

# MOVE-prövningen, vanliga frågor

## Innehåll

	MOVE-prövningen, sammanfattning.....	1
1.	Vad är MOVE-prövningen?.....	1
	Palovaroten, vanliga frågor .....	1
2.	Vad är palovaroten?.....	1
3.	Vad är orphan-status?.....	2
4.	Vad är snabbspårstatus?.....	2
5.	Vad är genombrottsterapi-status?.....	2
	Fas 2- och naturhistoria-studie, vanliga frågor .....	2
6.	Vad är naturhistoria-studie (NHS)?.....	2
7.	Vad var fas 2-studier?.....	3
8.	Vad är en adaptiv studie?.....	3
9.	Vilka var de preliminära resultaten av fas 2-programmet?.....	3
10.	Är dessa fas 2-data tillräckliga för regulatoriskt godkännande?.....	3
	MOVE-prövningen, vanliga frågor .....	4
11.	Vad är syftet med den bekräftande fas 3 MOVE-prövningen och vilka är de kliniska resultatmått?.....	4
12.	Hur länge kommer MOVE-prövningen att pågå? .....	4
13.	Vem kan delta i MOVE-prövningen? .....	4
14.	Varför är det nödvändigt att bo i ett land som har ett center som deltar i MOVE-prövningen?.....	5
15.	Var finns de center man riktar in sig på för MOVE-prövningen?.....	5
16.	Vad händer om en patient som deltar i MOVE-prövningen får biverkningar av behandlingen?.....	5
17.	Varför valdes helkroppsdatortomografi (helkropps-DT) för mätning av heterotopisk ossifiering (HO) i MOVE-prövningen?.....	6
18.	Hur skiljer sig MOVE från tidigare studier?.....	6
19.	Kan patienter som deltog i fas 2-programmet rekryteras till MOVE-prövningen?.....	6
20.	Varför används ingen placebo i MOVE? .....	6
21.	Vilken är doseringen av palovaroten i MOVE-prövningen och hur är den jämfört med tidigare studier? ....	7
22.	Hur kommer jag till det kliniska studiecentret – kommer mina resekostnader att ersättas?.....	7
23.	Kommer deltagarna i MOVE-prövningen att kunna få sin vanliga vård? .....	7
24.	Finns det några risker med att administrera palovaroten till barn som ännu växer?.....	7
25.	Om jag inte är kvalificerad för MOVE-prövningen, finns det något annat sätt att få behandling med palovaroten? .....	8
26.	Hur är det med prövningen på kirurgisk excision? .....	8

## MOVE-prövningen, sammanfattning

### 1. Vad är MOVE-prövningen?

MOVE-prövningen är en global, multicenter, öppen, bekräftande, klinisk fas 3-studie av palovaroten vid fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) som förväntas inkludera cirka 80 vuxna och barn med FOP från 4 års ålder och uppåt. Alla patienter kommer att ta palovaroten varje dag (ingen placebo) under två år, med högre doser under tidsperioder med uppblossande, för att bestämma om denna dosregim med palovaroten minskar bildningen av ny heterotopisk ossifiering jämfört med obehandlade patienter. MOVE-prövningen kommer att utvärdera säkerhet och effekt av palovaroten för FOP och slutföra det datapaket som ska användas för globala regulatoriska ansökningar av nationella godkännanden för palovaroten som behandling av barn och vuxna med FOP.

Vi uppmanar dig att prata med din läkare och en av studieläkarna för MOVE-prövningen gällande din möjlighet att inkluderas i MOVE. Du kan också hitta viktig information om MOVE-prövningen på [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT03312634).

## Palovaroten, vanliga frågor

### 2. Vad är palovaroten?

Palovaroten är ett prövningsläkemedel som utvecklas av Clementia som en oralt administrerad behandling för fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). Personer med FOP har en muterad receptor i reaktionsvägen för benmorfogenetiskt protein (BMP) som blir överaktiv och skickar signaler som orsakar bildningen av heterotopisk ossifiering (HO).

Palovaroten är en agonist till retinsyrareceptor-gamma (RAR $\gamma$ ) och är tänkt att förebygga HO vid FOP genom att den avbryter dessa signalsystem (i BMP:s reaktionsväg). Prekliniska studier i musmodeller av FOP visade att palovaroten blockerade både skadeinducerad och spontan HO, upprätthöll mobilitet och normaliserade skelettillväxt. Dosfinnande fas 2-studie för palovaroten är slutförd. I den preliminära dataanalysen observerades 97 % minskning av ny HO-bildning hos de patienter som fick palovaroten dagligen och ökad dosering under uppblossanden jämfört med obehandlade eller placebobehandlade patienter. Fas 3 MOVE-prövningen utförs för att bekräfta dessa fynd.

Palovaroten har studerats hos mer än 800 människor, inklusive friska frivilliga, personer med emfysem och individer med FOP. I likhet med andra retinoider har biverkningar som involverar hud och slemhinnor (t.ex. hinnan på insidan av näsa och mun), inklusive torr hud, torra läppar, klåda, utslag, hudrodnad, munsår och håravfall, rapporterats i högre omfattning för patienter som behandlats med palovaroten jämfört med de som behandlats med placebo (sockerpiller). I allmänhet ökade antal, intensitet och varaktighet för dessa händelser i slemhinnor och hud med ökad dos av palovaroten. De flesta av dessa händelser var lindriga eller måttliga i intensitet och försvann eller förbättrades i allmänhet efter behandling med hudlotion, läppcerat, antihistaminer eller en minskning av dosen palovaroten, om nödvändigt.

Palovaroten erhöill snabbspår- och genombrottsterapi-status från den amerikanska läkemedelsmyndigheten Food and Drug Administration (FDA) och orphan-status för behandlingen av FOP från både FDA och den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA).

### *3. Vad är orphan-status?*

Palovaroten beviljades orphan-status av den amerikanska läkemedelsmyndigheten Food and Drug Administration (FDA) och den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) som ett erkännande av att FOP är en sällsynt, allvarligt försvagande sjukdom som för närvarande saknar effektiva behandlingar.

Mer information om amerikansk orphan-status finns på

<https://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/default.htm>.

Mer information om EMA:s orphan-status finns på

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000029.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp)

### *4. Vad är snabbspårstatus?*

Palovaroten beviljades snabbspårstatus baserat på FDA:s erkännande av FOP:s allvarliga natur och möjligheten att palovaroten skulle kunna vara av nytta för behandling av sjukdomen.

Mer information om snabbspårstatus finns på

<https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405399.htm>.

### *5. Vad är genombrottsterapi-status?*

Genombrottsterapi-status beviljas när preliminära kliniska bevis indikerar att läkemedlet kan visa substantiell förbättring jämfört med tillgänglig terapi för ett kliniskt signifikant resultatmått. Palovaroten beviljades denna status av amerikanska FDA efter utvärdering av preliminära fas 2-data. Det främsta syftet med genombrottsterapi-status är att ta fram de data som behövs för att stödja ett godkännande så effektivt som möjligt. Mer information om genombrottsterapi-status finns på

<https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405397.htm>.

## Fas 2- och naturhistoria-studie, vanliga frågor

### *6. Vad är naturhistoria-studie (NHS)?*

Clementias NHS är en observationell studie som omfattar 114 FOP-patienter över hela världen. Patienterna utvärderas årligen under tre år, med mer frekventa besök under uppblussanden. Syftet med NHS är att förstå sambandet mellan ny benbildning och kliniska mått på fysisk funktion och livskvalitet, samt att övervaka sjukdomsprogressen över tid.

## 7. Vad var fas 2-studier?

Clementias fas 2-studier var interventionsstudier som utvärderade fyra dosregimer av palovaroten för flera resultatmått. Den initiala fas 2-studien hade en adaptiv, dubbelblindad, placebokontrollerad utformning. Patienter som slutförde fas 2-studien fick möjligheten att inkluderas i en förlängningsstudie: Del A av förlängningen fortsatte utvärderingen av den initiala episodiska dosregimen i vilken dosering av palovaroten påbörjades inom sju dagar efter ett uppblossande och fortsatte under 6 veckor, och del B introducerade en kronisk dosregim i vilken palovaroten togs dagligen och därefter i högre doser under tidsperioder med uppblossanden.

## 8. Vad är en adaptiv studie?

Den amerikanska läkemedelsmyndigheten Food and Drug Administration ger en definition i sin branschriktlinje, <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm201790.pdf>: ”En adaptivt utformad klinisk studie definieras som en studie som inkluderar en prospektivt planerad möjlighet för modifiering av en eller flera specifika aspekter av studiens utformning och hypoteser baserade på analys av data (vanligen interimdata) från patienter i studien.”

## 9. Vilka var de preliminära resultaten av fas 2-programmet?

Den fullständiga analysen av fas 2-programmet har ännu inte slutförts, och del B av förlängningen pågår ännu. Vi observerade dock av de sammanlagda resultaten efter episodisk behandling under 6 veckor (10 mg under 2 veckor följt av 5 mg under 4 veckor) för 47 uppblossanden i fas 2-studien och del A-förlängningsstudien att palovaroten, jämfört med obehandlade uppblossanden i placebogruppen av fas 2-studien och uppblossanden från NHS, minskade procentandelen patienter som utvecklade heterotopisk ossifiering (HO) efter ett uppblossande med cirka 45 % och minskade volymen bildad HO med cirka 75 %. Preliminär dataanalys från del B-förlängningsstudien indikerar att kronisk dosregim av palovaroten med ökad dosering under tidsperioder med uppblossanden är mer effektivt för att hålla tillbaka HO, och visar 97 % minskning av HO-volymen jämfört med obehandlade/placebobehandlade uppblossanden. Det är dessa data som stödjer utvärdering av denna dosregim i den fas 3 bekräftande kliniska studien som kallas MOVE-prövningen.

## 10. Är dessa fas 2-data tillräckliga för regulatoriskt godkännande?

Kliniska studier i fas 2 var inte avsedda att tillhandahålla data som skulle vara tillräckliga för ett regulatoriskt godkännande. Det var snarare ett dosfinnande program som utvärderade olika resultatmått för FOP och flera potentiella doser och dosregimer av palovaroten. Dess syfte var att vara ett underlag för utformningen av en fas-3-studie som skulle utgöra basen för globala ansökningar om regulatoriskt godkännande. Fas 2-programmet uppnådde målen och tillsammans med naturhistoria-studien tillhandahåll det information som var nödvändig för utformning och införande av MOVE-prövningen, den bekräftande kliniska fas 3-studien för palovaroten vid FOP.

## MOVE-prövningen, vanliga frågor

### 11. Vad är syftet med den bekräftande fas 3 MOVE-prövningen och vilka är de kliniska resultatmått?

MOVE-prövningen är en global, multicenter, öppen, bekräftande, klinisk fas 3-studie på cirka 80 vuxna och barn med FOP från 4 års ålder och uppåt. Den är utformad för att utvärdera huruvida en daglig dosregim av palovaroten, kombinerat med högre doser under tidsperioder med uppblossanden, kommer att minska bildningen av ny heterotopisk ossifiering (HO) jämfört med det normala sjukdomsförloppet.

Som en bekräftande studie kommer MOVE-prövningen att utvärdera säkerhet och effektivitet av palovaroten för FOP med syfte att utgöra underlag för globala ansökningar om regulatoriskt godkännande. Primärt resultatmått är den årliga förändringen av ny HO-volym enligt mätning med helkroppsdatortomografi (helkropp-DT). Sekundära resultatmått omfattar andelen patienter med någon ny HO, förändring från baslinjen av antalet kroppsområden med ny HO, andelen patienter som rapporterar uppblossanden, samt frekvensen av uppblossanden per patient-månadsexponering.

Eftersom det är en öppen studie kommer alla patienter att få palovaroten över hela studieperioden. Det finns ingen placebogrupp. Resultaten för dessa 80 patienter kommer att jämföras med data som erhållits i Clementias naturhistoria-studie (NHS).

Eftersom det är en global multicenterstudie kommer MOVE-prövningen att genomföras vid många olika center över hela världen. Varje center måste erhålla alla relevanta godkännanden från nationella och lokala myndigheter, så centren kommer att påbörja rekryteringen vid olika tidpunkter. Se [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT03312634) för de senaste nyheterna om de center som ingår i MOVE-prövningen.

### 12. Hur länge kommer MOVE-prövningen att pågå?

MOVE-prövningen är utformad för två års behandling. Det betyder att de patienter som ingår i studien kommer att få behandling med palovaroten under två år.

### 13. Vem kan delta i MOVE-prövningen?

I MOVE-prövningen kommer att inkluderas manliga eller kvinnliga patienter som är minst 4 år gamla och väger minst 10 kg, som har en klinisk diagnos på FOP, R206H ACVR1-mutationen, och som bor i ett land där det finns ett kliniskt studiecenter som deltar i MOVE-prövningen. Fyra veckor måste ha gått sedan senaste uppblossande tog slut, innan inklusion i studien sker. Dessutom måste personer i fertil ålder vara villiga att efterleva vissa kriterier som huvudprövaren kommer att förklara. Ytterligare exklusionskriterier rörande sjukdomshistorik, läkemedelsanvändning, allergier och laboratorievärden finns på [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT03312634). Patienter som deltar i Clementias NHS och som uppfyller rekryteringskriterierna kan vara med i MOVE-prövningen.

*14. Varför är det nödvändigt att bo i ett land som har ett center som deltar i MOVE-prövningen?*

Eftersom det är ett studieläkemedel får palovaroten bara administreras till människor efter särskild godkännande från nationella myndigheter i varje land. Deltagarna måste bo i ett land där de nationella myndigheterna har godkänt användning av palovaroten för FOP i en klinisk studie. Detta godkännande är nödvändigt för import av palovaroten till ett land och för att utföra undersökningar i det landet. Se [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT03312634) för den senaste informationen om kliniska studiecenter och lämplighetskriterier.

*15. Var finns de center man riktar in sig på för MOVE-prövningen?*

Vi förväntar oss att MOVE-prövningen kommer att utföras vid 18 center i 14 länder över hela världen. Varje center måste ansöka om nationella och lokala godkännanden. Ansöknings- och godkännandeprocessen kan ta längre tid på vissa platser, vilket gör att en del studiecenter kommer att påbörja rekrytering till prövningen innan andra center är färdiga. Så snart ett center är färdigt för att börja rekrytera kommer Clementia att uppdatera listan på [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT03312634) och informera FOP-patienterna om detta.

De länder där center är planerade är:

- Argentina
- Australien
- Brasilien
- Kanada
- Frankrike
- Tyskland
- Italien
- Japan
- Ryssland
- Sydafrika
- Spanien
- Sverige
- Storbritannien
- USA

*16. Vad händer om en patient som deltar i MOVE-prövningen får biverkningar av behandlingen?*

Biverkningar övervakas under hela studien. Varje patient som upplever en biverkning under den kliniska studien kommer att bli utvärderad av huvudprövaren och personalen på studiecentret och behandlas på lämpligt sätt. Dessutom kan studieläkarna tillfälligt minska dosen av palovaroten eller permanent avsluta läkemedelsbehandlingen. Alla patienter har möjlighet att avsluta sitt deltagande när som helst.

Kända möjliga biverkningar beskrivs i det informerade samtycket, som är ett detaljerat dokument som diskuteras vid ett möte mellan studieläkaren, personalen på det kliniska studiecentret och den tilltänkta försökspersonen under rekryteringsutvärderingen. Det är ett tillfälle att diskutera alla eventuella frågor som rör MOVE-prövningen, och även möjliga hälsorisker.

### *17. Varför valdes helkroppsdatortomografi (helkropps-DT) för mätning av heterotopisk ossifiering (HO) i MOVE-prövningen?*

Information som erhöles från Clementias naturhistoria-studie visade att helkroppsdatortomografi (helkropps-DT) är ett känsligt bildverktyg som kan dokumentera förekomst och kvantitet av existerande och ny HO. Genom att använda detta verktyg med jämna mellanrum minskar bördan på studiedeltagarna eftersom de inte behöver resa till det kliniska testcentret när de har ett uppblossande.

### *18. Hur skiljer sig MOVE från tidigare studier?*

MOVE-prövningen är en bekräftande klinisk fas 3-studie som utvecklades baserat på information som erhöles från Clementias fas 2- och naturhistoria-studier. Målet är att fastställa om palovaroten på ett säkert sätt kan förebygga och/eller minimera ny heterotopisk ossifiering (HO). MOVE-prövningen innehåller följande ändringar jämfört med fas 2-programmet:

- MOVE-prövningen kräver inte någon placebogrupp: alla patienter kommer att behandlas med palovaroten.
- MOVE-prövningen använder kronisk dosering av palovaroten med ökad dosering under tidsperioder med ett uppblossande för alla patienter, både barn och vuxna. Denna doseregim gav den bästa effekten i fas 2-programmet.
- MOVE-prövningen rekryterar patienter i normalt hälsotillstånd och inte vid tidpunkten för ett uppblossande.
- MOVE-prövningen kräver inte något besök till det kliniska studiecentret vid tidpunkten för ett uppblossande.
- MOVE-prövningen använder fler kliniska studiecenter över hela världen än tidigare studier och bara patienter som bor i ett land där det finns ett kliniskt studiecenter som deltar i MOVE-prövningen är lämpade för rekrytering.

### *19. Kan patienter som deltog i fas 2-programmet rekryteras till MOVE-prövningen?*

Nej, rekrytering till MOVE-prövningen är begränsad till patienter som inte tidigare deltagit i en av behandlingsstudierna med palovaroten. Den pågående öppna fas 2-studien har dock ändrats så att alla patienter (inklusive barn) kan få kronisk/uppblossnings-doseregim och kommer inte längre att behöva resa till klinikcentret när de får ett uppblossande, och effekten bestäms genom skanning med helkropps-DT.

Patienter som deltar i Clementias naturhistoria-studie och som uppfyller rekryteringskriterierna kan delta i MOVE-prövningen.

### *20. Varför används ingen placebo i MOVE?*

Alla patienter i MOVE-prövningen kommer att få palovaroten. Placebo kommer inte att användas i MOVE-prövningen. God vetenskaplig och medicinsk forskning kräver en kontrollgrupp för jämförelse med den aktiva behandlingsgruppen. Detta åstadkoms ofta genom användning av en placebo-kontrollgrupp. I vissa situationer tillåter dock tillsynsmyndigheterna att data från andra källor kan användas istället för en placebokontroll. Med tanke på de allvarliga och förödande effekterna av HO för

personer med FOP och på Clementias redan existerande, väl utformade och omfattande naturhistoria-studie (NHS), som gav viktig information om det naturliga förloppet för FOP hos obehandlade patienter, beslöt de relevanta tillsynsmyndigheterna att data som erhållits från patienter i Clementias NHS kan utgöra en tillräcklig kontroll för MOVE-prövningen.

### *21. Vilken är doseringen av palovaroten i MOVE-prövningen och hur är den jämfört med tidigare studier?*

Vårt fas 2-program utformades för att ge information om optimal dosregim av palovaroten, som därefter skulle utvärderas ytterligare i MOVE-prövningen, den bekräftande kliniska fas 3-studien för palovaroten vid FOP. Vi studerade fyra olika dosregimer av palovaroten som omfattade doseringsscheman för endast uppblående och för kronisk/uppblående. Resultaten från fas 2 fram tills nu har visat att palovaroten som doseras kroniskt med 5 mg en gång per dag, med doseringsökning till 20 mg en gång per dag under 4 veckor följt av 10 mg en gång per dag under 8 veckor under ett uppblående, ger optimal dos för att förebygga och minimera ny heterotopisk ossifiering jämfört med obehandlade patienter. Dosen justeras efter kroppsvikt hos barn som ännu växer.

### *22. Hur kommer jag till det kliniska studiecentret – kommer mina resekostnader att ersättas?*

Clementia har anlitat en resebyrå som är specialiserad på att hjälpa till vid kliniska studier. Alla rimliga kostnader som är förknippade med deltagande i denna studie kommer att betalas av Clementia, inklusive resor och logi för dig och en vårdgivare. Resa till undersökningscentret förväntas en gång var sjätte månad för undersökningar och bedömningar, med bedömningar hemma som utförs mellan klinikbesöken.

### *23. Kommer deltagarna i MOVE-prövningen att kunna få sin vanliga vård?*

Ja, även om det kliniska studieprotokollet inte tillåter vissa läkemedel på grund av möjliga interaktioner med palovaroten är det tillåtet att använda FOP-behandlingar enligt standardvård, som till exempel prednison, icke-steroida anti-inflammatoriska läkemedel och syrgas. Personalen på det kliniska studiecentret kommer att diskutera denna information med dig under screening-processen.

Eftersom de vanligaste biverkningarna som är förknippade med palovaroten-behandling är reaktioner i hud och slemhinnor kommer varje patient att få en särskild broschyr som beskriver rekommenderad behandling och steg som kan tas för att förebygga eller minimera dessa biverkningar då studiebehandlingen påbörjas.

### *24. Finns det några risker med att administrera palovaroten till barn som ännu växer?*

Den process genom vilken palovaroten förebygger heterotopisk ossifiering kan också påverka långa skelettben hos växande barn. Övervakning av tillväxtområden och linjär tillväxt av långa skelettben hos barn har hittills inte visat några behandlingsrelaterade effekter av palovaroten efter dosering vid uppblående. Eftersom palovaroten kommer att administreras dagligen, med högre doser under ett uppblående till alla patienter som är inskrivna i MOVE-prövningen, kommer alla patienter under 18 års ålder som ännu växer att få knän och händer/handleder röntgade var sjätte månad för att övervaka eventuella behandlingsrelaterade effekter.



*25. Om jag inte är kvalificerad för MOVE-prövningen, finns det något annat sätt att få behandling med palovaroten?*

För närvarande är det enda sättet att få palovaroten att vara patient i MOVE-prövningen. Vi utvärderar möjligheterna att göra palovaroten tillgängligt utanför en klinisk studie och kommer att informera FOP-patienter om när det sker och under vilka förutsättningar.

*26. Hur är det med prövningen på kirurgisk excision?*

Clementia har sammankallat en expertpanel som ska ta ställning till utformning och utförande av den kirurgiska excisions-prövningen, den så kallade REMOVE-prövningen. Denna studie är ännu på planeringsstadiet, och ytterligare information kommer vid senare tillfälle.