

FAQ – Domande Frequenti

PROGRAMMA CLINICO

Clementia

Indice

PROLOGO	1
PALOVAROTENE	2
PVO-1A-201, STUDIO CLINICO DI FASE 2 SUL PALOVAROTENE IN PAZIENTI AFFETTI DA FOP	2

PROLOGO

Clementia Pharmaceuticals sta dando il via alla fase 2 del programma clinico per il palovarotene nei pazienti con fibrodisplasia ossificante progressiva (FOP).

- **Lo Studio PVO-1A-201** è uno studio clinico di fase 2 in doppio cieco, controllato con placebo, sul palovarotene nei pazienti affetti da FOP al momento della riacutizzazione. Pazienti con almeno quindici anni di età, con riacutizzazioni a spalle, braccia, anche o gambe e per i quali sia possibile avviare la terapia con il farmaco oggetto dello studio entro sette giorni dalla riacutizzazione sono randomizzati a ricevere palovarotene o placebo per sei settimane, con altre 6 settimane di follow-up. In questo studio saranno inseriti 24 pazienti: 18 randomizzati a ricevere una di tre dosi di palovarotene e 6 il placebo. Lo scopo di questo studio è di stabilire se il palovarotene influisce sulla formazione di nuovo tessuto osseo durante e dopo l'episodio di riacutizzazione, a quali dosaggi e con quali effetti collaterali associati. Clementia sta anche progettando uno studio di estensione in aperto per PVO-1A-201 per tutti i pazienti che completano le 12 settimane di studio clinico in doppio cieco.

Seguono alcune domande e risposte su aspetti specifici degli studi di Clementia. Sono state preparate per soffermarsi su determinati problemi che potrebbe incontrare la comunità di pazienti affetti da FOP, assicurando nel contempo il rispetto delle relative normative in materia di comunicazione sui farmaci sperimentali. Cliccare sul clementiapharma.com per ulteriori informazioni su Clementia.

FAQ (domande frequenti)

PALOVAROTENE

1. Cos'è il palovarotene?

RISPOSTA: Il palovarotene è un agonista del recettore gamma dell'acido retinoico (RAR γ) e rientra in una classe di composti denominati retinoidi sistemici. Si è notato che questi composti bloccano la formazione di tessuto osseo in diversi topi modelli di FOP. Il palovarotene è attualmente in fase di studio come potenziale trattamento della FOP.

2. Il palovarotene è stato testato sugli animali?

RISPOSTA: Sì, il palovarotene è stato testato sia su animali sani che su modelli animali affetti da FOP. I test sugli animali sani hanno contribuito a stabilire quali possano essere alcuni degli effetti collaterali del palovarotene negli esseri umani. Nei test sui topi modelli di FOP il palovarotene ha impedito la crescita di nuovo tessuto osseo dopo lesione in modo dose-dipendente, vale a dire che all'aumentare del dosaggio maggiore era la limitazione alla crescita ossea.

3. Quali si prevede saranno gli effetti del palovarotene sugli esseri umani affetti da FOP?

RISPOSTA: Il palovarotene ha impedito la formazione di nuovo tessuto osseo in diversi topi modelli di FOP, non si sa però se avrà il medesimo effetto sugli esseri umani. Lo studio clinico di fase 2 che Clementia sta conducendo intende valutare gli eventuali effetti del palovarotene sulla formazione di nuovo tessuto osseo durante e a seguito di un episodio di riacutizzazione in pazienti affetti da FOP ed a quali dosaggi. Questo studio clinico valuterà inoltre gli effetti collaterali associati al palovarotene nei pazienti affetti da FOP.

4. Qualcuno ha già preso il palovarotene? Qualcuno di questi pazienti era affetto da FOP?

RISPOSTA: 825 persone, fra cui volontari sani e pazienti con enfisema, hanno assunto palovarotene a partire da giugno 2014, ma nessuno di questi era affetto da FOP.

PVO-1A-201, STUDIO CLINICO DI FASE 2 SUL PALOVAROTENE IN PAZIENTI AFFETTI DA FOP

5. Qual è lo scopo dello studio di fase 2 sul palovarotene?

RISPOSTA: Lo scopo di questo studio clinico è di analizzare se il palovarotene influisce sulla formazione di nuovo tessuto osseo durante e a seguito di un episodio di riacutizzazione in pazienti affetti da FOP, a quale dosaggio e con quali effetti collaterali associati.

6. Chi può partecipare allo studio clinico di fase 2?

RISPOSTA: Questo studio clinico intende osservare gli effetti del palovarotene nei pazienti affetti da FOP con mutazione R206H e vi parteciperanno 24 pazienti.

Per lo studio clinico di fase 2 possono essere presi in considerazione pazienti di almeno 15 anni di età che siano in grado di completare l'esame e la registrazione entro 7 giorni da un episodio di riacutizzazione a spalle, braccia, anche o gambe. I pazienti devono essere disposti a sottoporsi al trattamento con prednisone, come da linee guida per la terapia della FOP, non rientrare in nessuno dei criteri di esclusione dagli studi clinici e devono essere in grado di partecipare a tutte le visite previste dal protocollo per i tre mesi dello studio. Consultare il sito www.clinicaltrials.gov per ulteriori informazioni ed i criteri di arruolamento allo studio clinico.

7. Perché questo studio clinico di fase 2 è limitato a 24 pazienti?

RISPOSTA: Gli studi clinici intendono raccogliere le informazioni necessarie a stabilire la sicurezza e l'efficacia del composto in fase di studio con la massima efficienza e con il minor rischio possibile per i pazienti. È stato stabilito che 24 soggetti sarebbero stati sufficienti per rispondere alla domanda se il palovarotene sia in grado di impedire o ridurre il livello di ossificazione eterotopica durante e dopo riacutizzazione ed a che dosaggio.

8. Perché i bambini affetti da FOP non possono essere inseriti nello studio clinico di fase 2?

RISPOSTA: Prima di poter inserire i bambini in uno studio clinico sul palovarotene sono necessarie maggiori informazioni. Clementia sta eseguendo quanto necessario per ottenere queste informazioni, fra cui altri studi clinici e studi su animali.

9. Cosa devono fare i partecipanti inseriti nello studio clinico di fase 2?

RISPOSTA: I pazienti saranno sottoposti ad un'anamnesi completa, ad esame fisico ed a valutazioni di laboratorio per stabilire se soddisfano tutti i criteri di arruolamento dello studio clinico. I pazienti che soddisfano i criteri di arruolamento e vengono inseriti nello studio clinico saranno assegnati casualmente alla terapia con palovarotene o con placebo, da assumere ogni mattina dopo colazione per 6 settimane. Questi pazienti continueranno ad essere seguiti per altre 6 settimane dopo la sospensione del farmaco oggetto dello studio, e quindi la partecipazione allo studio clinico avrà complessivamente una durata di 12 settimane.

Durante lo studio clinico verranno eseguite diverse valutazioni per stabilire se il palovarotene avrà effetto sulla formazione di nuovo tessuto osseo durante un episodio di riacutizzazione e quali siano gli effetti collaterali. Tali valutazioni prevedono

radiografia, TAC e Risonanza Magnetica del sito interessato dalla riacutizzazione, una valutazione del paziente dei suoi sintomi di dolore e gonfiore ed il grado di mobilità articolare al sito della riacutizzazione. I pazienti compileranno inoltre dei questionari per la valutazione delle limitazioni fisiche e di altri valori di salute generale. Infine saranno valutati gli effetti collaterali. In genere queste valutazioni vengono effettuate al livello basale (al momento dell'arruolamento), a 6 settimane (alla conclusione del trattamento) ed a 12 settimane (dopo le 6 settimane di follow-up).

Consultare il sito www.clinicaltrials.gov per altre informazioni sullo studio clinico.

10. Cosa significa essere assegnati casualmente al trattamento con placebo nello studio clinico di fase 2?

RISPOSTA: I pazienti inseriti nello studio clinico di fase 2 saranno assegnati a caso (come se si lanciasse una moneta) alla terapia con palovarotene o con placebo. In questo studio clinico ci sarà un 25% di probabilità (una su quattro) di ricevere placebo e un 75% (tre su quattro) di essere sottoposti a palovarotene.

11. Cos'è un trattamento con placebo e perché viene utilizzato in uno studio clinico di fase 2?

RISPOSTA: Il placebo è un prodotto senza azione terapeutica che ha l'aspetto del composto sperimentale ma non lo è e non contiene palovarotene. I trattamenti con placebo vengono utilizzati negli studi clinici per determinare se un composto sperimentale ha benefici terapeutici e per individuare gli effetti collaterali. Servirsi di un gruppo placebo negli studi clinici aiuta a stabilire se gli effetti osservati sono dovuti al composto in fase di studio, ai pazienti attentamente monitorati come parte dello studio clinico, oppure sono solo casuali.

12. I partecipanti allo studio clinico di fase 2 potranno proseguire la loro cura abituale, ad esempio a base di prednisone in caso di riacutizzazione, di altri farmaci e/o con dispositivi (come ossigeno, CPAP (pressione positiva continua nelle vie aeree), ecc.)?

RISPOSTA: Sì, nonostante il protocollo dello studio clinico non permetta alcuni farmaci a causa di possibili interazioni con il palovarotene, il prednisone, l'ossigeno e il CPAP sono ammessi. Consultare il sito www.clinicaltrials.gov per ulteriori dettagli sullo studio clinico, inclusi i farmaci ammessi. Sarà inoltre il personale addetto allo studio a parlare con Lei di questi aspetti.

13. Cosa succede se un paziente inserito nello studio clinico di fase 2 manifesta effetti collaterali del trattamento?

RISPOSTA: Fra gli effetti collaterali più frequentemente associati al palovarotene ci sono effetti a livello cutaneo e delle membrane mucose (per es. l'interno di naso e bocca), fra cui anche pelle e labbra secche, prurito, eruzione cutanea, arrossamenti della pelle, desquamazione ed esfoliazione della pelle, infiammazione delle labbra, secchezza delle fauci e degli occhi.

Ci sono altri possibili effetti collaterali associati alla classe di farmaci cui appartiene il palovarotene, i retinoidi, che saranno descritti nella procedura per il consenso informato quando si viene presi in esame per l'eventuale inserimento nello studio clinico. Il paziente avrà quindi l'opportunità di parlare dei possibili rischi per la salute con il personale addetto allo studio clinico.

Se un paziente avverte effetti collaterali durante lo studio clinico, verrà attentamente valutato/a dal personale clinico locale e trattato adeguatamente. I pazienti possono inoltre decidere in qualunque momento di interrompere la partecipazione allo studio clinico.

14. Dove si svolge lo studio clinico di fase 2?

RISPOSTA: Lo studio clinico viene condotto nelle tre sedi elencate di seguito. In ciascuna delle sedi ci sarà personale addetto allo studio clinico ben informato sulla FOP ed adeguatamente istruito sul protocollo clinico dello studio. Consultare il sito www.clinicaltrials.gov per i particolari sulla disponibilità della sede.

- a. Università della Pennsylvania – medici addetti allo studio clinico: Dr. Robert Pignolo e Dr. Fred Kaplan
- b. Università della California, San Francisco – medico addetto allo studio clinico: Dr. Ed Hsiao
- c. Hôpital Necker-Enfants Malades, di Parigi Francia - medico addetto allo studio clinico: Dr. Genevieve Baujat

15. Possono essere inseriti nello studio clinico anche pazienti che non vivono negli Stati Uniti o in Francia?

RISPOSTA: Sì, possono essere presi in considerazione per l'inserimento nello studio anche pazienti che non vivono negli Stati Uniti o in Francia. Tuttavia questi pazienti dovranno affrontare diverse difficoltà di carattere pratico per poter partecipare con successo allo studio. Fra queste difficoltà ci sono l'assoluta necessità di viaggiare durante un episodio di riacutizzazione: il paziente deve infatti poter raggiungere la sede dello studio, sottoporsi alle attività di screening ed iniziare a ricevere il farmaco oggetto dello studio entro 7 giorni dall'inizio dell'episodio di riacutizzazione. Il paziente dovrà inoltre essere in grado di recarsi alla sede dello studio clinico per sottoporsi a tutte le

visite previste per le 12 settimane dello studio, facendo il pendolare o trasferendosi per 12 settimane nelle vicinanze della sede stessa. Inoltre, dato che alcune delle valutazioni dello studio prevedono questionari sui risultati osservati dal paziente e che il paziente li dovrà compilare autonomamente, sarà necessario che il paziente conosca bene l'inglese, il francese, l'italiano o lo spagnolo. La decisione finale in merito all'idoneità e all'inserimento nello studio sarà presa dal responsabile della sperimentazione in ciascuna delle sedi dello studio clinico.

16. Clementia offrirà un supporto finanziario per il trasporto e l'alloggio dei partecipanti allo studio clinico di fase 2 che vivono troppo distanti per potersi recare in auto al luogo dove si svolge lo studio clinico?

RISPOSTA: Sì, tutti i costi, in misura ragionevole, relativi alla partecipazione allo studio saranno rimborsati, incluse le spese di viaggio e di alloggio per il paziente ed un assistente.

17. Se questo studio clinico di fase 2 è efficace seguirà l'approvazione all'immissione in commercio?

RISPOSTA: Questo studio clinico di fase 2 sta esaminando se il palovarotene avrà un effetto sulla formazione di nuovo tessuto osseo durante gli episodi di riacutizzazione nei pazienti affetti da FOP ed a quale dosaggio. Valuterà inoltre gli effetti collaterali del palovarotene sui pazienti affetti da FOP. Saranno necessari altri studi prima che un'agenzia di regolamentazione come l'FDA americana e l'Agenzia Europea per i Medicinali esaminino la domanda di immissione in commercio per il palovarotene come trattamento per la FOP.

18. Che tempi sono previsti per l'approvazione all'immissione in commercio del palovarotene?

RISPOSTA: Non si sa ancora quale sarà la tempistica per l'approvazione all'immissione in commercio.

19. Cosa succede ai pazienti dopo aver terminato la partecipazione allo studio clinico di fase 2?

RISPOSTA: Clementia sta progettando uno studio di estensione in aperto di PVO-1A-201 per tutti i pazienti che completano le 12 settimane di studio clinico in doppio cieco. In aperto significa che un paziente inserito in questo studio clinico di estensione che presenti un altro episodio di riacutizzazione verrebbe comunque trattato/a con palovarotene, indipendentemente dal fatto che nel primo studio abbia ricevuto placebo

o palovarotene. Tutti i particolari saranno pubblicati sul sito www.clinicaltrials.gov non appena lo studio clinico avrà inizio.