

ТИПИЧНЫЕ ВОПРОСЫ ОБ ИССЛЕДОВАНИИ MOVE

Содержание

Краткий обзор исследования MOVE	1
1. Что представляет собой исследование MOVE?	1
Типичные вопросы о препарате паловаротен	1
2. Что представляет собой паловаротен?	1
3. Что такое статус орфанного препарата?	2
4. Что такое статус ускоренного рассмотрения заявки на регистрацию?	2
5. Что означает статус ускоренного рассмотрения заявки на регистрацию?	3
Типичные вопросы об исследованиях фазы 2 и естественной динамике заболевания	3
6. Что означает исследование естественной динамики заболевания (Natural History Study, NHS)?	3
7. Какие исследования фазы 2 проводились?	3
8. Что такое адаптивное исследование?	4
9. Каковы предварительные результаты программы исследований фазы 2?	4
10. Достаточно ли этих данных по программе исследований фазы 2 для утверждения регуляторным органом?	4
Типичные вопросы об исследовании MOVE	5
11. Какова цель подтверждающего клинического исследования фазы 3 MOVE и каковы его клинические конечные точки?	5
12. Сколько времени будет длиться исследование MOVE?	5
13. Кто может принять участие в исследовании MOVE?	5
14. Почему необходимо проживать в стране, где функционирует исследовательский центр клинического исследования MOVE?	6
15. Где находятся целевые исследовательские центры исследования MOVE?	6
16. Что делать, если у пациента, зачисленного в исследование MOVE, появились побочные эффекты проводимого лечения?	7
17. Почему для исследования MOVE для измерения гетеротопических очагов оссификации (ГО) выбран метод компьютерной томографии всего тела (WBCT)?	7
18. Чем MOVE отличается от предыдущих исследований?	7
19. Могут ли пациенты, которые участвовали в программе фазы 2, быть зачисленными для участия в исследовании MOVE?	8
20. Почему в исследовании MOVE не используется плацебо?	8
21. Какова схема лечения паловаротеном в исследовании MOVE, и как это соотносится с предыдущими исследованиями?	8
22. Как мне добираться до клинического исследовательского центра — будут ли мне возмещены транспортные расходы?	9
23. Смогут ли участники MOVE получать свое обычное лечение?	9

- 24. Существуют ли потенциальные риски введения паловаротена детям, которые еще растут?..... 9
- 25. Если я не подхожу для участия в исследовании MOVE, есть ли другой способ получить лечение паловаротеном? 9
- 26. Что можно сказать по поводу исследования с хирургическим иссечением? 10

Краткий обзор исследования MOVE

1. Что представляет собой исследование MOVE?

Исследование MOVE — это проводимое в мировом масштабе многоцентровое открытое подтверждающее клиническое исследование фазы 3 по применению препарата паловаротен (palovarotene) для лечения прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии (ПОФ), в которое предполагается зачислить примерно 80 взрослых и детей в возрасте от 4 лет и старше, страдающих ПОФ. Все участники будут принимать паловаротен каждый день (без применения плацебо) в течение двух лет с повышением доз во время обострения ПОФ, чтобы определить, позволяет ли этот режим дозирования паловаротена уменьшить образование новых гетеротопических (в неправильном месте) очагов оссификации (костной ткани), по сравнению с состоянием у не получавших лечения пациентов. В исследовании MOVE будет оцениваться безопасность и эффективность применения паловаротена при ПОФ; полученный пакет данных будет использоваться при подаче заявок в регуляторные органы во всех странах мира для регистрации национальными регуляторными органами паловаротена для лечения детей и взрослых, страдающих ПОФ.

Мы рекомендуем Вам поговорить с Вашим лечащим врачом и одним из врачей-исследователей об исследовании MOVE и о Вашем потенциальном зачислении в число его участников. Основную информацию об исследовании MOVE Вы также найдете на сайте www.clinicaltrials.gov (NCT # XXX).

Типичные вопросы о препарате паловаротен

2. Что представляет собой паловаротен?

Паловаротен — исследуемое лекарственное средство, которое компания «Клеменсия» (Clementia) разрабатывает для перорального лечения прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазии (ПОФ). Лица, страдающие ПОФ, имеют мутированный рецептор костного морфогенетического белка (bone morphogenetic protein, BMP), что приводит к сверхактивности последнего; он посылает сигналы, которые вызывают формирование гетеротопических очагов оссификации (ГО).

Предполагается, что паловаротен, являющийся агонистом гамма-рецептора ретиноевой кислоты (RAR γ), предотвращает формирование ГО при ПОФ ввиду нарушения им указанных сигнальных систем (пути BMP). Доклинические исследования на мышинных моделях ПОФ показали, что паловаротен блокировал формирование как индуцированных травмой, так и спонтанных ГО; при этом отмечалось сохранение подвижности и восстановление роста скелета. Исследования фазы 2 по выбору оптимальной дозы паловаротена завершены. Предварительный анализ данных

показал 97%-ное уменьшение образования новых ГО у лиц, ежедневно получавших паловаротен (с увеличением дозировки во время обострения), по сравнению с результатами у нелеченных или получавших плацебо пациентов. Данное исследование MOVE фазы 3 проводится для подтверждения этих результатов.

Паловаротен изучали в исследованиях с участием более 800 людей, в том числе здоровых добровольцев, людей, страдающих эмфиземой, и лиц, страдающих ПОФ. Подобно действию других ретиноидов при лечении паловаротеном сообщалось о возникновении побочных эффектов в виде нарушений со стороны кожи и слизистых оболочек (например, выстилки носа и полости рта), включая сухость кожи, сухость губ, зуд, сыпь, покраснение, язвы в полости рта и выпадение волос — с большей частотой, чем у тех, кто получал плацебо (таблетки сахара). В целом, с увеличением дозы паловаротена количество, интенсивность и продолжительность этих кожно-слизистых и дерматологических явлений возрастали. Большинство из этих явлений были легкой или средней степени тяжести; они как правило разрешались или стихали после смазывания кожи, губ бальзамами, применения антигистаминных препаратов или уменьшения дозы паловаротена при необходимости.

Паловаротен получил от Управления США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) статус ускоренного рассмотрения заявки на регистрацию; FDA и Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) также присвоили ему статус орфанного препарата для лечения ФОП.

3. Что такое статус орфанного препарата?

Паловаротен получил от Управления США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) и Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) статус орфанного препарата в признание того, что ПОФ — редкое изнуряющее заболевание, для которого в настоящее время отсутствует эффективное лечение.

Более подробную информацию о присвоении статуса орфанного препарата в США можно найти на веб-сайте <https://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/default.htm>.

Более подробную информацию EMA о присвоении статуса орфанного препарата можно найти на веб-сайте http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp

4. Что такое статус ускоренного рассмотрения заявки на регистрацию?

Паловаротен получил от Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) статус ускоренного рассмотрения заявки на регистрацию в признание серьезности такого состояния, как ПОФ, и наличия у паловаротена потенциала быть полезным в лечении этого заболевания.

Более подробную информацию о присвоении статуса ускоренного рассмотрения заявки на регистрацию лекарственного препарата можно найти на веб-сайте <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405399.htm>.

5. *Что означает статус ускоренного рассмотрения заявки на регистрацию?*

Статус ускоренного рассмотрения заявки на регистрацию предоставляется, если предварительные клинические данные демонстрируют, что препарат может показать существенное улучшение имеющейся терапии по клинически значимой конечной точке. FDA США присвоила паловаротену данный статус после оценки предварительных данных по исследованиям фазы 2. Основная цель присвоения статуса ускоренного рассмотрения заявки на регистрацию для препаратов прорывной терапии заключается в максимально эффективном получении данных, необходимых для подтверждения заявки. Более подробную информацию о присвоении статуса ускоренного рассмотрения заявки на регистрацию можно найти на веб-сайте <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405397.htm>.

Типичные вопросы об исследованиях фазы 2 и естественной динамике заболевания

6. *Что означает исследование естественной динамики заболевания (Natural History Study, NHS)?*

Проводимое компанией «Клеменсия» NHS является обсервационным исследованием, в которое было зачислено 114 больных ПОФ во всех странах мира. Пациенты проходят ежегодное обследование в течение трех лет и чаще — во время обострений. Цель NHS — понять связь между формированием новых очагов костной ткани и клиническими показателями физической функции и качества жизни, а также контролировать прогрессирование этого заболевания с течением времени.

7. *Какие исследования фазы 2 проводились?*

Проведенные компанией «Клеменсия» исследования фазы 2 были интервенционными, в которых оценивали четыре схемы дозирования паловаротена с оценкой по нескольким конечным точкам. Первоначальное исследование фазы 2 имело дизайн адаптивного, двойного слепого, плацебо контролируемого исследования. Пациенты, завершившие исследование фазы 2, имели возможность перейти в дополнительное исследование: в Части А этого дополнительного исследования продолжалась оценка изначального эпизодического режима дозирования, при котором введение паловаротена начинали в течение семи дней с начала обострения и продолжали в течение 6 недель, а в Части В вводили режим хронического дозирования, при котором паловаротен вводили ежедневно, а затем во время обострения — в более высоких дозах.

8. Что такое адаптивное исследование?

Управление США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств в своей инструкции для промышленности, <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm201790.pdf>, дает следующее определение: «дизайн адаптивного клинического исследования определяется как исследование, которое включает проспективно запланированную возможность изменения одного или нескольких определенных аспектов дизайна исследования и гипотезы, исходя из анализа данных по субъектам в данном исследовании (обычно промежуточных данных)».

9. Каковы предварительные результаты программы исследований фазы 2?

Полный анализ программы фазы 2 не был завершен, продолжается Часть В дополнительного исследования. Однако, по обобщенным результатам эпизодического 6-недельного лечения (по 10 мг в течение 2 недель, затем по 5 мг в течение 4 недель) 47 обострений в исследовании фазы 2 и Части А дополнительного исследования паловаротена, в сравнении с данными по участникам из группы плацебо в исследовании фазы 2 с нелечеными обострениями и по обострениям в рамках NHS, мы наблюдали снижение процентной доли пациентов с формированием очагов гетеротопической оссификации (ГО) после обострения примерно на 45 %, а в случае формирования ГО — уменьшение их объема примерно на 75 %. Предварительный анализ данных по Части В дополнительного исследования показывает, что режим хронического дозирования паловаротена с повышением дозы во время обострения является более эффективным в подавлении ГО: показано 97%-ное уменьшение объема ГО по сравнению с таковым при обострениях у нелеченных/получавших плацебо участников. Эти данные свидетельствуют в поддержку оценки данного режима дозирования в подтверждающем клиническом исследовании фазы 3, известном как исследование MOVE.

10. Достаточно ли этих данных по программе исследований фазы 2 для утверждения регуляторным органом?

Клинические исследования фазы 2 не были предназначены для предоставления данных, достаточных для утверждения регуляторным органом. Скорее это была программа исследований по поиску оптимальной дозы, в которых оцениваются различные конечные точки и несколько потенциальных доз и схем дозирования паловаротена при ПОФ. Ее цель — получить информацию для дизайна исследования фазы 3, которое ляжет в основу подтверждения при подаче заявок на регистрацию препарата во всех странах мира. Программа фазы 2 достигла своих целей и наряду с исследованием естественной динамики заболевания предоставляет важную информацию, необходимую для разработки дизайна и осуществления исследования MOVE — подтверждающего клинического исследования фазы 3 по применению паловаротена для лечения ПОФ.

Типичные вопросы об исследовании MOVE

11. Какова цель подтверждающего клинического исследования фазы 3 MOVE и каковы его клинические конечные точки?

Исследование MOVE — это проводимое в мировом масштабе многоцентровое открытое подтверждающее клиническое исследование фазы 3 с участием примерно 80 взрослых и детей в возрасте 4 лет и старше, страдающих ПОФ. Оно предназначено для оценки режима ежедневного введения паловаротена, при использовании более высоких доз во время обострения заболевания, — будет ли это способствовать уменьшению формирования новых гетеротопических очагов оссификации (ГО) в сравнении с их формированием при обычном течении этого заболевания.

Ввиду того, что MOVE — это подтверждающее исследование, в нем будет оцениваться безопасность и эффективность применения паловаротена при ПОФ для целей информационного обеспечения заявок на регистрацию препарата регуляторными органами во всех странах мира. Первичной конечной точкой является изменение за год объема новых ГО по результатам КТ-исследования всего тела (whole body computed tomography, WBCT). Вторичные конечные точки включают определение процентной доли пациентов с любыми новыми ГО; изменения относительно исходного состояния в ряде участков тела с новыми ГО; процентной доли пациентов с зарегистрированными обострениями и частоты возникновения обострений в расчете на пациенто-месяц воздействия препарата.

Поскольку это открытое исследование, каждый участник будет получать паловаротен в течение всего данного исследования. Группа плацебо отсутствует. Результаты по этим 80 участникам будут сравниваться с данными, полученными в исследовании Natural History Study (NHS) компании «Клеменсия».

Поскольку MOVE — это глобальное многоцентровое исследование, оно будет проводиться с участием многих исследовательских центров во всех странах мира. Каждый исследовательский центр должен получить все соответствующие разрешения от национальных и местных властей, поэтому исследовательские центры будут открыты для набора участников в разное время. Просим проверять на веб-сайте www.clinicaltrials.gov (NCT # XXX) последние изменения по исследовательским центрам MOVE.

12. Сколько времени будет длиться исследование MOVE?

Исследование MOVE предполагает двухлетнее лечение пациентов. То есть зачисленных пациентов будут лечить препаратом паловаротен в течение двух лет.

13. Кто может принять участие в исследовании MOVE?

В исследование MOVE будут зачислены пациенты мужского и женского пола в возрасте не менее 4 лет с массой тела не менее 10 кг, которые имеют клинический диагноз ПОФ, мутацию R206H ACVR1 и проживают в стране, где функционирует исследовательский центр клинического исследования MOVE. Со времени окончания последнего обострения до зачисления в данное исследование должно пройти четыре недели. Кроме того, пациенты детородного возраста

должны соответствовать определенным критериям, которые объяснит Ваш главный исследователь. Дополнительные критерии исключения, касающиеся данных истории болезни, использования лекарств, аллергии и лабораторных показателей, приведены на веб-сайте www.clinicaltrials.gov (NCT # XXX). Участвующие в исследовании NHS компании «Клеменсия» пациенты, соответствующие необходимым критериям, могут быть зачислены в исследование MOVE.

14. Почему необходимо проживать в стране, где функционирует исследовательский центр клинического исследования MOVE?

Поскольку паловаротен является исследуемым препаратом, его можно вводить человеку только при наличии специального разрешения национальных властей каждой страны. Участники должны проживать в стране, где национальные власти утвердили данное клиническое исследование по изучению использования паловаротена при ПОФ. Это разрешение необходимо для импорта паловаротена в соответствующую страну и для выполнения местных оценок в пределах этой страны. Просим обращаться к веб-сайту www.clinicaltrials.gov (NCT XXX), где приведена наиболее актуальная информация о клинических исследовательских центрах и критериях отбора.

15. Где находятся целевые исследовательские центры исследования MOVE?

Мы ожидаем, что исследование MOVE будет проводиться в 18 исследовательских центрах в 14 странах по всему миру. Каждый исследовательский центр должен подать заявку для получения разрешений на национальном и местном уровнях. Процесс подачи заявки и утверждения в некоторых местах может занимать больше времени, поэтому зачисление в некоторые исследовательские центры происходит позже, чем в другие. Как только тот или иной исследовательский центр будет готов к набору участников, «Клеменсия» обновит список на веб-сайте www.clinicaltrials.gov (NCT XXX) и проинформирует сообщество.

Список стран, в которых планируется открытие исследовательских центров:

- Аргентина
- Австралия
- Бразилия
- Канада
- Франция
- Германия
- Италия
- Япония
- Россия
- ЮАР
- Испания
- Швеция
- Великобритания
- Соединенные Штаты Америки

16. Что делать, если у пациента, зачисленного в исследование MOVE, появились побочные эффекты проводимого лечения?

Побочные эффекты контролируются на протяжении всего исследования. Состояние любого участника с развитием побочного эффекта во время данного клинического исследования будет оцениваться Главным исследователем и сотрудниками исследовательского центра, и его будут лечить соответствующим образом. Кроме того, врач-исследователь может уменьшить дозу паловаротена, временно приостановить или прекратить исследуемое лечение. Все пациенты имеют возможность прекратить свое участие в этом исследовании в любое время.

Известные потенциальные побочные эффекты будут описаны в форме информированного согласия — подробном документе, который обсуждается во время встречи пациента с врачом-исследователем, персоналом клинического исследования касательно возможного зачисления в число участников. Предоставляется возможность обсудить любые вопросы, касающиеся клинического исследования MOVE, включая потенциальные риски для здоровья.

17. Почему для исследования MOVE для измерения гетеротопических очагов оссификации (ГО) выбран метод компьютерной томографии всего тела (WBCT)?

Данные, полученные «Клеменсия» в исследовании естественного течения заболевания, показали, что метод компьютерной томографии всего тела (WBCT) является чувствительным визуализационным методом, позволяющим документировать наличие и количество существующих и новых ГО. Регулярное использование этого метода позволяет снизить нагрузку на участников, так как им не нужно будет во время обострения посещать клинический исследовательский центр.

18. Чем MOVE отличается от предыдущих исследований?

Исследование MOVE — подтверждающее клиническое исследование фазы 3, которое разработано на основе информации, полученной «Клеменсия» в исследованиях фазы 2 и естественного течения заболевания. Его цель — определить, позволяет ли применение паловаротена безопасно предотвратить или свести к минимуму формирование новых гетеротопических очагов оссификации (ГО). Исследование MOVE включает следующие изменения по сравнению с исследованиями фазы 2 по программе разработки:

- В исследовании MOVE не требуется группа плацебо: все участники будут проходить лечение паловаротеном.
- В исследовании MOVE используется режим хронического дозирования паловаротена с повышенной дозировкой во время обострения у всех участников, как детей, так и взрослых: в программе исследований фазы 2 этот режим дозирования показал лучшую эффективность.
- В исследование MOVE набирают участников при их обычном состоянии здоровья, а не во время обострения ПОФ.
- В исследовании MOVE не требуется посещать клинический исследовательский центр во время обострения.

- Для проведения исследования MOVE задействовано больше клинических исследовательских центров во всех странах мира, чем при проведении предыдущих исследований, и к участию пригодны только пациенты, проживающие в странах, где функционируют клинические исследовательские центры исследования MOVE.

19. Могут ли пациенты, которые участвовали в программе фазы 2, быть зачисленными для участия в исследовании MOVE?

Нет, набор в исследование MOVE ограничен пациентами, которые ранее не участвовали ни в одном из исследований лечения паловаротеном. Однако в продолжающееся открытое исследование фазы 2 вносится поправка с тем, чтобы все участники (включая детей) могли получать этот препарат в режиме хронического дозирования с увеличением дозы при обострении, и чтобы им больше не требовалось ехать в клинический исследовательский центр во время обострения (т. е. эффективность будет определяться методом КТ сканирования всего тела).

Участвующие в исследовании NHS компании «Клеменсия» пациенты, соответствующие необходимым критериям, могут принимать участие в исследовании MOVE.

20. Почему в исследовании MOVE не используется плацебо?

В исследовании MOVE все участники будут получать паловаротен. В исследовании MOVE плацебо не будет использоваться. В хороших научных и медицинских исследованиях требуется использовать контрольную группу для сравнения с группой активного лечения. Это часто достигается с помощью выделения контрольной группы плацебо. Однако в некоторых ситуациях вместо контрольной группы плацебо регуляторные органы позволяют использовать данные из других источников. Учитывая серьезное повреждающее воздействие ГО на людей, страдающих ПОФ, и то, что «Клеменсия» провела хорошо разработанное и всеобъемлющее исследование естественного течения болезни (NHS), давшее важную информацию о естественном ходе ПОФ у лиц, не получавших лечение, соответствующими регуляторными органами определено, что данные, полученные «Клеменсия» в исследовании NHS, могут служить подходящим инструментом для контроля в исследовании MOVE.

21. Какова схема лечения паловаротеном в исследовании MOVE, и как это соотносится с предыдущими исследованиями?

Наша программа фазы 2 была разработана для получения информации по оптимальному режиму дозирования паловаротена, который затем будет оцениваться в исследовании MOVE — подтверждающем клиническом исследовании фазы 3 по применению паловаротена при ПОФ. Мы изучали четыре различных схемы дозирования паловаротена, которые включали лечение только при обострениях и хроническое лечение с усиленной терапией при обострениях. На сегодняшний день результаты исследований фазы 2 показали, что хроническое ежедневное введение паловаротена по 5 мг один раз в сутки с увеличением дозы до 20 мг один раз в сутки в течение 4 недель, а затем ежедневно по 10 мг один раз в сутки в течение 8 недель во время обострения, обеспечивает оптимальные дозировки для предотвращения или сведения к минимуму формирования новых гетеротопических очагов оссификации в сравнении с их появлением у

больных при отсутствии лечения. Указанная доза корректируется по массе тела у детей, которые продолжают расти.

22. Как мне добраться до клинического исследовательского центра — будут ли мне возмещены транспортные расходы?

Компания «Клеменсия» наняла агента по транспортным услугам, который специализируется на оказании помощи при проведении клинических исследований. Все разумные расходы, связанные с участием в этом исследовании, будут оплачены компанией «Клеменсия», включая транспортные расходы и проживание, — для Вас и лица, осуществляющего уход за Вами. Ожидается, что поездки в исследовательский центр для обследований и оценок будут осуществляться один раз в каждые шесть месяцев, а в промежутках между посещениями клиники оценки будут производиться на месте.

23. Смогут ли участники MOVE получить свое обычное лечение?

Да, хотя протоколом этого клинического исследования не допускается применение некоторых лекарств из-за возможных взаимодействий с паловаротеном; допустимо использовать стандартное лечение ПОФ, например преднизон, нестероидные противовоспалительные препараты и кислород. Эту информацию персонал клинического исследования будет обсуждать с Вами во время скрининга (отбора).

Ввиду того, что реакции со стороны кожи и слизистой оболочки являются наиболее распространенными побочными эффектами, связанными с лечением паловаротеном, каждому участнику в начале исследования будет выдана специальная листовка с описанием рекомендаций по лечению и мер, которые могут быть предприняты для предотвращения или сведения к минимуму этих побочных эффектов.

24. Существуют ли потенциальные риски введения паловаротена детям, которые еще растут?

Процесс, посредством которого паловаротен предотвращает формирование гетеротопических очагов окостенения, также может повлиять на длинные кости растущих детей. Проводимое до настоящего времени наблюдение за эпифизарной пластинкой роста и линейным ростом у детей не позволило выявить нежелательных эффектов, связанных с лечением паловаротеном после начала обострения заболевания. Поскольку паловаротен будет вводиться ежедневно с повышением доз во время обострения всем участникам, зачисленным в исследование MOVE, то всем продолжающим расти детям в возрасте до 18 лет каждые шесть месяцев будут проводить рентгенографию коленного сустава и кисти или запястья для наблюдения за потенциальными связанными с лечением эффектами.

25. Если я не подхожу для участия в исследовании MOVE, есть ли другой способ получить лечение паловаротеном?

В настоящее время единственный способ получения паловаротена — это участие в исследовании MOVE. Мы оцениваем возможность получения лечения паловаротеном вне рамок его

клинического исследования и дадим общественности знать, когда это произойдет и на каких условиях.

26. Что можно сказать по поводу исследования с хирургическим иссечением?

Компания «Клеменсия» созвала группу экспертов для консультирования касательно дизайна и проведения исследования с хирургическим иссечением, называемого исследованием REMOVE. Это исследование все еще находится в стадии планирования, и дополнительная информация будет представлена в будущем.