

## FAQ de l'essai MO-Ped

### 1. L'OM, l'OMH, l'EMH et l'EHM sont-elles toutes la même maladie?

Oui. La maladie des ostéochondromes multiples (OM) a plusieurs noms, y compris la maladie des ostéochondromes multiples héréditaires (OMH), la maladie des exostoses multiples héréditaires (ou héréditaires multiples) (EMH ou EHM) ou la maladie familiale des exostoses. Les différents noms viennent de l'utilisation des termes « ostéochondromes » ou « exostoses » pour décrire les excroissances osseuses associées avec la maladie des OM et la nature héréditaire de la maladie. Il est préférable d'utiliser le terme ostéochondromes, car c'est une description médicale plus précise de la formation d'excroissances cartilagineuses qui s'ossifient par la suite (ou deviennent osseuses), et nous utiliserons le terme OM pour désigner la maladie tout au long de ce document.

### 2. Qu'est-ce que l'essai MO-Ped?

L'essai MO-Ped (**M**ultiple **O**steochondromas in **P**ediatrics, ostéochondromes multiples en pédiatrie) est une étude clinique mondiale de phase 2 conçue pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de deux doses du palovarotene par rapport à un placebo (c.-à-d., pilule de sucre), chez des sujets pédiatriques. Chaque sujet recevra le médicament à l'étude pendant 2 ans, et l'étude prendra fin lorsque toutes les phases de l'étude, y compris la dernière visite ou toute procédure de suivi prévue, auront été achevées. Tous les sujets qui terminent l'essai MO-Ped pourront être admissibles à une étude de suivi. Dans cette étude de suivi, tous les sujets recrutés recevront du palovarotene. Si l'efficacité thérapeutique potentielle du palovarotene est d'une ampleur imprévue, l'essai pourrait se terminer plus tôt après l'analyse intérimaire de 1 an.

### 3. Qui peut participer à l'essai clinique MO-Ped?

L'essai clinique MO-Ped recrutera des sujets pédiatriques masculins et féminins, âgés de 2 à 14 ans, afin d'évaluer l'effet du palovarotene sur la formation d'ostéochondromes et d'autres événements associés qui ont un impact sur la fonction physique et la qualité de vie des sujets. Nous voulons évaluer si le palovarotene est efficace pour prévenir la formation et la croissance de nouveaux ostéochondromes, et nous estimons qu'elles se produisent uniquement lorsque le cartilage de conjugaison est actif. La limite d'âge et d'âge osseux de 14 ans permettrait au moins 2 ans d'observation pendant que le cartilage de conjugaison est actif. Toutes les personnes doivent peser au moins 10 kg et doivent avoir reçu un diagnostic génétique d'OM avec mutation de l'exostosine 1 ou 2 (Ext1 ou Ext2) confirmée par un laboratoire central. Les personnes présentant une mutation spontanée ou une mutation héritée sont admissibles à cet essai.

Veuillez noter que toute personne intéressée à participer à l'essai MO-Ped n'a pas besoin de passer des tests génétiques avant le début de l'essai, car le dépistage génétique aura lieu pendant la visite de sélection.

Les sujets doivent aussi présenter au moins un des symptômes de la maladie d'OM, défini comme étant l'un des événements suivants :

- Un nouvel ostéochondrome ou un élargissement d'un ostéochondrome survenu au cours des 12 derniers mois.
- Un ostéochondrome douloureux, une difformité squelettique ou une limitation de la mobilité de l'articulation.
- Une intervention chirurgicale précédente en raison d'une complication associée aux OM.

Vous trouverez sur [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) la liste des critères d'inclusion et d'exclusion supplémentaires. Pour être admissibles, les sujets doivent aussi accepter de se rendre aux visites de l'étude et de se prêter aux évaluations connexes. Tout cela vous sera expliqué par le médecin de l'étude.

#### **4. Quel est le but de l'essai MO-Ped et quels sont les paramètres d'évaluation?**

L'objectif de l'essai MO-Ped est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de deux schémas posologiques du palovarotene chez des patients atteints d'OM et de déterminer si le traitement par le palovarotene pendant 24 mois peut réduire la formation de nouveaux ostéochondromes, le volume des ostéochondromes, la formation de nouvelles difformités des membres ou l'aggravation des difformités existantes, ou les interventions chirurgicales liées aux OM.

#### **5. Qu'est-ce que le palovarotene?**

Le palovarotene est un produit médicinal expérimental appartenant à un groupe de composés appelés rétinoïdes. Il est spécifiquement classé comme un agoniste sélectif du récepteur gamma de l'acide rétinoïque (RAR $\gamma$ ). Clementia développe le palovarotene en tant que traitement oral pour les patients atteints d'OM ou d'une autre maladie rare des os qu'on appelle la fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP).

Le palovarotene a été étudié chez plus de 800 sujets humains, y compris des volontaires en bonne santé, des personnes atteintes de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et des personnes atteintes de FOP. Des renseignements sur l'innocuité ont été recueillis auprès de patients pédiatriques atteints de FOP. Les effets secondaires concernent la peau et les muqueuses (par exemple, parois intérieures du nez et de la bouche) mais pas les autres organes du corps. Plus particulièrement, on observe la peau sèche, les lèvres sèches, des démangeaisons, des éruptions cutanées, une rougeur de la peau, des ulcères buccaux et la perte de cheveux. De manière générale, le nombre, la gravité et la durée de ces effets secondaires cutanéomuqueux et dermatologiques augmentaient en même temps que la dose du palovarotene. La plupart de ces effets étaient de gravité légère ou modérée et se sont résorbés ou améliorés après application d'un lubrifiant pour la peau, d'un baume pour les lèvres, d'un traitement d'antihistaminiques ou en diminuant la dose du palovarotene si nécessaire.

Les effets sur la croissance des os et du squelette sont particulièrement importants chez les sujets pédiatriques. Chez les jeunes animaux auxquels on a administré du palovarotene, on a observé un léger raccourcissement des os des membres, particulièrement chez les animaux plus jeunes et à des doses plus élevées. En ce qui concerne les doses qui seront utilisées dans le cadre de l'essai MO-Ped, on ne prévoit observer que des anomalies potentielles légères et au moins partiellement réversibles après l'arrêt du traitement. Dans des études

sur la FOP, on a examiné les cartilages de conjugaison et la croissance linéaire chez des enfants qui sont encore en pleine croissance et qui ont reçu un traitement épisodique à dose élevée pendant les poussées de la maladie. Des augmentations appropriées de l'âge osseux, de la hauteur du genou et de la hauteur staturale ont été observées chez la plupart des sujets. Aucune fermeture prématurée du cartilage de conjugaison n'a été notée chez l'un ou l'autre des sujets. Dans le cadre de l'essai MO-Ped, une surveillance de l'innocuité de l'effet sur les os et la croissance visera à déterminer toute croissance indésirable potentielle.

#### **6. Comment le traitement sera-t-il administré?**

Le palovarotene est sous forme de pilule à prendre une fois par jour. Plus particulièrement, les gélules remplies de poudre sont prises de préférence après le premier repas de la journée. L'absorption du médicament est meilleure avec un repas complet. Pour les enfants plus jeunes qui peuvent avoir de la difficulté à avaler les capsules intactes, les parents peuvent saupoudrer le contenu des capsules sur une cuillerée à thé de nourriture (comme du pouding ou du yogourt), de manière à ce que la dose soit prise au complet.

#### **7. Comment détermine-t-on la dose du palovarotene pour les enfants?**

Les doses du palovarotene à tester dans le cadre de l'essai MO-Ped sont choisies pour maximiser l'inhibition de la croissance d'ostéochondromes et minimiser le risque d'effets indésirables. Ces doses sont basées sur les données d'innocuité et d'efficacité obtenues au cours d'études sur la maladie des OM menées chez l'animal, les données préliminaires sur la pharmacocinétique obtenues de sujets atteints de FOP, ainsi que des données d'innocuité clinique obtenues de sujets atteints de BPCO et de FOP. Les doses à tester sont 2,5 et 5 mg une fois par jour, et sont ajustées en fonction du poids de manière à ce que la quantité dans le sang soit dans la plage ciblée pour obtenir les effets souhaités du médicament et pour minimiser les effets indésirables potentiels.

#### **8. Pourquoi Clementia croit-elle que ce médicament pourrait être efficace pour le traitement des OM?**

La recherche chez un modèle de souris d'OM indique que le palovarotene inhibe fortement la formation de nouveaux ostéochondromes en diminuant la voie de signalisation de la protéine morphogénétique osseuse (PMO) dans les cellules précurseurs des os. Ces animaux développent la maladie des ostéochondromes en vieillissant, développant des centaines d'ostéochondromes sur les côtes et les os des membres avant l'âge de 6 semaines. Le traitement par le palovarotene dès un jeune âge à des doses équivalentes aux doses-tests de l'essai MO-Ped a inhibé la formation d'ostéochondromes de 30 à 80 % comparativement aux souris n'ayant pas reçu le traitement par le palovarotene.

De plus, Clementia possède des données obtenues de patients atteints de FOP et traités par le palovarotene qui démontrent des diminutions substantielles de la quantité d'os anormaux chez ces patients (jusqu'à 95 % de réduction du volume d'os moyen après le traitement d'une poussée). La maladie des OM et la FOP ont en commun un processus pathologique de signalisation de la protéine morphogénétique osseuse de la cellule entraînant la chondrogenèse (formation de cartilage) et l'ossification par la suite (formation d'os).

Ensemble, ces données indiquent une efficacité chez les animaux atteints d'OM et les patients atteints de FOP, et les données d'innocuité obtenues auprès de plus de 800 sujets

humains qui ont été traités par le palovarotene appuient l'idée que le palovarotene pourrait être efficace chez les patients atteints d'OM dans le cadre de l'essai MO-Ped.

Comme la croissance d'ostéochondromes ne se produit que lorsque le cartilage de conjugaison est actif, le palovarotene n'est probablement efficace que pour prévenir la formation de nouveaux ostéochondromes et la difformité subséquente des articulations, la perte de fonction, la nécessité d'une intervention chirurgicale chez les patients pédiatriques atteints d'OM. L'objectif de l'essai MO-Ped est d'évaluer l'effet du palovarotene sur la formation d'ostéochondromes, ainsi que les autres événements qui y sont associés et qui ont une incidence sur la fonction physique et la qualité de vie du sujet.

**9. Prévoyez-vous que l'efficacité du palovarotene sera différente chez les hommes et chez les femmes?**

Non. Bien que de nombreuses études ont démontré que la maladie des OM tend à être plus grave chez les patients de sexe masculin qui en sont atteints, on ne sait pas pourquoi. L'étude est conçue de manière à nous permettre de déterminer si l'efficacité et l'innocuité sont différentes chez les hommes et chez les femmes.

**10. Y a-t-il des risques potentiels liés à l'administration du palovarotene aux enfants en pleine croissance?**

L'expérience du palovarotene dans le cadre d'essais cliniques visant une autre maladie osseuse rare, la FOP, n'a pas démontré d'effets secondaires liés au traitement, ni sur le cartilage de conjugaison des os ni sur la taille. Ces essais ont été réalisés à des doses du palovarotene ajustées en fonction du poids et à des doses plus élevées (jusqu'à 20 mg) administrées lors d'épisodes d'enflure des tissus mous (poussées). L'essai MO-Ped inclura une surveillance rigoureuse de l'innocuité visant à déceler tout effet potentiel sur le squelette associé au cartilage de conjugaison des os et à la croissance staturale.

La raison pour laquelle la prudence s'impose est que le processus biologique par lequel le palovarotene inhibe la formation d'ostéochondromes pourrait également affecter la croissance normale des os chez l'enfant. Les résultats de la recherche chez l'animal ont indiqué que la croissance peut être freinée si le traitement par le palovarotene est commencé à un très jeune âge. Cet effet est atténué avec des doses plus faibles ou en commençant le traitement plus tard.

Le choix des âges des sujets dans l'essai MO-Ped (2 à 14 ans) prend en considération les résultats des modèles animaux et fournit une plage d'âges optimaux tenant compte des avantages potentiels du traitement par le palovarotene tout en minimisant les risques potentiels. Cette population cible, combinée aux choix des doses à administrer et à une surveillance attentive visant à déceler toute croissance indésirable potentielle devrait contribuer à minimiser tout risque potentiel.

Tous les sujets auront des radiographies de la région de la main/du poignet et du genou; de plus, leur taille et la hauteur de leur genou seront mesurées tous les 6 mois afin de surveiller le cartilage de conjugaison de leurs os et leur croissance. La croissance des os longs des jambes (tibia et fémur) sera également surveillée. L'épaisseur osseuse de la colonne

lombaire, de la hanche et du radius sera évaluée par absorptiométrie à double énergie X (DEXA) tous les 6 mois. Une modification de la dose ou l'interruption du médicament seront considérées si des effets indésirables sont détectés.

### **11. Pourquoi un placebo est-il nécessaire dans l'essai MO-Ped?**

Notre objectif est de répondre à des questions importantes concernant le véritable effet du traitement par le palovarotene sur la maladie des OM. C'est en comparant l'efficacité et l'innocuité par rapport à un groupe placebo que nous pouvons évaluer soigneusement l'efficacité et l'innocuité du médicament expérimental. Ceci est particulièrement vrai pour les maladies qui n'ont pas fait l'objet d'essais cliniques précédents afin de déterminer le cours naturel de la progression de la maladie.

L'essai MO-Ped sera donc une étude « à double insu, contrôlée par placebo ».

### **12. Qu'arrivera-t-il si je suis dans le groupe du placebo?**

L'essai MO-Ped comprend trois groupes de traitement. Deux groupes recevront l'une des deux doses quotidiennes du palovarotene et le troisième groupe recevra le placebo. Toutefois, comme le traitement est assigné « à l'insu », personne ne sait qui est réparti dans quel groupe, y compris le sujet, les aidants, le médecin de l'étude, le personnel du centre d'étude et Clementia. Toutes les autres procédures et évaluations demeurent les mêmes pour tous les sujets. Au moment du recrutement, les sujets seront répartis aléatoirement (comme un tirage à pile ou face) pour déterminer le traitement qu'ils recevront. Cette répartition aléatoire assure qu'un nombre égal de sujets sont répartis dans les trois groupes. Chaque sujet a une chance sur trois d'être réparti au groupe placebo et deux chances sur trois d'être réparti à un des groupes traités par le palovarotene. Lorsque le sujet aura terminé sa participation à l'essai MO-Ped, il pourrait être admissible à une étude de prolongation ouverte. Tous les sujets de l'essai MO-Ped, y compris ceux qui auront reçu le placebo, recevront du palovarotene dans le cadre de l'essai de prolongation.

### **13. Est-ce que les sujets de l'essai MO-Ped pourront recevoir leurs soins habituels?**

Oui. Les sujets recevront leurs traitements habituels conformes à la norme de soins pour la maladie des OM. Par exemple, le médecin de l'étude peut administrer un analgésique ou pratiquer une intervention chirurgicale pour retirer un ostéochondrome douloureux ou corriger une difformité ou une limitation fonctionnelle de mouvement dans une articulation. Toutefois, certains médicaments ne sont pas autorisés pendant l'essai MO-Ped, car ils pourraient interférer avec le palovarotene. Il s'agit de médicaments qui ne sont pas utilisés fréquemment et on peut habituellement utiliser un substitut. Le personnel de l'étude clinique examinera ces points avec vous lors du processus de sélection de l'étude.

### **14. Les interventions chirurgicales liées aux OM sont-elles autorisées pendant la participation à l'essai MO-Ped?**

Oui, les interventions chirurgicales pour le traitement des OM font partie de la norme de soins et sont donc autorisées pendant l'essai MO-Ped

### **15. Que se passe-t-il si un sujet inscrit à l'essai MO-Ped éprouve des effets secondaires en raison du traitement?**

Les effets secondaires sont surveillés tout au long de l'essai MO-Ped. Le sujet qui présente un effet secondaire pendant l'essai MO-Ped sera évalué par le médecin de l'étude et le personnel du centre d'étude, et recevra les soins appropriés. Dans le cadre de la gestion des effets secondaires, le médecin de l'étude pourrait demander à un sujet de diminuer la fréquence des doses ou d'interrompre le traitement (soit temporairement, soit de façon définitive). Tous les sujets ont l'option d'arrêter leur participation à l'essai MO-Ped en tout temps, sans que cela ait une incidence sur les traitements qu'ils recevraient normalement.

Les effets secondaires potentiels connus seront décrits dans le formulaire de consentement éclairé. Ce formulaire est un document détaillé dont le médecin de l'étude et/ou le personnel de l'étude discutent avec le sujet éventuel au cours d'une rencontre d'évaluation au moment de l'inscription. Le processus d'évaluation donne aux sujets potentiels l'occasion de poser des questions sur l'essai MO-Ped, y compris des questions sur les risques potentiels pour la santé et sur la surveillance de l'innocuité.

### **16. Pourquoi réalisez-vous un examen d'IRM et qu'est-ce que cela implique pour mon enfant?**

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est le meilleur moyen d'obtenir une image de la structure et de la grosseur des ostéochondromes et de visualiser l'importance des ostéochondromes par rapport au squelette normal. Avec l'IRM, nous pouvons compter le nombre d'ostéochondromes dans le corps et mesurer le volume total de ces ostéochondromes. C'est l'une des mesures utilisées pour évaluer les effets potentiels du palovarotène sur la croissance des ostéochondromes. Un examen d'IRM du corps entier sera réalisé lors la première visite d'étude, tous les 12 mois pendant l'étude et à la conclusion prématurée pour les sujets qui interrompent l'étude avant son terme.

L'imagerie par résonance magnétique fait appel à un gros aimant pour visualiser les parties du corps; il n'y a pas de radiation, ce n'est pas douloureux, mais c'est long et très bruyant. Votre enfant devra rester allongé sans bouger sur un lit qui glisse à l'intérieur du tube d'IRM pendant environ 1 heure pour obtenir de bonnes images. Cela peut être difficile pour certains jeunes enfants et il peut être nécessaire de les endormir pour qu'ils restent calmes ou dorment tout au long de l'examen.

### **17. Pourquoi réalisez-vous des radiographies en plus des examens d'IRM?**

Les images radiologiques (appelées radiographies) sont nécessaires pour évaluer si les os des bras et des jambes grandissent normalement. Les articulations et les membres peuvent devenir déformés en présence d'un ostéochondrome. Les jambes peuvent aussi être de longueurs différentes. En prenant des radiographies à la visite de sélection et tous les 12 mois par la suite, nous pouvons évaluer les nouvelles difformités ou l'aggravation des difformités existantes dans les bras et les jambes.

Il est également important de surveiller l'effet que le palovarotène pourrait avoir sur les cartilages de conjugaison tout au long de l'essai MO-Ped. Tous les sujets de l'étude auront donc des radiographies d'un genou et d'une main/du poignet à la visite de sélection et tous les 6 mois par la suite au cours de la période de traitement de 24 mois afin de surveiller la

croissance staturale et tout changement du cartilage de conjugaison. Une fois le cartilage de conjugaison complètement fermé à un site du corps, les radiographies de suivi pour cette partie du corps ne seront plus nécessaires.

Dans le cadre de la surveillance de l'innocuité, des examens DEXA de la colonne, d'une hanche et du radius seront réalisés à la visite de sélection et tous les 6 mois par la suite afin de surveiller l'épaisseur des os.

**18. Y a-t-il des risques pour mon enfant lorsqu'il est exposé aux procédures de l'étude telles que les examens d'IRM, DEXA, les radiographies ou les prélèvements de sang?**

L'imagerie par résonance magnétique (IRM), les radiographies et les analyses de sang sont des procédures importantes et nécessaires pour surveiller l'innocuité et l'efficacité du palovarotene pendant l'essai MO-Ped.

Les risques associés à ces procédures sont minimisés quand elles sont réalisées aux centres d'étude par du personnel expérimenté et habitué à les réaliser.

L'examen d'IRM ne comporte pas d'exposition aux rayonnements. Toutefois, comme l'enfant doit rester allongé sans bouger pendant 1 heure au maximum, il peut être nécessaire d'endormir votre enfant. Les risques associés à la sédation seront expliqués pendant le processus de recrutement.

L'exposition au rayonnement lors des radiographies et des examens DEXA représente un risque minime, car elle est bien inférieure au rayonnement naturel annuel qui est de 3 mSv (millisieverts, unité de mesure de la dose de rayonnement) aux États-Unis, et bien inférieure aux 5 mSv par année recommandés par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis.

**19. Pourquoi est-il nécessaire d'habiter un pays où un centre accueille l'essai clinique MO-Ped?**

En tant que produit médicinal expérimental, le palovarotene peut être administré seulement aux sujets humains moyennant une autorisation spéciale obtenue auprès des autorités nationales dans chaque pays. Les sujets doivent habiter un pays dans lequel les autorités nationales ont approuvé l'utilisation du palovarotene expérimental pour le traitement de la maladie des OM dans le cadre d'une étude clinique. Cette autorisation est requise pour importer le palovarotene dans le pays et pour réaliser des évaluations sur place. Veuillez consulter le site Web [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT03442985) pour obtenir les renseignements les plus récents au sujet des centres d'étude clinique et leurs critères d'admissibilité.

**20. Comment puis-je me rendre au centre d'étude clinique? Mes frais de voyage seront-ils remboursés?**

Clementia a mandaté les services d'une agence de voyages spécialisée dans les études cliniques. Tous frais raisonnables liés à la participation à l'essai MO-Ped seront payés par Clementia, y compris les billets d'avion, les déplacements terrestres et les frais de logement pour les sujets de l'étude et un parent/aidant. Un déplacement au centre d'étude est prévu une fois tous les 6 mois pour y passer des examens et des évaluations. D'autres évaluations

seront effectuées à domicile ou, si cela est autorisé, dans un établissement médical entre les visites au centre d'étude.

### **21. Où sont situés les centres prévus de l'essai clinique MO-Ped?**

Nous prévoyons jusqu'à 30 centres d'étude internationaux dans environ 12 pays qui pourront recruter environ 240 patients au total. Chaque centre doit recevoir une approbation au niveau national et local pour accepter des sujets. Le temps nécessaire pour obtenir ces approbations peut varier, de sorte que certains centres seront ouverts plus tôt que d'autres.

Les pays pour lesquels des centres sont prévus sont les suivants :

- Australie
- Canada
- France
- Italie
- Japon
- Portugal
- Espagne
- Pays-Bas
- Turquie
- Royaume-Uni
- États-Unis