

Veelgestelde vragen over MO-Ped-onderzoek

1. Zijn MO, HMO, HME en MHE allemaal dezelfde ziekte?

Ja. Multiple osteochondromen (MO) heeft veel namen, te weten erfelijke multiple osteochondromen (Hereditary Multiple Osteochondromas, HMO), multiple erfelijke (of erfelijke multiple) exostosen (MHE of HME) of familiale exostosen. De verschillende namen komen van het gebruik van 'osteochondromen' of 'exostosen' om de botgroei die bij MO optreedt en de erfelijke aard van de ziekte te beschrijven. De term osteochondromen heeft de voorkeur, want dit is een nauwkeurigere beschrijving van de vorming van gezwellen in kraakbeen die later in bot veranderen, en we zullen in dit hele document de term MO gebruiken als naam voor de aandoening.

2. Wat is het MO-Ped-onderzoek?

Het MO-Ped-onderzoek (**M**ultiple **O**steochondromen in **P**ediatric) is een wereldwijd klinisch fase 2-onderzoek dat opgezet is om de doeltreffendheid en veiligheid van twee doses palovaroteen te evalueren in vergelijking met placebo (d.w.z. een suikerpil) bij pediatrische proefpersonen. Elke proefpersoon krijgt het onderzoeksmiddel 2 jaar lang en het onderzoek eindigt wanneer alle fasen van het onderzoek, inclusief het laatste bezoek of alle willekeurige geplande opvolgingsprocedures, voltooid zijn. Alle proefpersonen die het MO-Ped-onderzoek afronden, kunnen in aanmerking komen voor inschrijving in een opvolgingsonderzoek. In dit opvolgingsonderzoek krijgen alle ingeschreven proefpersonen palovaroteen. Als de therapeutische doeltreffendheid van palovaroteen onverwacht hoog is, kan het onderzoek vroeg eindigen bij een tussentijdse analyse na 1 jaar.

3. Wie kunnen aan het MO-Ped-onderzoek deelnemen?

In het MO-Ped-onderzoek worden zowel mannelijke als vrouwelijke pediatrische proefpersonen van 2 tot 14 jaar ingeschreven, om het effect te beoordelen van palovaroteen op de vorming van osteochondromen en van andere hiermee samenhangende voorvallen die van invloed zijn op de lichamelijke functie en kwaliteit van leven van een proefpersoon. We testen of palovaroteen effectief is om de vorming en groei van nieuwe osteochondromen te voorkomen. Men denkt dat dit alleen gebeurt terwijl de groeischijf actief is. De grens van de 14-jarige leeftijd en de botleeftijd zou minstens 2 jaar observatie mogelijk maken terwijl de groeischijf actief is. Alle personen moeten ten minste 10 kg wegen en moeten een genetische diagnose van multiple osteochondromen (MO) met exostosine 1- of 2- (Ext1 of Ext2) mutaties hebben, bevestigd door een centraal laboratorium. Zowel personen met een spontane mutatie als een erfelijke mutatie komen in aanmerking voor dit onderzoek.

Let op dat een persoon die geïnteresseerd is in deelname aan het MO-Ped-onderzoek, niet genetisch getest hoeft te worden vóór aanvang met het onderzoek, want de genetest vindt plaats tijdens het screeningsbezoek.

Proefpersonen moeten ook symptomen van MO hebben, gedefinieerd als een of meer van de volgende:

- een nieuw of vergroot osteochondroom dat in de afgelopen 12 maanden is verschenen;
- een pijnlijk osteochondroom, skeletmisvorming of een beperking in de gewrichtsbeweging;
- een eerdere operatie voor een complicatie van MO.

Aanvullende inclusie- en exclusiecriteria zijn beschikbaar op www.clinicaltrials.gov. Proefpersonen moeten zich ook houden aan de bezoeken en beoordelingen voor het onderzoek om in aanmerking te komen. De onderzoeksarts zal deze aan u uitleggen.

4. Wat is het doel van het MO-Ped-onderzoek en wat zijn de klinische eindpunten?

Het doel van het MO-Ped-onderzoek is om de doeltreffendheid en veiligheid te evalueren van twee doseringsregimes met palovaroteen bij MO-patiënten en om te bepalen of behandeling met palovaroteen gedurende 24 maanden de vorming van nieuwe osteochondromen, het volume van de osteochondromen, nieuwe of erger wordende misvormingen van ledematen, of operaties vanwege MO kan verminderen.

5. Wat is palovaroteen?

Palovaroteen is een experimenteel geneesmiddel dat deel uitmaakt van een groep stoffen met de naam retinoïden. Het is specifiek geclassificeerd als een selectieve retinoïnezuurreceptor gamma-agonist (RAR γ). Clementia ontwikkelt palovaroteen als een oraal toegediende behandeling voor patiënten met multiple osteochondromen (MO) en voor een andere zeldzame botziekte die fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP) heet.

Palovaroteen is bestudeerd bij ruim 800 personen; dit waren gezonde vrijwilligers, mensen met chronisch obstructieve longziekte (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) en mensen met FOP. Er is veiligheidsinformatie verzameld van pediatrische patiënten met FOP. Bijwerkingen tasten de huid en slijmvliezen aan (bv. de bekleding in uw neus en mond), geen andere lichaamsorganen. Specifiek waargenomen bijwerkingen zijn droge huid, droge lippen, jeuk, uitslag, roodheid, mondzweren en haaruitval. Over het algemeen namen het aantal, de ernst en de duur van deze mucocutane en dermatologische bijwerkingen toe bij verhoging van de dosis palovaroteen. De meeste hiervan waren licht tot matig van ernst en verdwenen of verbeterden over het algemeen na behandeling met smeermiddelen voor de huid, lippenbalsems, antihistaminen of, indien nodig, door verlaging van de dosis palovaroteen.

Het effect op botten en skeletgroei is met name belangrijk voor pediatrische proefpersonen. Bij jonge dieren die palovaroteen kregen toegediend, werd een lichte verkorting van de botten in de ledematen waargenomen, met name bij jongere dieren en bij hoge doses. Men voorspelt dat eventuele mogelijke waargenomen afwijkingen bij de in het MO-Ped-onderzoek te gebruiken doses licht zijn en op zijn minst gedeeltelijk omkeerbaar zijn na stopzetting van de behandeling. In de studies van FOP werden de groeischijven en lineaire lengte onderzocht bij kinderen die nog in de groei zijn en die tijdens opflakkingen af en toe behandeling met hoge doses kregen. Bij de meeste proefpersonen werden gepaste toenames in botleeftijd, lineaire lengte en kniehoogte waargenomen. Bij geen enkele proefpersoon werd voortijdige sluiting van de groeischijf opgemerkt. In het MO-Ped-

onderzoek worden met het oog op de veiligheid de boteffecten en groei gecontroleerd, om eventuele mogelijke negatieve groeieffecten te bepalen.

6. Hoe wordt de behandeling toegediend?

Palovaroteen is een pil die eenmaal per dag wordt ingenomen. De met poeder gevulde gelatinecapsules worden specifiek het liefst na het eerste maal van de dag ingenomen. Het geneesmiddel wordt beter opgenomen bij een volledig maal. Voor jongere kinderen die er misschien moeite mee hebben om de capsules in hun geheel door te slikken, kunnen ouders de inhoud van de capsule uitstrooien over een theelepel met voedsel (zoals pudding, yoghurt), zodat de hele dosis ingenomen kan worden.

7. Hoe wordt de dosering palovaroteen bepaald voor kinderen?

De doseringen palovaroteen die in het MO-Ped-onderzoek getest gaan worden, zijn zo gekozen dat ze de groei van osteochondromen zoveel mogelijk remmen en het risico op bijwerkingen zoveel mogelijk beperken. Deze doses zijn gebaseerd op de doeltreffendheids- en veiligheidsgegevens van dieren met multiple osteochondromen (MO), voorlopige farmacokinetische gegevens van proefpersonen met fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP), en ook op klinische veiligheidsgegevens van proefpersonen met chronische obstructieve longziekte (COPD) en FOP. De te testen doses zijn 2,5 en 5 mg eenmaal daags en worden aangepast aan het gewicht. Zodoende bevindt de hoeveelheid in het bloed zich binnen het bereik dat men voor ogen heeft voor de gewenste werkingen van het geneesmiddel en om de mogelijke bijwerkingen tot een minimum te beperken.

8. Waarom gelooft Clementia dat dit geneesmiddel effectief kan zijn voor de behandeling van MO?

Uit onderzoek in een muismodel van MO (multiple osteochondromen) blijkt dat palovaroteen de vorming van nieuwe osteochondromen sterk remt doordat het de signalering in de route van het morfogenetisch botproteïne (bone morphogenetic protein, BMP) in botvoorlopercellen vermindert. Deze dieren ontwikkelen osteochondromen bij het ouder worden: ze ontwikkelen honderden osteochondromen op hun ribben en botten in de ledematen tegen de tijd dat ze 6 weken oud zijn. Behandeling met palovaroteen die op jonge leeftijd begint, bij doses die overeenkomen met de testdoses in het MO-Ped-onderzoek, remde de vorming van osteochondromen met 30-80% in vergelijking met muizen die geen behandeling met palovaroteen kregen.

Daarnaast heeft Clementia gegevens van patiënten met FOP (fibrodysplasia ossificans progressiva) die behandeld werden met palovaroteen, waaruit aanzienlijke verminderingen blijken in de hoeveelheid abnormaal bot die bij deze FOP-patiënten voorkomt (vermindering van 95% in het gemiddelde botvolume na behandeling bij opflakking). MO en FOP delen hetzelfde ziekteproces van overvloedige signalering van morfogenetische botproteïne binnen cellen die leidt tot chondrogenese (kraakbeenvorming) en verdere ossificatie (botvorming).

Samen ondersteunen deze gegevens, die doeltreffendheid aantonen bij dieren met MO en patiënten met FOP, en de veiligheidsgegevens van ruim 800 menselijke proefpersonen die behandeld zijn met palovaroteen, het idee dat palovaroteen effectief kan zijn bij patiënten met MO in het MO-Ped-onderzoek.

Aangezien de groei van osteochondromen alleen optreedt terwijl de groeischijf actief is, is palovaroteen waarschijnlijk alleen effectief om vorming van nieuwe osteochondromen en daaropvolgende gewrichtsmisvorming, verlies van functie en de noodzaak tot een operatie bij pediatrische MO-patiënten te voorkomen. Het doel van het MO-Ped-onderzoek is om het effect van palovaroteen op de vorming van osteochondromen te beoordelen, evenals deze andere hiermee samenhangende voorvallen die de lichamelijke functie en kwaliteit van leven van een proefpersoon beïnvloeden.

9. Verwachten jullie enig verschil in de doeltreffendheid van palovaroteen tussen jongens en meisjes?

Nee. Weliswaar is uit meerdere studies de tendens gebleken dat de ziekte bij mannelijke patiënten met MO ernstiger is, maar het is niet bekend waarom. Het onderzoek is zodanig opgezet dat wij kunnen bepalen of er een verschil in doeltreffendheid en veiligheid bestaat tussen jongens en meisjes.

10. Zijn er mogelijke risico's bij toediening van palovaroteen aan kinderen in de groei?

De ervaring met palovaroteen uit klinische onderzoeken naar een andere zeldzame botziekte, fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP), heeft geen bijwerkingen van de behandeling op de botgroeischijven of op de lengte aangetoond bij op het gewicht afgestemde doses palovaroteen en bij hogere doses (tot 20 mg) die toegediend werden tijdens episoden van zwelling van zacht weefsel (opflakkingen). Het MO-Ped-onderzoek zal met het oog op de veiligheid strikte controles omvatten op eventuele mogelijke boteffecten in verband met botgroeischijven en lineaire groei.

De reden voor voorzichtigheid is dat het biologisch proces waardoor palovaroteen de vorming van osteochondromen remt, ook de normale botgroei bij kinderen kan aantasten. Resultaten uit onderzoek met dieren hebben aangetoond dat beperking van de groei kan optreden als de behandeling met palovaroteen op zeer jonge leeftijd begint. Dit effect wordt afgezwakt door lagere doses of door op latere leeftijd met de behandeling te beginnen.

De keuze van de leeftijden voor proefpersonen in het MO-Ped-onderzoek (2 tot 14 jaar) houdt rekening met de bevindingen in diermodellen en biedt een optimaal leeftijdsbereik, waarbij een evenwicht bestaat tussen het mogelijke voordeel van behandeling met palovaroteen en de beperking van mogelijke risico's. Deze doelgroep zou samen met de gekozen doses voor toediening en de zorgvuldige controle op mogelijke negatieve groeieffecten moeten helpen om eventuele mogelijke risico's tot een minimum te beperken.

Bij alle proefpersonen worden er om de 6 maanden röntgenfoto's gemaakt van het hand/polsgebied en de knie en worden de lineaire lengte en de kniehoogte gemeten om de botgroeischijf en botgroei te controleren. De groei van de lange botten in de benen (scheenbeen en dijbeen) wordt ook gecontroleerd. De botdikte van de wervelkolom, heup en spaakbeen wordt om de 6 maanden beoordeeld via dubbele-energie-röntgenabsorptiometrie (dual X-ray absorptiometry, DXA). Men zal wijziging of stopzetting van de dosis overwegen ingeval er bijwerkingen vastgesteld worden.

11. Waarom is er een placebo nodig in het MO-Ped-onderzoek?

Ons doel is om belangrijke vragen te beantwoorden over het werkelijke effect van behandeling met palovaroteen voor multiple osteochondromen (MO). Door de doeltreffendheid en veiligheid te vergelijken met een placebogroep, kunnen we de doeltreffendheid en veiligheid van het onderzoeksmiddel nauwkeurig beoordelen. Dit geldt met name voor ziekten waarvoor geen eerdere klinische onderzoeken hebben plaatsgevonden om de natuurlijke loop van de verergering van de ziekte te bepalen.

Daarom wordt het MO-Ped-onderzoek een 'placebogecontroleerd, behandelingsblind onderzoek'.

12. Wat gebeurt er als ik in de placebogroep zit?

Het MO-Ped-onderzoek heeft drie behandelingsgroepen. Twee groepen krijgen één van twee dagelijkse doseringen palovaroteen en de derde groep krijgt placebo. Maar omdat de behandeling 'geblindeerd' is, weet niemand wie er aan welke groep is toegewezen: noch de proefpersoon, verzorgers, onderzoeksarts, noch het personeel van het onderzoekscentrum en Clementia. Alle andere procedures en beoordelingen blijven voor alle proefpersonen hetzelfde. Bij de inschrijving in het onderzoek ondergaan de proefpersonen een randomisatieproces (net als het opgooien van een munt) dat bepaalt welke behandeling ze zullen krijgen. Dit proces zorgt dat elk van de drie groepen hetzelfde aantal proefpersonen krijgt toegewezen. De kans is één op drie dat een proefpersoon aan de placebogroep wordt toegewezen, en twee op drie dat hij/zij aan een palovaroteengroep wordt toegewezen. Wanneer de proefpersoon de deelname aan het Mo-Ped-onderzoek voltooid heeft, kan hij/zij in aanmerking komen voor een open-label uitbreidingsonderzoek. Alle proefpersonen uit het MO-Ped-onderzoek, inclusief diegenen die placebo hadden gekregen, zullen in het uitbreidingsonderzoek palovaroteen krijgen.

13. Zullen deelnemers aan het MO-Ped-onderzoek hun normale zorg kunnen ontvangen?

Ja. Proefpersonen zullen hun gebruikelijke standaardbehandelingen voor multiple osteochondromen (MO) ontvangen. De onderzoeksarts kan bijvoorbeeld pijnmedicatie toedienen of een operatie uitvoeren om een pijnlijk osteochondroom te verwijderen, of om een misvorming of een functiebeperking in de beweging van een gewricht te corrigeren. Sommige geneesmiddelen zijn echter tijdens het MO-Ped-onderzoek niet toegestaan omdat ze de werking van palovaroteen kunnen verhinderen. Dit zijn geneesmiddelen die niet vaak gebruikt worden, en meestal kan men een vervanging gebruiken. Het klinisch onderzoekspersoneel zal deze informatie met u bespreken tijdens het screeningsproces van het onderzoek.

14. Zijn operaties voor MO toegestaan tijdens de deelname aan het MO-Ped-onderzoek?

Ja. Operaties voor de behandeling van multiple osteochondromen (MO) maken deel uit van de standaardbehandeling en zijn dus toegestaan tijdens het MO-Ped-onderzoek.

15. Wat gebeurt er als een proefpersoon die in het MO-Ped-onderzoek is ingeschreven, bijwerkingen van de behandeling ervaart?

Bijwerkingen worden gedurende het hele MO-Ped-onderzoek gecontroleerd. Elke proefpersoon die tijdens het MO-Ped-onderzoek een bijwerking ervaart, zal door de onderzoeksarts en het personeel van het onderzoekscentrum worden geëvalueerd en op de juiste wijze worden behandeld. In het kader van het beheer van bijwerkingen kan de onderzoeksarts een proefpersoon opdracht geven om de dosering minder vaak te nemen of om met de behandeling te stoppen (ofwel tijdelijk ofwel voorgoed). Alle proefpersonen hebben de mogelijkheid om op elk willekeurig ogenblik met hun deelname aan het MO-Ped-onderzoek te stoppen, zonder dat dit van invloed is op behandelingen die ze normaal gesproken zouden krijgen.

Gekende mogelijke bijwerkingen staan in het informatie- en toestemmingsformulier beschreven. Dit formulier is een gedetailleerd document dat de onderzoeksarts en/of het onderzoekspersoneel tijdens de evaluatie van de inschrijving grondig met mogelijke proefpersonen zullen bespreken. Het evaluatieproces geeft mogelijke proefpersonen de kans om vragen te stellen over het MO-Ped-onderzoek, inclusief vragen over de mogelijke gezondheidsrisico's en controle van de veiligheid.

16. Waarom voeren jullie MRI uit en wat houdt dat in voor mijn kind?

Magnetische kernresonantie (magnetic resonance imaging, MRI) is de beste manier om de structuur en omvang van osteochondromen in beeld te brengen en om het verband tussen osteochondromen en het normale skelet zichtbaar te maken. Aan de hand van MRI kunnen we het aantal osteochondromen in het lichaam tellen en het totale volume van deze osteochondromen meten. Dit is een van de metingen waarmee we de mogelijke effecten van palovaroteen op de groei van osteochondromen kunnen beoordelen. Er wordt een MRI van het hele lichaam gemaakt bij het eerste onderzoeksbezoek, om de 12 maanden tijdens het onderzoek en bij vroegtijdige beëindiging voor proefpersonen die met het onderzoek stoppen voordat het afgerond is.

MRI brengt de lichaamsdelen in beeld met behulp van een grote magneet. Er is dus geen straling en het doet geen pijn, maar het duurt wel lang en de machine maakt harde geluiden. Om goede beelden te verkrijgen, moet uw kind ongeveer 1 uur lang stil liggen op een bed dat in de MRI-buis schuift. Dit is misschien moeilijk voor sommige jonge kinderen en ze hebben misschien verdoving nodig, zodat ze tijdens het proces rustig kunnen zijn of kunnen slapen.

17. Waarom maken jullie naast de MRI röntgenfoto's?

Röntgenfoto's (oftewel radiografieën) zijn nodig om te evalueren of de botten in de armen en benen normaal groeien. De gewrichten en ledematen kunnen misvormd raken als er een osteochondroom aanwezig is. De benen kunnen ook een verschillende lengte hebben. Door bij de bepaling van de uitgangswaarde en om de 12 maanden röntgenfoto's te maken, kunnen we nieuwe of erger wordende misvormingen in de armen en benen evalueren.

Het is ook belangrijk om tijdens het MO-Ped-onderzoek het effect te controleren dat palovaroteen kan hebben op groeischijven. Daarom wordt er bij alle proefpersonen in het onderzoek een röntgenfoto van één knie en één hand/pols gemaakt bij de screening voor

het onderzoek en om de 6 maanden tijdens de 24 maanden durende behandelingsperiode, om zowel de lineaire groei als eventuele veranderingen in de groeischijf te controleren. Wanneer de groeischijven volledig gesloten zijn op een plaats in het lichaam, zijn er geen opvolgingsröntgenfoto's voor dat lichaamsdeel meer nodig.

Er wordt een dubbele-energie-röntgenabsorptiometrie (DXA)-scan van de wervelkolom, één heup en één spaakbeen gemaakt bij bepaling van de uitgangswaarde en om de 6 maanden, om de botdikte te controleren in het kader van de veiligheidscontrole.

18. Zijn er risico's voor mijn kind bij blootstelling aan onderzoeksprocedures als MRI, röntgenfoto's, DXA of bloedafname?

Magnetische kernresonantie (MRI), röntgenfoto's en bloedafname zijn belangrijke procedures die nodig zijn om de veiligheid en doeltreffendheid van palovaroteen te controleren tijdens het MO-Ped-onderzoek.

De risico's van deze procedures worden tot een minimum beperkt wanneer ze worden uitgevoerd door ervaren personeelsleden in onderzoekscentra die ermee vertrouwd zijn.

Bij de MRI-scan is er geen blootstelling aan straling. Maar omdat kinderen gedurende hooguit 1 uur stil moeten liggen, kan het nodig zijn om uw kind te verdoven. De risico's van verdoving worden tijdens het inschrijvingsproces uitgelegd.

De blootstelling aan straling van de röntgenfoto's en DXA (dubbele-energie-röntgenabsorptiometrie) houdt een minimaal risico in, want de straling ligt ver onder de jaarlijkse achtergrondstraling van 3 mSv (millisieverts, een meting van stralingsdosering) in de VS, en onder de 5 mSv per jaar die wordt aanbevolen door de Amerikaanse Inspectie voor voedings- en geneesmiddelen (Food and Drug Administration, FDA).

19. Waarom is het noodzakelijk om in een land te wonen waarin een MO-Ped-onderzoekscentrum gevestigd is?

Als onderzoeksgeneesmiddel kan palovaroteen alleen met speciale toestemming van de nationale autoriteiten binnen elk land worden toegediend aan menselijke proefpersonen in een onderzoek. De proefpersonen dienen in een land te wonen waarin de nationale autoriteiten het klinisch onderzoek naar het gebruik van palovaroteen voor de behandeling van MO hebben goedgekeurd. Deze toestemming is noodzakelijk om palovaroteen in het land te importeren en de beoordelingen aan huis in het land uit te voeren. Kijk op www.clinicaltrials.gov (NCT03442985) voor de meest recente informatie over klinische onderzoekscentra en geschiktheidscriteria.

20. Hoe kan ik naar het klinisch onderzoekscentrum reizen? Krijg ik mijn reiskosten vergoed?

Clementia heeft een reisagent in de arm genomen die gespecialiseerd is in klinische onderzoeken. Alle redelijke kosten in verband met deelname aan het MO-Ped-onderzoek worden door Clementia vergoed, inclusief vliegreizen, grondtransport en verblijfskosten voor proefpersonen in het onderzoek en een ouder/verzorger. Naar verwachting moet er elke 6 maanden een reis naar het onderzoekscentrum plaatsvinden voor onderzoeken en

beoordelingen. Tussen deze bezoeken aan het onderzoekscentrum in vinden er aanvullende beoordelingen thuis plaats of, indien toegestaan, in een plaatselijk medisch centrum.

21. Waar bevinden de voorziene MO-Ped-onderzoekscentra zich?

We voorzien hooguit 30 internationale onderzoekscentra verspreid over ongeveer 12 landen, om ongeveer 240 patiënten in totaal in te schrijven. Elk centrum moet nationale en plaatselijke goedkeuring verkrijgen om proefpersonen te accepteren. De tijd voor deze goedkeuringen kan variëren, dus sommige centra zouden sneller openen dan andere.

Hieronder volgen de landen waarin centra gepland zijn:

Australië

Canada

Frankrijk

Italië

Japan

Portugal

Spanje

Nederland

Turkije

Verenigd Koninkrijk

Verenigde Staten