

Preguntas frecuentes sobre el ensayo de extensión abierto de fase II – Parte B

NUEVAS PREGUNTAS FRECUENTES	2
¿En qué estado se encuentra el programa clínico de Clementia para la FOP?.....	2
¿Qué es la Parte B?.....	2
¿Cuáles son las nuevas pautas posológicas?	2
¿Esta modificación revela si el palovaroteno funciona o no?	3
¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de las dosis más altas del palovaroteno que se evalúan en la Parte B?	3
¿Quién es apto para participar en la Parte B del estudio de extensión abierto?	4
¿En qué consistirá la participación en el estudio?.....	4
¿Qué ocurrirá cuando se haya completado la Parte B?	6
¿Qué ha ocurrido con en el estudio «en el domicilio» (PVO-1A-203)?	6
¿Cuándo está previsto que comience el ensayo de fase III?	6
¿Cuáles son los plazos para la autorización de comercialización?	6
¿Mi participación en la Parte B me impide participar en cualquier otro ensayo, como el ensayo de fase III?	6
¿Mi participación en el estudio de evolución natural (PVO-1A-101) me impide participar en la Parte B?	6
¿Está disponible el palovaroteno para las personas que no están incluidas en la Parte B?.....	6
Preguntas frecuentes publicadas anteriormente - Cambios significativos propuestos	7
¿Qué es el palovaroteno?.....	7
¿Se ha probado el palovaroteno en animales?	7
¿Qué es una exacerbación que cumpla los requisitos?	7
¿Dónde se está llevando a cabo el ensayo?	7
Preguntas frecuentes publicadas anteriormente - Sin cambios o cambios sin importancia	8
¿Cubre Clementia los costes de la participación en el ensayo?	8
¿Podrán recibir los participantes en la Parte B del ensayo clínico de extensión de fase II abierto su tratamiento habitual (como prednisona) para una exacerbación u otros medicamentos o emplear otros productos sanitarios como para la administración de oxígeno o presión positiva continua aérea (PPCA)?	8

NUEVAS PREGUNTAS FRECUENTES

¿En qué estado se encuentra el programa clínico de Clementia para la FOP?

RESPUESTA: El programa clínico de Clementia está recopilando y analizando datos sobre la seguridad y la eficacia del palovaroteno como posible tratamiento para la FOP. Estos datos se incluirán en una solicitud de autorización de comercialización que se presentará a las autoridades reguladoras, como la Food and Drug Administration (FDA), que es la agencia estadounidense de medicamentos, y la Agencia Europea de Medicamentos de la UE, para que los estudien y determinen si autorizan el palovaroteno como tratamiento para la FOP. En la tabla siguiente se indican los estudios clínicos.

Ensayo clínico de fase II (PVO-1A-201)	Ensayo de extensión abierto de fase II (PVO-1A-202)		Estudio observacional (PVO-1A-001) o Estudio “Historia natural de FOP”
	Parte A	Parte B	
Completado	Completado	Reclutando pacientes	Reclutando pacientes
Estudio de fase II, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo que evalúa el efecto de dos dosis diferentes de palovaroteno en la formación de hueso nuevo durante y después de una exacerbación en pacientes con FOP.	Estudio de extensión abierto y de fase II que evalúa la seguridad y la eficacia a largo plazo de palovaroteno en la formación de hueso nuevo durante y después de una exacerbación.	Estudio de extensión abierto y de fase II que evalúa la exploración de la administración en pacientes con FOP.	Estudio observacional y longitudinal de evolución natural en personas con FOP diseñado para comprender la progresión de la enfermedad y su impacto a lo largo del tiempo.

¿Qué es la Parte B?

RESPUESTA: La Parte B no es un nuevo estudio, sino una modificación del estudio de extensión abierto de fase II (PVO-1A-202) que incluye nuevas pautas de administración del palovaroteno. El objetivo de la Parte B es evaluar la seguridad y la eficacia de una pauta de administración prolongada, así como de una pauta de administración a corto plazo para exacerbaciones, con dosis más altas y administradas durante más tiempo que en los ensayos de fase II anteriores. La exploración de la administración ampliada es esencial en esta fase del desarrollo del fármaco y tendrá una gran influencia en el diseño de los ensayos posteriores.

¿Cuáles son las nuevas pautas posológicas?

En la Parte B, los participantes son separados en dos grupos, una cohorte de adultos y una cohorte pediátrica, en función de su madurez ósea. La administración prolongada, que puede ayudar a asegurarnos de que el medicamento esté presente antes de reconocer los síntomas de una exacerbación y se utiliza con frecuencia en otras enfermedades con exacerbaciones o manifestaciones agudas, se evaluará primero en la cohorte de adultos, que incluye adultos y adolescentes que hayan alcanzado prácticamente la totalidad de su crecimiento (madurez ósea >90 %). No es necesario evaluar primero la seguridad y la eficacia de la administración prolongada en la cohorte de adultos antes de que pueda utilizarse en niños en crecimiento en la cohorte pediátrica. Durante las exacerbaciones que cumplan los criterios establecidos en el estudio, todos los participantes recibirán tratamiento de corta duración a una dosis mayor y durante más tiempo que en los ensayos anteriores. No hay placebo en la Parte B, por lo que todos los participantes recibirán el palovaroteno. En la tabla siguiente se indica la dosis exacta y la duración del tratamiento.

	Administración del palovaroteno		Duración del tratamiento
	Cohorte de adultos	Cohorte pediátrica	
Pauta posológica	Prolongada	5 mg	Ninguna*
	Dosis para la exacerbación	20 mg	Equivalente ajustado al peso
		10 mg	Equivalente ajustado al peso
		La primera dosis se tomará cuando el investigador principal haya confirmado la exacerbación. Si la dosis no se tolera, se procederá a su reducción.	

*No es necesario evaluar primero la seguridad y la eficacia de la administración prolongada en la cohorte de adultos antes de que pueda utilizarse en niños en crecimiento en la cohorte pediátrica.

Puede encontrarse información adicional en www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02279095 y en www.orpha.net.

¿Esta modificación revela si el palovaroteno funciona o no?

No. El ensayo de fase II (PVO-1A-201) que ha finalizado ya la inclusión se diseñó como un estudio exploratorio de búsqueda de dosis y analizó la seguridad y la eficacia de dos dosis diferentes del palovaroteno en pacientes con una exacerbación. El ensayo de extensión abierto (PVO-1A-202) se diseñó para evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo del palovaroteno en pacientes que habían participado en el ensayo de fase II doble ciego. Los nuevos datos del ensayo de extensión abierto han indicado que el riesgo de desarrollar osificación heterotópica puede no ser el mismo con todas las exacerbaciones. Este nuevo dato y otros nos han permitido avanzar para explorar nuevas pautas posológicas.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de las dosis más altas del palovaroteno que se evalúan en la Parte B?

RESPUESTA: Los efectos secundarios más frecuentes asociados al palovaroteno afectan a la piel y a las mucosas que recubren el interior de la nariz y la boca, e incluyen sequedad de piel, labios, boca u ojos; inflamación labial; picor; erupción cutánea o enrojecimiento; y descamación. Estos efectos secundarios, que se tratan con cremas hidratantes y antihistamínicos, pueden producirse con mayor frecuencia o ser más molestos con las dosis más altas del palovaroteno. También se vigilará en los niños la aparición de posibles efectos secundarios relacionados con el crecimiento de los huesos.

El investigador principal tiene la opción de reducir la dosis si los síntomas de los efectos secundarios no se toleran o puede recomendar algunos tratamientos para tratar de prevenir los efectos secundarios. Asegúrese de notificar al investigador principal los efectos secundarios que sufra mientras tome el palovaroteno.

¿Quién es apto para participar en la Parte B del estudio de extensión abierto?

Pueden incluirse en el estudio los 40 pacientes que han completado el ensayo de fase II (PVO-1A-201) y, en la cohorte de adultos, pueden incluirse un máximo de 20 adultos o adolescentes nuevos que hayan finalizado casi por completo su crecimiento. Para participar en el ensayo de extensión abierto, los nuevos participantes deberán cumplir todos los criterios de inclusión.

Los nuevos participantes aptos deben:

- ✓ Vivir en la Argentina, Canadá, Francia, Reino Unido o EE. UU., según las disposiciones reglamentarias
- ✓ Haber comunicado como mínimo dos exacerbaciones en los últimos dos años, pero no haber tenido síntomas de una exacerbación en las cuatro últimas semanas en el momento de la inclusión
- ✓ Haber alcanzado el 90 % de su madurez ósea (si son menores de 18 años), lo que significa que los huesos casi han dejado de crecer según la medición realizada en el proceso de selección para la inclusión
- ✓ Haber experimentado ciertas limitaciones de movimiento en las articulaciones, pero no el bloqueo completo de la mayoría, según una evaluación normalizada que debe efectuar el investigador principal del centro
- ✓ Ser portadores de la mutación más frecuente (R206H) asociada a la FOP, confirmada mediante un estudio genético realizado en la selección
- ✓ Poder acudir a todas las visitas programadas al centro durante el ensayo
- ✓ Cumplir todos los demás criterios de inclusión

En www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02279095 y en www.orpha.net se facilita más información y otros criterios de inclusión.

¿En qué consistirá la participación en el estudio?

RESPUESTA: La participación en el estudio supone viajar a un centro del ensayo clínico, visitas remotas y llamadas telefónicas para completar todas las evaluaciones necesarias. Las visitas al centro exigen desplazarse a un centro del ensayo clínico, mientras que las visitas remotas las realiza en el domicilio del participante personal del estudio cualificado o se hacen en un centro médico local, cuando es posible.

Las evaluaciones y su calendario varía en función de la pauta posológica del participante y la cohorte en la que esté, como se indica a continuación. En caso de tener preguntas sobre las evaluaciones, deberá contactarse con el equipo del personal del ensayo clínico para comentar los riesgos, los beneficios y las limitaciones. Está disponible más información en www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02279095 y en www.orpha.net.

Calendario de evaluaciones para la pauta de administración prolongada (cohorte de adultos exclusivamente)				
	Visita de selección en el centro	Visita en el centro o visita remota (si es posible) Mensual	Visita en el centro o visita remota (si es posible) Cada tres meses (salvo cuando coincida con la visita anual al centro)	Visita en el centro Meses del estudio 12 y 24
Estudio radiológico	– Exploración por TAC de cuerpo entero a dosis baja (salvo la cabeza) – Radiografías (mano/muñeca y rodilla)**			– Exploración por TAC de cuerpo entero a dosis baja (salvo la cabeza)
Exploración física	✓			✓
Análisis de sangre/orina	✓	✓*	✓	✓
Cuestionarios/ Evaluaciones por el propio paciente	✓			✓
Calendario de evaluaciones sin tratamiento (cohorte pediátrica exclusivamente)				
	Selección y contactos telefónicos mensuales Meses 6, 18 y 24	Visita en el centro Mes 12		
Estudio radiológico		-Radiografías (mano/muñeca y rodilla)** Exploración por TAC a dosis baja***		
Exploración física		✓		
Análisis de sangre/orina		✓		
Calendario de evaluaciones para la administración breve para las exacerbaciones que cumplan los requisitos (Cohortes de adultos y pediátrica)				
	Visita en el centro Selección/Visita basal para la exacerbación	Visitas en el centro o visitas remotas (si es posible) Cada dos semanas hasta la finalización del tratamiento	Visita en el centro Día 84 de la exacerbación/finalización del tratamiento	
Estudio radiológico	– Radiografías (mano/muñeca y rodilla)** – Exploración por TAC a dosis baja (en la localización de la exacerbación)*** – RMN (en la localización de la exacerbación)****		– Radiografías (mano/muñeca y rodilla)** – Exploración por TAC a dosis baja (en la localización de la exacerbación)*** – RMN (en la localización de la exacerbación)****	
Exploración física	✓		✓	
Análisis de sangre/orina	✓	✓	✓	
Cuestionarios/ Evaluaciones por el propio paciente	✓	✓	✓	

*Solo prueba de embarazo en orina para aquellas mujeres que puedan quedarse embarazadas

**Solo para participantes <18 años o en la cohorte pediátrica, para medir su madurez ósea

***Las radiografías se realizarán si no se puede hacer un TAC al participante

****Puede realizarse una ecografía si no se puede hacer una RMN al participante

¿Qué ocurrirá cuando se haya completado la Parte B?

RESPUESTA: Los resultados de la Parte B más los de otros ensayos de la fase II de Clementia y el estudio de evolución serán fundamentales para diseñar ensayos clínicos futuros en la FOP, y a los participantes de la Parte B que cumplan otros criterios de elegibilidad se les ofrecerá participar en un ensayo de extensión abierto a largo plazo separado.

¿Qué ha ocurrido con el estudio «en el domicilio» (PVO-1A-203)?

RESPUESTA: Cuando comience la Parte B, se interrumpirá el estudio en el domicilio para poder evaluar sin riesgos las nuevas pautas posológicas. Es necesario obtener datos sobre estas nuevas pautas posológicas antes de reanudar el estudio en el domicilio.

¿Cuándo está previsto que comience el ensayo de fase III?

RESPUESTA: Aún no se sabe cuándo comenzará un ensayo de fase III. Los datos de los ensayos de fase II y del estudio de evolución natural en curso de Clementia serán esenciales para diseñar el ensayo de fase III y determinar cuándo puede iniciarse.

¿Cuáles son los plazos para la autorización de comercialización?

RESPUESTA: Se desconocen los plazos para la autorización de comercialización. Una vez finalizada la Parte B, se analizarán los datos para evaluar la eficacia y la seguridad del palovaroteno. Probablemente se necesiten más estudios, como un ensayo de fase III, antes de que una autoridad reguladora, como la agencia estadounidense de medicamento (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos de la UE, analicen la solicitud de autorización de comercialización del palovaroteno como tratamiento para la FOP.

¿Mi participación en la Parte B me impide participar en cualquier otro ensayo, como el ensayo de fase III?

RESPUESTA: No es posible saber los criterios de admisión de los estudios futuros. No obstante, los participantes pueden decidir abandonar la Parte B en cualquier momento.

¿Mi participación en el estudio de “Historia natural de FOP” (PVO-1A-101) me impide participar en la Parte B?

RESPUESTA: Los participantes en el estudio de “Historia natural de FOP” o el estudio de evolución natural pueden pasar a la Parte B si cumplen todos los criterios de elegibilidad, pero no pueden participar en ambos estudios al mismo tiempo.

¿Está disponible el palovaroteno para las personas que no están incluidas en la Parte B?

RESPUESTA: Por ser un tratamiento en investigación, el palovaroteno solo está disponible actualmente en un ensayo clínico aprobado. El objetivo principal del programa de fase II es determinar si el palovaroteno puede impedir la formación de hueso nuevo en el momento de una exacerbación, y en qué dosis puede hacerlo y con qué efectos secundarios. Los datos del ensayo de fase II (PVO-1A-201) y del ensayo de extensión abierto de fase II (PVO-1A-202, Partes A y B) ofrecerá respuestas preliminares a estas preguntas. Clementia está trabajando con rapidez y diligencia para obtener y analizar los datos necesarios para determinar la seguridad y eficacia, y para diseñar los pasos siguientes en el programa clínico del palovaroteno.

Las personas que no participan en el ensayo de fase II pueden decidir participar en el estudio de evolución natural, que está proporcionándonos más información para comprender la enfermedad y es un componente fundamental de nuestro programa clínico. Este ensayo ya nos está proporcionando datos esenciales que, en nuestra opinión, nos ayudarán a mejorar nuestras estrategias futuras de tratamiento de la FOP.

Preguntas frecuentes publicadas anteriormente - Cambios significativos propuestos

¿Qué es el palovaroteno?

RESPUESTA: El palovaroteno es un compuesto oral y un agonista de los receptores gamma del ácido retinoico (RAR γ). Es parte de una clase de compuestos llamados retinoides sistémicos. Se ha demostrado que el palovaroteno bloquea la osificación heterotópica (OH) en modelos de FOP de ratón. La OH es hueso normal que se ha formado en un lugar anómalo. El palovaroteno se ha investigado como posible tratamiento para la FOP, una enfermedad caracterizada por OH, en ensayos clínicos de Clementia.

¿Se ha probado el palovaroteno en animales?

RESPUESTA: El palovaroteno se ha probado tanto en animales sanos como en modelos animales de FOP. Los estudios en animales sanos ayudaron a determinar los posibles efectos secundarios del palovaroteno en seres humanos. Cuando se analizaron modelos de FOP de ratón, el palovaroteno administrado de forma prolongada impidió la osificación heterotópica espontánea. Además, el palovaroteno impidió la OH en un modelo inducido por traumatismos de forma dependiente de la dosis, de forma que las dosis más altas daban lugar a grados mayores de inhibición de OH y las dosis máximas ocasionaban una inhibición completa de la OH.

¿Qué es una exacerbación que cumpla los requisitos?

Una exacerbación se caracteriza por un mínimo de dos de los síntomas siguientes: dolor, hinchazón, disminución de la amplitud de movimientos, rigidez, calor o enrojecimiento. Una exacerbación que cumpla los requisitos es la que se produce en brazos, piernas, caderas, pecho, abdomen, cuello o región lumbar. Los participantes del estudio deberán ponerse en contacto con el equipo del centro del ensayo inmediatamente si sospechan que tienen una exacerbación en alguna parte del cuerpo.

¿Dónde se está llevando a cabo el ensayo?

RESPUESTA: La Parte B se llevará a cabo en cuatro centros, como se indica a continuación. En cada centro, hay personal del ensayo clínico que es experto en la FOP y tiene formación sobre el protocolo del estudio. Todos los centros deben recibir la aprobación de la autoridad reguladora de su país y de los comités éticos de su hospital antes de incluir pacientes en la Parte A. Las personas con FOP que residan en la Argentina, los EE. UU., Canadá, Reino Unido o Francia y estén interesadas en participar deberán ponerse en contacto con uno de los centros del ensayo clínico directamente.

Centro	Investigador Principal	Número de teléfono
Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina	Dra. Carmen L. De Cunto	+ 54 11 49590200, int. 4153
Universidad de Pennsylvania, Filadelfia, EE. UU.	Dr. Robert J. Pignolo	+ 1 215-294-9112
Universidad de California, San Francisco, EE. UU.	Dr. Edward Hsiao	+ 1 415-353-9087
Hôpital Necker-Enfants Malades, París, Francia	Dra. Genevieve Baujat	+ 33 7-85-98-05-46
Royal National Orthopaedic Hospital, Londres, Inglaterra	Dr. Richard Keen	+ 44 208-909-5425

Puede encontrarse más información en: www.clementiapharma.com/clinical-trials/participating-clinical-trial-sites/, www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02279095 y www.orpha.net.

Preguntas frecuentes publicadas anteriormente - Sin cambios o cambios sin importancia

¿Cubre Clementia los costes de la participación en el ensayo?

RESPUESTA: Estarán cubiertos todos los costes razonables asociados a la participación en el ensayo, como desplazamiento, comida y alojamiento para el participante del estudio y un máximo de dos cuidadores. La encargada de las reservas para el viaje y el alojamiento será una agencia especializada en planificación de viajes para personas con movilidad restringida.

¿Podrán recibir los participantes en la Parte B del ensayo clínico de extensión de fase II abierto su tratamiento habitual (como prednisona) para una exacerbación u otros medicamentos o emplear otros productos sanitarios como para la administración de oxígeno o presión positiva continua aérea (PPCA)?

RESPUESTA: El protocolo del ensayo clínico no permite determinados medicamentos debido a posibles interacciones con el palovaroteno, pero sí puede utilizarse prednisona, oxígeno y PPCA. El personal del centro del ensayo clínico comentará la medicación aceptable y no aceptable con más detalle.

Está disponible más información sobre la medicación aceptable en www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02279095 y www.orpha.net