

Preguntas frecuentes sobre el ensayo MO-Ped

1. ¿Son la OM, la OMH, la EHM y la EMH la misma enfermedad?

Sí. La osteocondromatosis múltiple (OM) tiene varios nombres, entre ellos, osteocondromatosis múltiple hereditaria (OMH), exostosis hereditaria múltiple (o múltiple hereditaria) (EHM o EMH), o exostosis familiar. Las diferentes denominaciones proceden del uso de “osteocondromatosis” o “exostosis” para describir los crecimientos óseos que se producen con la OM y la naturaleza hereditaria de la enfermedad. Se prefiere el término de osteocondromatosis ya que se trata de una descripción médica más precisa de la formación de cartílagos de crecimiento que posteriormente se osifican (o se convierten en hueso), por lo que utilizaremos el término OM para referirnos a la enfermedad a lo largo de este documento.

2. ¿Qué es el ensayo MO-Ped?

El ensayo MO-Ped (**O**steocondromatosis **M**últiple en **P**ediatría) es un estudio clínico en fase II a nivel mundial diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de dos pautas posológicas de palovaroteno frente a placebo (es decir, pastilla de azúcar), en sujetos pediátricos. Cada sujeto recibirá 2 años de fármaco del estudio, y el estudio finalizará cuando todas las fases del estudio, incluyendo la última visita o los procedimientos de seguimiento programados, se hayan completado. Todos los sujetos que completen el ensayo MO-Ped pueden ser aptos para inscribirse en un estudio de seguimiento. En este estudio de seguimiento, todos los sujetos inscritos recibirán palovaroteno. Si la eficacia terapéutica de palovaroteno es de una magnitud inesperada, el ensayo podría finalizar en la fecha del análisis intermedio al cabo de 1 año.

3. ¿Quién puede participar en el ensayo MO-Ped?

El ensayo MO-Ped incluirá a sujetos pediátricos de sexo masculino y femenino con una edad de entre 2 y 14 años para evaluar el efecto de palovaroteno en la formación de la osteocondromatosis y otros acontecimientos relacionados que afectan a la función física y la calidad de vida de los sujetos. Estamos estudiando si palovaroteno es eficaz en la prevención de la nueva formación y crecimiento de osteocondromas, los cuales se cree que se producen solamente mientras la placa (o el cartílago) de crecimiento está activa. El límite de 14 años de edad y de la edad ósea permitirán al menos 2 años de observación mientras la placa de crecimiento está activa. Todos los sujetos deben pesar al menos 10 kg y deben presentar un diagnóstico genético de osteocondromatosis múltiple (OM) con mutaciones de la exostina 1 o 2 (Ext1 o Ext2) confirmadas por un laboratorio central. Para este ensayo son aptos los sujetos con mutación espontánea o con mutación heredada.

Tenga en cuenta que no es necesario que una persona interesada en participar en el ensayo MO-Ped se someta a pruebas genéticas antes de comenzar el ensayo, ya que la prueba genética se realizará durante la visita de selección.

Los sujetos también deberán tener OM sintomática, que se define como cualquiera de las siguientes:

- Osteocondroma nuevo o engrosado que se produjo en los 12 meses anteriores.

- Osteocondroma doloroso, malformación esquelética o limitación en el movimiento articular.
- Cirugía anterior para una complicación relacionada con la OM.

Puede consultar más criterios de inclusión y exclusión en www.clinicaltrials.gov. Los sujetos también deben cumplir con las visitas y las evaluaciones del estudio para ser aptos; el médico del estudio le dará información al respecto.

4. ¿Cuál es el objetivo del ensayo MO-Ped y cuáles son los criterios de valoración clínicos?

El objetivo del ensayo MO-Ped es evaluar la eficacia y la seguridad de dos pauta posológicas de palovaroteno en pacientes con OM y determinar si el tratamiento con palovaroteno durante 24 meses puede reducir la formación de nuevos osteocondromas, el volumen de los osteocondromas, malformaciones nuevas o exacerbadas en las extremidades o cirugías relacionadas con la OM.

5. ¿Qué es palovaroteno?

Palovaroteno es un medicamento en investigación que pertenece a un grupo de compuestos denominados retinoides. Se clasifica específicamente como un agonista selectivo del receptor de ácido retinoico gamma (RAR γ). Clementia está desarrollando palovaroteno como tratamiento administrado por vía oral para pacientes con osteocondromatosis múltiple (OM) y para otra enfermedad ósea rara conocida como fibrodisplasia osificante progresiva (FOP).

Palovaroteno se ha estudiado en más de 800 seres humanos, incluidos voluntarios sanos y personas con EPOC y FOP. Se ha recopilado información de seguridad de pacientes pediátricos con FOP. Los efectos secundarios afectan a la piel y las membranas mucosas (p. ej., el recubrimiento del interior de la nariz y la boca) y no a otros órganos del cuerpo. Concretamente, se han observado efectos secundarios de piel seca, labios secos, picazón, sarpullido, enrojecimiento, llagas en la boca y caída de cabello. En general, el número, la intensidad y la duración de estos efectos secundarios mucocutáneos y dermatológicos aumentaron a medida que se aumentó la dosis de palovaroteno. La mayoría fueron de intensidad leve o moderada y, por lo general, se resolvieron o mejoraron tras el tratamiento con lubricantes dermatológicos, protectores labiales, antihistamínicos o reduciendo las dosis de palovaroteno en caso necesario.

El efecto sobre los huesos y el crecimiento esquelético es especialmente importante para los sujetos pediátricos. En crías de animales a las que se administró palovaroteno se observó un leve acortamiento de los huesos de las extremidades, especialmente en los animales más jóvenes y con dosis elevadas. Con las dosis que se utilizarán en el ensayo MO-Ped se prevé que las posibles anomalías que se observen serán leves y al menos parcialmente reversibles después de la interrupción del tratamiento. En estudios de FOP, se examinaron las placas de crecimiento y las estaturas lineales en niños que aún están creciendo y recibieron tratamiento episódico a altas dosis durante las exacerbaciones. En la mayoría de los sujetos se observaron aumentos adecuados en la edad ósea, la estatura lineal y la altura de la rodilla. En ningún sujeto se observó el cierre prematuro de la placa de crecimiento. En el

ensayo MO-Ped habrá un control de la seguridad en cuanto a los efectos óseos y el crecimiento para identificar cualquier posible efecto adverso del crecimiento.

6. ¿Cómo se administrará el tratamiento?

Palovaroteno es una pastilla que se toma una vez al día. Concretamente, son cápsulas de gelatina que contienen polvo que deben tomarse preferiblemente después de la primera comida del día. La absorción del medicamento es mejor con una comida completa. Para niños pequeños que puedan tener problemas para tragar las cápsulas enteras, los padres podrán añadir el contenido de la cápsula en una cucharadita con comida (como natillas o yogur), de manera que pueda tomarse la dosis completa.

7. ¿Cómo se determina la posología de palovaroteno en niños?

Las pautas posológicas de palovaroteno que se estudiarán en el ensayo MO-Ped se han escogido para maximizar la inhibición del crecimiento del osteocondroma y minimizar el riesgo de efectos adversos. Las dosis se basan en los datos de eficacia y seguridad de osteocondromatosis múltiple (OM) en animales, los datos preliminares de farmacocinética de sujetos con fibrodisplasia osificante progresiva (FOP), así como los datos de seguridad clínica de sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y FOP. Las dosis que se estudiarán son 2,5 y 5 mg una vez al día y se ajustarán según el peso, de manera que la cantidad presente en la sangre esté en el rango objetivo para alcanzar los efectos farmacológicos deseados y minimizar los posibles efectos adversos.

8. ¿Por qué Clementia cree que este fármaco puede ser eficaz para el tratamiento de la OM?

La investigación en un modelo murino de OM (ostecondromatosis múltiple) muestra que palovaroteno inhibe potencialmente la formación de nuevos osteocondromas reduciendo la señalización en la vía de las proteínas morfogenéticas óseas (vía BMP) en células precursoras óseas. Estos animales desarrollan osteocondromatosis con la edad, llegando a desarrollar cientos de osteocondromas en las costillas y en los huesos de las extremidades al cabo de 6 semanas de vida. El tratamiento con palovaroteno desde una edad temprana a dosis equivalentes a las dosis que se probarán en el ensayo MO-Ped inhibieron la formación de osteocondromas en un 30-80 % en comparación con los ratones que no recibieron tratamiento con palovaroteno.

Asimismo, Clementia dispone de datos de pacientes con FOP (fibrodisplasia osificante progresiva) tratados con palovaroteno que demuestran reducciones sustanciales en la cantidad de hueso anómalo que se observa en estos pacientes con FOP (una reducción > 70% en el volumen óseo medio después del tratamiento de exacerbaciones). La OM y la FOP comparten el mismo proceso patológico de exceso de señalización de proteínas morfogenéticas óseas en las células, lo que provoca condrogénesis (formación de cartílago) y más osificación (formación de hueso).

Conjuntamente, estos datos que muestran la eficacia en animales con OM y pacientes con FOP y los datos de seguridad de más 800 seres humanos que han recibido tratamiento con palovaroteno, respaldan la idea de que palovaroteno podría ser eficaz en pacientes con OM en el ensayo MO-Ped.

Dado que el crecimiento de osteocondromas solamente se produce mientras la placa de crecimiento está activa, es probable que palovaroteno sea eficaz solamente para la prevención de la formación de nuevos OC y la posterior malformación articular, pérdida funcional y necesidad de cirugía en pacientes pediátricos con OM. El objetivo del ensayo MO-Ped es evaluar el efecto de palovaroteno sobre la formación de osteocondromas y los demás acontecimientos relacionados que afectan al funcionamiento físico y la calidad de vida de los sujetos.

9. ¿Se espera alguna diferencia en la eficacia de palovaroteno entre hombres y mujeres?

No. Aunque varios estudios han demostrado que los pacientes varones con OM tienden a presentar una enfermedad más grave, se desconoce por qué. El estudio está diseñado para que podamos determinar si existe alguna diferencia en términos de eficacia y seguridad entre hombres y mujeres.

10. ¿Existen riesgos potenciales en cuanto a la administración de palovaroteno en niños que aún están creciendo?

La experiencia con palovaroteno en ensayos clínicos en otra enfermedad ósea rara, la fibrodiasplasia osificante progresiva (FOP), no ha revelado efectos secundarios relacionados con el tratamiento en las placas de crecimiento o la estatura con dosis ajustadas de palovaroteno según el peso y con dosis más elevadas (hasta 20 mg) administradas durante episodios de inflamación de partes blandas (exacerbaciones). El ensayo MO-Ped incluirá un exhaustivo control de la seguridad para detectar posibles efectos esqueléticos asociados con las placas de crecimiento y el crecimiento lineal.

El motivo de esta precaución se basa en que el proceso biológico mediante el cual palovaroteno inhibe la formación de osteocondromas también podría afectar al crecimiento óseo normal en niños. Los resultados de la investigación en animales revelaron que puede producirse una afectación del crecimiento si el tratamiento con palovaroteno se inicia a una edad muy temprana. Este efecto se mitiga con dosis más bajas o comenzando el tratamiento a edades más avanzadas.

La selección de la edad de los sujetos del ensayo MO-Ped (2 a 14 años) tiene en cuenta los hallazgos realizados en modelos animales y ofrece un rango de edad óptimo que equilibra el beneficio potencial del tratamiento con palovaroteno a la vez que minimiza los riesgos potenciales. Esta población del estudio, combinada con las dosis seleccionadas para la administración y el cuidadoso control de los posibles efectos adversos sobre el crecimiento, deberían ayudar a minimizar los riesgos potenciales.

Todos los sujetos se someterán a radiografías de la zona de la mano/muñeca y la rodilla, así como a mediciones de la estatura lineal y la altura de la rodilla, cada 6 meses para supervisar la placa de crecimiento óseo y el crecimiento. También se supervisará el crecimiento de los huesos largos de las piernas (tibia y fémur). El grosor óseo de la columna lumbar, la cadera y el radio se evaluará mediante absorciometría con rayos X de energía dual (DXA) cada 6 meses. Se considerará la modificación o la interrupción de la dosis en caso de que se identifiquen efectos adversos.

11. ¿Por qué se necesita el placebo en el ensayo MO-Ped?

Nuestro objetivo es responder preguntas clave acerca del efecto terapéutico real de palovaroteno en la osteocondromatosis múltiple (OM). Mediante la comparación de la eficacia y la seguridad con un grupo de placebo podemos evaluar detenidamente la eficacia y la seguridad del fármaco en investigación. Esto es especialmente relevante para enfermedades en las que no ha habido ensayos clínicos previos para determinar el curso natural de la progresión de la enfermedad.

Por tanto, el ensayo MO-Ped será un “estudio controlado con placebo y con tratamiento ciego”.

12. ¿Qué sucede si estoy en el grupo de placebo?

El ensayo MO-Ped cuenta con tres grupos de tratamiento. Dos grupos recibirán una de dos pautas posológicas de palovaroteno y el tercer grupo recibirá placebo. Sin embargo, dado que el tratamiento es “ciego”, nadie sabrá a qué grupo se le ha asignado, incluido el sujeto, los cuidadores, el médico del estudio, el personal del centro del estudio y Clementia. Los demás procedimientos y evaluaciones son los mismos para todos los sujetos. En el momento de la inscripción en el estudio, los sujetos pasarán por un proceso de aleatorización (como al lanzar una moneda al aire) que determina qué tratamiento recibirán. Este proceso garantiza que se asigna un número igual de sujetos a cada uno de los tres grupos. La probabilidad de que se asigne a un sujeto al grupo de placebo es de una entre tres, y de dos entre tres para la asignación a un grupo de palovaroteno. Cuando el sujeto haya completa su participación en el ensayo MO-Ped, el sujeto podrá ser apto para un estudio de extensión abierto. Todos los sujetos del ensayo MO-Ped, incluidos los que habían recibido placebo, recibirán palovaroteno en el ensayo de extensión.

13. ¿Los sujetos del ensayo MO-Ped podrán recibir su asistencia habitual?

Sí. Los sujetos recibirán los tratamientos correspondientes a la práctica clínica habitual para la osteocondromatosis múltiple (OM). Por ejemplo, el médico del estudio podrá administrar analgésicos o programar una cirugía para extirpar un osteocondroma doloroso o para corregir una malformación o limitación funcional del movimiento de una articulación. Sin embargo, algunos medicamentos no están permitidos durante el ensayo MO-Ped porque podrían interferir con palovaroteno. No se trata de medicamento utilizados con frecuencia y, generalmente, se puede utilizar un sustituto. El personal del estudio clínico comentará esta información con usted durante el proceso de selección del estudio.

14. ¿Se permiten las cirugías relacionadas con la OM durante la participación en el ensayo MO-Ped?

Sí, las cirugías para el tratamiento de la osteocondromatosis múltiple (OM) forman parte de la práctica clínica habitual y, por lo tanto, están permitidas durante el ensayo MO-Ped.

15. ¿Qué sucede si un sujeto inscrito en el ensayo MO-Ped experimenta efectos secundarios debidos al tratamiento?

Los efectos secundarios se controlan durante todo el ensayo MO-Ped. Cualquier sujeto que experimente un efecto secundario durante el ensayo MO-Ped será evaluado por el médico

del estudio y el personal del centro del estudio y recibirá el tratamiento pertinente. Como parte del tratamiento de los efectos secundarios, el médico del estudio podría indicar a un sujeto que reduzca la frecuencia de las dosis o que suspenda el tratamiento (temporalmente o permanentemente). Todos los sujetos tienen la opción de suspender su participación en el ensayo MO-Ped en cualquier momento sin que ello afecte a los tratamientos que de otro modo recibirían.

En el formulario de consentimiento informado se describirán los posibles efectos secundarios conocidos. Este formulario es un documento detallado que el médico del estudio y/o el personal del estudio comentará de forma exhaustiva con los posibles sujetos durante la evaluación de inscripción. El proceso de evaluación ofrece a los posibles sujetos la oportunidad de formular preguntas sobre el ensayo MO-Ped, incluidas las preguntas sobre los posibles riesgos para la salud y la supervisión de la seguridad.

16. ¿Por qué se realizan RM y qué implica esto para mi hijo/a?

La resonancia magnética (RM) es la mejor forma de obtener imágenes de la estructura y el tamaño de los osteocondromas y de visualizar la relación de los osteocondromas con respecto al esqueleto normal. Mediante una RM podemos contar el número de osteocondromas en el cuerpo y medir el volumen total de los osteocondromas. Esta es una de las medidas empleadas para evaluar los posibles efectos de palovaroteno sobre el crecimiento de los osteocondromas. Se realizarán RM de cuerpo entero en la primera visita del estudio, cada 12 meses durante el estudio y en la finalización anticipada en los sujetos que interrumpen el estudio antes de su conclusión.

La RM utiliza un imán de gran tamaño para visualizar las diferentes partes del cuerpo, de manera que no hay radiación, no es doloroso, pero requiere mucho tiempo y emite sonidos fuertes. Su hijo/a deberá tumbarse en una cama que se introduce dentro del tubo de RM durante aproximadamente 1 hora para poder obtener imágenes de calidad. Esto puede ser duro para algunos niños pequeños, por lo que se les puede administrar sedación para que estén tranquilos o se duerman durante el proceso.

17. ¿Por qué se realizan radiografías además de RM?

Las imágenes de rayos X (llamadas radiografías) son necesarias para evaluar si los huesos de los brazos y las piernas están creciendo con normalidad. Las articulaciones y las extremidades pueden deformarse en presencia de un osteocondroma. También es posible que las piernas tengan longitudes diferentes. Al realizar radiografías al inicio y cada 12 meses, podemos evaluar nuevas malformaciones o malformaciones que han empeorado en los brazos y las piernas.

También es importante controlar el efecto que palovaroteno podría ejercer sobre las placas de crecimiento durante el ensayo MO-Ped. Por lo tanto, todos los sujetos del estudio se someterán a radiografías de una rodilla y una mano/muñeca en la selección del estudio y cada 6 meses durante el periodo de tratamiento de 24 meses para controlar los cambios en el crecimiento lineal y en las placas de crecimiento. Cuando las placas de crecimiento están completamente cerradas en una zona del cuerpo, ya no se requieren radiografías de seguimiento para esa parte del cuerpo.

Se realizarán exploraciones mediante absorciometría con rayos X de energía dual (DXA) de la columna, un lado de la cadera y un radio al inicio y cada 6 meses para controlar el grosor óseo como parte de la supervisión de seguridad.

18. ¿Existen riesgos para mi hijo/a por la exposición a los procedimientos del estudio, como RM, radiografías o extracción de muestras de sangre?

La resonancia magnética (RM), las radiografías y la extracción de muestras de sangre son procedimientos importantes necesarios para supervisar la seguridad y la eficacia de palovaroteno durante el ensayo MO-Ped.

Los riesgos relacionados con estos procedimientos son mínimos cuando los realizan miembros del personal experimentados del centro del estudio que están familiarizados con ellos.

La RM no conlleva ninguna exposición a radiación. No obstante, dado que los niños deberán estar tumbados durante un máximo de 1 hora, puede que sea necesario sedar a su hijo/a. Los riesgos de la sedación se explicarán durante el proceso de inscripción.

La exposición a la radiación de las radiografías y la DXA (absorciometría con rayos X de energía dual) representa un riesgo mínimo, ya que está muy por debajo de la radiación anual de base de 3 mSv (milisieverts, una medida de la dosis de radiación) en los EE. UU. y por debajo de los 5 mSv anuales recomendados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA).

19. ¿Por qué es necesario vivir en un país que cuente con un centro del ensayo MO-Ped?

Al tratarse de un medicamento en investigación, palovaroteno solamente puede administrarse a sujetos de estudio humanos bajo una autorización especial por parte de las autoridades nacionales de cada país. Los sujetos deben vivir en un país en que las autoridades nacionales han autorizado el uso experimental de palovaroteno en un estudio clínico para el tratamiento de la OM. Esta autorización es necesaria para importar palovaroteno al país y realizar las evaluaciones domésticas dentro del país. Visite www.clinicaltrials.gov (NCTxxx) para acceder a la información más reciente sobre los centros del estudio clínico y los criterios de aptitud.

20. ¿Cómo llego al centro del estudio clínico? ¿Se me reembolsarán los gastos de desplazamiento?

Clementia ha contratado una empresa de servicios de desplazamiento especializada en estudios clínicos. Clementia abonará todos los costes razonables asociados con la participación en el ensayo MO-Ped, incluidos los viajes en avión, el transporte por tierra y el alojamiento de los sujetos del estudio y un progenitor/cuidador. Se prevé un desplazamiento al centro del estudio cada 6 meses para realizar las exploraciones y evaluaciones. Las evaluaciones adicionales entre estas visitas al centro del estudio se realizan en casa o, si así se permite, en un centro médico local.

21. ¿Dónde se encuentran los centros previstos del ensayo MO-Ped?

Está previsto que un máximo de 30 centros del estudio internacionales de aproximadamente 12 países inscriban a aproximadamente 240 pacientes en total. Cada centro deberá recibir la autorización local y nacional para poder aceptar sujetos. El tiempo para tales autorizaciones puede variar, por lo que algunos centros podrían abrirse antes que otros.

Estos son los países en los que se prevé que haya centros del estudio:

- Australia
- Canadá
- Francia
- Italia
- Japón
- Portugal
- España
- Países Bajos
- Turquía
- Reino Unido
- Estados Unidos