afectados por la FOP, y al mismo tiempo velar por la observancia de la normativa pertinente sobre la comunicación relativa a un medicamento experimental. Si desea más información sobre Clementia, pulse el botón de la página de inicio.

PREGUNTAS FRECUENTES

PALOVAROTENO

1. ¿Qué es el palovaroteno?

RESPUESTA: Es un agonista del receptor gamma del ácido retinoico (RAR γ) y pertenece a una clase de compuestos llamados retinoides sistémicos. En varios modelos de ratón de la FOP se ha visto que estos compuestos bloquean la formación del hueso. Se está investigando el palovaroteno como posible tratamiento de la FOP.

2. ¿Se han hecho estudios del palovaroteno en animales?

RESPUESTA: Sí, tanto en animales sanos como en modelos animales de la FOP. Los estudios realizados con animales sanos permitieron determinar algunos de los efectos secundarios que podría tener el palovaroteno en los seres humanos. En modelos de ratón de la FOP, el palovaroteno impidió la formación del hueso nuevo tras una lesión. Este efecto fue dependiente de la dosis; es decir, a mayores dosis, más se impide la formación del hueso.

3. ¿Qué efecto se prevé que tendrá el palovaroteno en las personas que tienen FOP?

RESPUESTA: En varios modelos de ratón de la FOP, el palovaroteno impidió la formación de hueso nuevo, pero no se sabe si tendrá el mismo efecto en las personas. El ensayo clínico de fase 2 que está llevando a cabo Clementia está diseñado para evaluar el efecto que pueda tener el palovaroteno sobre la formación del hueso nuevo durante una exacerbación (y después de ella) en pacientes con FOP, y con qué dosis aparece dicho efecto. Además, el ensayo clínico evaluará los efectos secundarios del palovaroteno en los pacientes con FOP.

4. ¿Cuántas personas tomaron alguna vez palovaroteno? ¿Alguna de ellas sufría de FOP?

RESPUESTA: Hasta junio de 2014 tomaron palovaroteno 825 personas. Unas eran voluntarios sanos y otras eran pacientes con enfisema, pero ninguna tenía FOP.

PVO-1A-201: ENSAYO CLÍNICO DE FASE 2 DEL PALOVAROTENO EN PACIENTES CON FOP

5. ¿Cuál es el objetivo del ensayo de fase 2 con palovaroteno?

RESPUESTA: El objetivo de este ensayo clínico es investigar si el palovaroteno tiene algún efecto sobre la formación de hueso nuevo durante una exacerbación (y después de ella) en pacientes con FOP, y a qué dosis aparece el efecto y con qué efectos secundarios.

6. ¿Quiénes pueden participar en el ensayo clínico de fase 2?

RESPUESTA: Este ensayo clínico está diseñado para observar los efectos del palovaroteno en pacientes con FOP que presentan la mutación R206H, y en él participarán 24 pacientes. Para que se pueda plantear la inclusión de los pacientes en el ensayo clínico de fase 2, deberán tener una edad de 15 años en adelante y estar en condiciones de someterse a la exploración y la inclusión antes de que hayan pasado más de siete días desde el inicio de una exacerbación ubicada en los hombros, los brazos, las caderas o las piernas. Los pacientes tendrán que estar dispuestos a recibir un tratamiento con prednisona según lo estipulan las guías de tratamiento de la FOP, no podrán presentar ninguno de los criterios de exclusión del ensayo clínico y tendrán que poder acudir a todas las visitas que están programadas en el protocolo para la duración del ensayo (tres meses). En la web www.clinicaltrials.gov se pueden consultar más detalles del ensayo clínico, incluidos sus criterios de admisión.

7. ¿Por qué solo participarán 24 pacientes en este ensayo clínico de fase 2?

RESPUESTA: Los ensayos clínicos están pensados para brindar la información necesaria para conocer la seguridad y la eficacia del compuesto experimental del modo más eficiente y con el menor riesgo posible para los pacientes. Se determinó que con 24 participantes sería suficiente para responder la pregunta de si el palovaroteno es capaz de evitar la osificación heterotópica (o disminuir su cantidad) durante una exacerbación y después de ella, y a qué dosis.

8. ¿Por qué no pueden participar niños con FOP en el ensayo clínico de fase 2?

RESPUESTA: Antes de poder incluir a niños en un ensayo clínico con palovaroteno se necesita más información. Clementia está llevando a cabo las tareas necesarias para obtener dicha información, como por ejemplo otros estudios clínicos y con animales.

9. ¿Qué tendrán que hacer los participantes del ensayo clínico de fase 2?

RESPUESTA: A los pacientes se les revisará la historia clínica completa y se les hará una exploración física y unos análisis clínicos para determinar si cumplen con todos los criterios de admisión del ensayo clínico. A quienes los cumplan y sean incluidos en él se los asignará al azar a recibir el palovaroteno o un placebo, que el paciente deberá tomar todas las mañanas (después del desayuno) durante seis semanas. Una vez que concluya la administración del medicamento del estudio, el seguimiento proseguirá seis semanas más, con lo que la participación total en el ensayo clínico durará 12 semanas.

Durante el ensayo clínico se harán diversas evaluaciones para determinar si el palovaroteno tiene efectos sobre la formación del hueso nuevo durante una exacerbación, y qué efectos secundarios tiene. Por ejemplo, se hará una evaluación del

lugar de la exacerbación mediante radiografías, TAC y RMN, el paciente evaluará el dolor y los síntomas de inflamación, y se determinará la amplitud de movimientos del lugar de la exacerbación. Además, los pacientes llenarán cuestionarios para evaluar sus restricciones físicas y otros parámetros generales de salud. Por último, se evaluarán los efectos secundarios. En general, estas evaluaciones se harán en la visita inicial (cuando se incluya a la persona), en la semana 6 (al final del tratamiento) y en la semana 12 (al término del periodo de seguimiento de seis semanas).

En la web www.clinicaltrials.gov se pueden consultar más detalles del ensayo clínico.

10. ¿Qué significa que a uno le asignen al azar un tratamiento con placebo en el ensayo clínico de fase 2?

RESPUESTA: A los pacientes incluidos en el ensayo clínico de fase 2 se los asignará al azar (algo parecido a cara o ceca) al grupo del palovaroteno o el placebo. El participante de este ensayo clínico tendrá un 25% de probabilidad (1 de cada 4) de recibir el placebo y un 75% de probabilidad (3 de cada 4) de recibir palovaroteno.

11. ¿Qué es un placebo y por qué se usa en el ensayo clínico de fase 2?

RESPUESTA: El placebo es un producto que carece de efectos terapéuticos y que tiene el mismo aspecto que el compuesto experimental (palovaroteno) pero no lo es ni lo contiene. Con frecuencia es necesario usar placebos en los ensayos clínicos para determinar si un compuesto experimental brinda algún beneficio terapéutico, así como para determinar los efectos secundarios. Usar un grupo de placebo en un ensayo clínico ayuda a determinar si los efectos observados se deben realmente al compuesto experimental, o se deben al azar o al hecho de que a los pacientes se les da un seguimiento minucioso en el marco del ensayo clínico.

12. ¿Recibirán los participantes del ensayo clínico de fase 2 la atención habitual (por ejemplo, prednisona para la exacerbación), otros medicamentos u otros dispositivos [oxígeno, respiración artificial con presión continua positiva (CPAP), etc.]?

RESPUESTA: Sí. Aunque el protocolo del ensayo clínico prohíbe algunos medicamentos por sus posibles interacciones con el palovaroteno, se permite el uso de la prednisona, el oxígeno y la respiración artificial con CPAP. En la web www.clinicaltrials.gov se pueden consultar más detalles sobre el ensayo clínico, entre ellos los medicamentos permitidos. El personal del ensayo clínico comentará estos aspectos con el participante.

13. ¿Qué sucede si un participante en el ensayo clínico de fase 2 tiene efectos secundarios del tratamiento?

RESPUESTA: Los efectos secundarios más frecuentes del palovaroteno son afecciones de la piel y las mucosas (por ejemplo, el interior de la nariz y la boca): sequedad de la piel, sequedad en los labios, comezón, erupción, enrojecimiento de la piel, descamación cutánea, inflamación de los labios, sequedad de la boca y sequedad de los ojos.

La clase de medicamentos a la que pertenece el palovaroteno (llamados retinoides) puede dar lugar a otros efectos secundarios, que se comentarán durante el proceso de consentimiento informado cuando se plantee la participación del paciente en el ensayo clínico. El paciente podrá comentar con el personal del ensayo clínico cuáles son estos riesgos para la salud.

Si un paciente sufre un efecto secundario durante el ensayo clínico, el médico del centro de investigación lo evaluará detenidamente y recibirá el tratamiento correspondiente. Por otro lado, los pacientes que lo deseen podrán retirarse del ensayo clínico en cualquier momento.

14. ¿Dónde se lleva a cabo el ensayo clínico de fase 2?

RESPUESTA: El ensayo clínico se lleva a cabo en los tres centros que se indican a continuación. En cada uno de esos centros clínicos habrá personal investigador con conocimientos sobre la FOP y capacitación adecuada sobre el protocolo del estudio clínico. En la web www.clinicaltrials.gov se puede obtener detalles sobre el estado de preparación del centro.

- a. Universidad de Pensilvania. Los médicos del ensayo clínico son el Dr. Robert Pignolo y el Dr. Fred Kaplan.
- b. Universidad de California, San Francisco. El médico del ensayo clínico es el Dr. Ed Hsiao.
- c. Hospital Necker-Enfants Malades (París, Francia). La médica del ensayo clínico es la Dra. Genevieve Baujat.

15. ¿Podrá participar en este ensayo clínico un paciente que no resida en los Estados Unidos o en Francia?

RESPUESTA: Sí. Se podrá evaluar la inclusión en el ensayo de pacientes que no residan en los EE. UU. o en Francia, aunque para que dicha participación transcurra sin inconvenientes habrá que superar muchos obstáculos prácticos. Por ejemplo, los requisitos de viaje en caso de exacerbación son rigurosos: el paciente tendrá que acudir al centro clínico, someterse a todas las actividades de selección y comenzar a recibir el medicamento del estudio antes de que hayan pasado más de siete días desde el comienzo de la exacerbación. Además, el paciente tendrá que acudir al centro clínico para todas las visitas exigidas durante las 12 semanas del ensayo clínico, ya sea en viajes

de ida y regreso o estableciéndose cerca del centro clínico durante las 12 semanas. Además, dado que algunas evaluaciones del estudio se hacen mediante cuestionarios que debe llenar en persona el paciente, será imprescindible que se maneje con fluidez en inglés, francés, italiano o español. El investigador principal de cada centro clínico será quien tome las decisiones finales sobre la idoneidad y la inclusión de los participantes.

16. ¿Financiará Clementia el transporte y el alojamiento a los participantes del ensayo clínico de fase 2 que vivan demasiado lejos como para acudir en automóvil al centro clínico?

RESPUESTA: Sí. Se cubrirán todos los gastos razonables derivados de la participación en este ensayo, lo que incluye los gastos de desplazamiento y alojamiento del paciente y un cuidador.

17. Si este ensayo clínico de fase 2 tiene éxito, ¿se traducirá en una autorización de comercialización?

RESPUESTA: En este ensayo clínico de fase 2 se investigará si el palovaroteno tiene efectos sobre la formación de hueso nuevo en los pacientes con FOP, y con qué dosis. También se evaluarán los efectos secundarios del palovaroteno en los pacientes con FOP. Para que una agencia reguladora (como por ejemplo la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos o la Agencia Europea del Medicamento) analice la solicitud de comercialización del palovaroteno como tratamiento de la FOP, serán necesarios más estudios.

18. ¿Cuánto tardará en obtenerse la autorización de comercialización del palovaroteno?

RESPUESTA: Aún no se conoce el tiempo que tardará en obtenerse la autorización de comercialización del palovaroteno.

19. ¿Qué les sucederá a los pacientes cuando haya finalizado su participación en el ensayo clínico de fase 2?

RESPUESTA: Clementia tiene previsto llevar a cabo un estudio sin enmascaramiento de ampliación del PVO-1A-201 para todos los pacientes que completen las 12 semanas de tratamiento del ensayo clínico con doble enmascaramiento.

"Sin enmascaramiento" significa que los pacientes que participen en este ensayo de ampliación y presenten una exacerbación recibirán un tratamiento con palovaroteno, tanto si en el primer estudio recibieron placebo como si recibieron palovaroteno. En la web www.clinicaltrials.gov se anunciarán los detalles cuando comience el ensayo clínico.