

## Domande frequenti sulla sperimentazione MO-Ped

### 1. OM, HMO, EME e HME sono tutte la stessa malattia?

Sì. Gli osteocondromi multipli (OM) hanno molti nomi, tra cui osteocondromi multipli ereditari (Hereditary Multiple Osteochondromas, HMO), esostosi multipla ereditaria (EME) o ereditaria multipla (Hereditary Multiple Exostoses, HME) o esostosi familiare. I diversi nomi derivano dall'uso di "osteocondromi" o "esostosi" per descrivere le crescite ossee che si verificano con gli OM e la natura ereditaria della malattia. Si preferisce il termine osteocondromi in quanto rappresenta una descrizione medica più accurata della formazione di crescite cartilaginee che in un secondo momento vanno incontro a ossificazione (o si trasformano in osso) e in tutto il presente documento useremo il termine OM per indicare tale condizione.

### 2. Che cos'è la sperimentazione MO-Ped?

La sperimentazione MO-Ped (**M**ultiple **O**steochondromas in **P**ediatrics, ovvero osteocondromi multipli nella pediatria) è uno studio clinico globale di fase 2 concepito per valutare l'efficacia e la sicurezza di due dosaggi di palovarotene rispetto al placebo (ossia, una pillola di zucchero) in soggetti pediatrici. Ogni soggetto riceverà il farmaco dello studio per 2 anni e lo studio terminerà al completamento di tutte le fasi dello studio, compresa l'ultima visita o qualsiasi procedura di follow-up programmata. Tutti i soggetti che completano la sperimentazione MO-Ped potranno essere idonei ad arruolarsi in uno studio di follow-up. In questo studio di follow-up, tutti i soggetti arruolati riceveranno palovarotene. Qualora l'efficacia terapeutica di palovarotene risulti inaspettatamente elevata, la sperimentazione potrà terminare anticipatamente in occasione di un'analisi ad interim a 1 anno.

### 3. Chi può partecipare alla sperimentazione MO-Ped?

La sperimentazione MO-Ped arruolerà soggetti pediatrici ambo sessi di età compresa tra 2 e 14 anni al fine di valutare l'effetto di palovarotene sulla formazione degli osteocondromi e altri eventi correlati che influenzano la funzionalità fisica e la qualità della vita di un soggetto. Stiamo valutando se palovarotene è efficace nel prevenire la formazione e la crescita di nuovi osteocondromi, fenomeni che si ritiene si verifichino soltanto mentre la piastra di crescita è attiva. Il limite di 14 anni di età e dell'età ossea consentirebbe un periodo di osservazione di almeno 2 anni mentre la piastra di crescita è attiva. Tutti gli individui devono pesare almeno 10 kg e devono avere una diagnosi genetica di osteocondromi multipli (OM) con mutazioni dell'esostosina 1 o 2 (Ext1 o Ext2) confermate da un laboratorio centrale. Sono idonei a partecipare a questa sperimentazione individui che presentano sia mutazioni spontanee sia mutazioni ereditarie.

Si noti che qualora un individuo fosse interessato a partecipare alla sperimentazione MO-Ped, non è necessario che si sia sottoposto a un test genetico prima che la sperimentazione abbia inizio, in quanto il test genetico sarà eseguito durante la visita di screening.

Inoltre, i soggetti devono avere un OM sintomatico, definito come una qualsiasi delle seguenti condizioni:

- un osteocondroma nuovo o ingrossato insorto nei 12 mesi precedenti;
- un osteocondroma doloroso, una deformità scheletrica o una limitazione nel movimento articolare;
- un precedente intervento chirurgico per una complicanza correlata all'OM.

Ulteriori criteri di inclusione ed esclusione sono disponibili alla pagina [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Per qualificarsi, i soggetti devono anche attenersi alle visite e valutazioni dello studio che le verranno descritte dal medico dello studio.

#### 4. Qual è lo scopo della sperimentazione MO-Ped e quali sono gli endpoint clinici?

Lo scopo della sperimentazione MO-Ped consiste nel valutare l'efficacia e la sicurezza di due regimi di dosaggio di palovarotene nei pazienti con OM e nel determinare se il trattamento con palovarotene nell'arco di 24 mesi possa ridurre la formazione di nuovi osteocondromi, il volume degli osteocondromi, la comparsa di nuove deformità agli arti o il peggioramento di quelle esistenti oppure il numero di interventi chirurgici correlati agli OM.

#### 5. Cos'è palovarotene?

Palovarotene è un medicinale sperimentale che appartiene a un gruppo di composti chiamati retinoidi. Nello specifico, viene classificato come agonista selettivo del recettore gamma dell'acido retinoico (retinoic acid receptor gamma, RAR $\gamma$ ). Clementia sta sviluppando palovarotene come trattamento somministrato per via orale a pazienti con osteocondromi multipli (OM) e per un'altra malattia rara delle ossa nota come fibrodisplasia ossificante progressiva (FOP).

Palovarotene è stato studiato su oltre 800 esseri umani, tra cui volontari sani, persone con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e persone affette da FOP. Le informazioni sulla sicurezza sono state acquisite da pazienti pediatrici affetti da FOP. Gli effetti collaterali interessano la pelle e le membrane mucose (per es. il rivestimento interno di naso e bocca) e non altri organi del corpo. Nello specifico, si osservano effetti collaterali di secchezza cutanea, labbra secche, prurito, eruzione cutanea, arrossamento, ulcere orali e perdita di capelli. In generale, è stato osservato un incremento del numero, della gravità e della durata di questi effetti collaterali mucocutanei e dermatologici all'aumentare della dose di palovarotene. La maggior parte di questi eventi era di gravità lieve o moderata e si è generalmente risolta o ha mostrato miglioramento in seguito al trattamento con lubrificanti cutanei, balsami per labbra, antistaminici o, laddove necessario, con la riduzione della dose di palovarotene.

Gli effetti sulle ossa e sulla crescita dello scheletro sono particolarmente importanti per i soggetti pediatrici. Negli animali in età giovane trattati con palovarotene, è stato osservato un lieve accorciamento delle ossa degli arti, soprattutto negli animali più giovani e a dosi elevate. Alle dosi che verranno usate nella sperimentazione MO-Ped, si prevede che le eventuali anomalie osservate saranno di entità lieve e almeno parzialmente reversibili una volta interrotto il trattamento. Negli studi sulla FOP, le piastre di crescita e le altezze lineari sono state esaminate in bambini ancora in fase di crescita che hanno ricevuto un trattamento episodico a dosi elevate durante le riacutizzazioni. Nella maggior parte dei soggetti è stato riscontrato un adeguato aumento dell'età ossea, dell'altezza lineare e dell'altezza a livello delle ginocchia. In nessun soggetto è stata osservata una chiusura

prematura della piastra di crescita. Nella sperimentazione MO-Ped, sarà eseguito un monitoraggio di sicurezza degli effetti sulle ossa e della crescita al fine di identificare qualsiasi potenziale effetto avverso sulla crescita.

#### **6. In che modo sarà somministrato il trattamento?**

Palovarotene è una pillola da assumere una volta al giorno. Nello specifico, le capsule in gelatina ripiene di polvere devono essere assunte preferibilmente dopo il primo pasto della giornata. La medicina viene assorbita meglio con un pasto completo. Per i bambini più piccoli che possono avere difficoltà a deglutire le capsule intatte, i genitori possono cospargere un cucchiaino di cibo (es. budino, yogurt) del contenuto della capsula, in maniera tale che possa essere assunta l'intera dose.

#### **7. In che modo viene stabilito il dosaggio di palovarotene per i bambini?**

I dosaggi di palovarotene da esaminare nella sperimentazione MO-Ped vengono scelti allo scopo di massimizzare l'inibizione della crescita degli osteocondromi e ridurre al minimo il rischio di effetti avversi. Queste dosi si basano sui dati di efficacia e sicurezza ottenuti negli animali con osteocondromi multipli (OM), sui dati preliminari relativi alla farmacocinetica ottenuti da soggetti con fibrodisplasia ossificante progressiva (FOP) nonché sui dati di sicurezza clinica ottenuti da soggetti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e FOP. Le dosi da esaminare sono 2,5 e 5 mg una volta al giorno e vengono regolate in base al peso così che la quantità nel sangue sia nell'intervallo che si intende raggiungere per avere gli effetti desiderati del farmaco e per ridurre al minimo i potenziali effetti avversi.

#### **8. Perché Clementia ritiene che questo farmaco potrebbe essere efficace per il trattamento degli OM?**

Ricerche condotte su un modello murino di OM (osteocondromi multipli) mostrano che palovarotene inibisce significativamente la formazione di nuovi osteocondromi riducendo la trasmissione di segnali nel pathway della proteina morfogenetica ossea (bone morphogenetic protein, BMP) in cellule precursori dell'osso. Questi animali sviluppano osteocondromi con l'invecchiamento; in particolare, si formano centinaia di osteocondromi a livello delle costole e delle ossa degli arti entro 6 settimane di età. Il trattamento con palovarotene a partire da un'età giovane a dosi equivalenti alle dosi da esaminare nella sperimentazione MO-Ped ha inibito la formazione di osteocondromi del 30-80% rispetto ai topi non trattati con palovarotene.

Inoltre, Clementia dispone di dati acquisiti da pazienti con FOP (fibrodisplasia ossificante progressiva) trattati con palovarotene che dimostrano una notevole riduzione nella quantità di osso anormale osservato in questi pazienti affetti da FOP (una riduzione > 70% nel volume osseo medio dopo il trattamento della riacutizzazione). Gli OM e la FOP condividono lo stesso processo patologico caratterizzato da un'eccessiva attivazione dei segnali mediati dalla proteina morfogenetica ossea nelle cellule con conseguente condrogenesi (formazione di cartilagine) e ulteriore ossificazione (formazione di osso).

Nel complesso, questi dati che mostrano l'efficacia negli animali con OM e nei pazienti con FOP insieme ai dati di sicurezza ottenuti da oltre 800 soggetti umani trattati con palovarotene supportano l'ipotesi che palovarotene possa essere efficace nei pazienti con OM nella sperimentazione MO-Ped.

Dal momento che gli osteocondromi crescono soltanto mentre la piastra di crescita è attiva, è probabile che palovarotene sia efficace solo nel prevenire la formazione di nuovi osteocondromi e la successiva deformità articolare, la perdita di funzione e la necessità di ricorrere a un intervento chirurgico nei pazienti pediatrici con OM. L'obiettivo della sperimentazione MO-Ped è valutare l'effetto di palovarotene sulla formazione di osteocondromi nonché questi altri eventi correlati che compromettono la funzione fisica e la qualità della vita di un soggetto.

#### **9. Prevede una qualsiasi differenza nell'efficacia di palovarotene tra uomini e donne?**

No. Nonostante numerosi studi abbiano dimostrato che i pazienti di sesso maschile con OM tendono a manifestare una malattia più grave, non se ne conosce la causa. Lo studio è concepito in maniera tale da consentirci di determinare se vi sia una differenza, nell'efficacia e nella sicurezza, tra uomini e donne.

#### **10. Esistono rischi potenziali associati alla somministrazione di palovarotene nei bambini ancora in fase di crescita?**

Dall'esperienza acquisita con palovarotene nel corso delle sperimentazioni cliniche su un'altra malattia rara delle ossa, la fibrodisplasia ossificante progressiva (FOP), non sono emersi effetti collaterali correlati al trattamento sulle piastre di crescita ossea né sull'altezza con dosi di palovarotene adeguate al peso e con dosi maggiori (fino a 20 mg) somministrate durante episodi di gonfiore a carico dei tessuti molli (riacutizzazioni). La sperimentazione MO-Ped prevede uno stretto monitoraggio della sicurezza per rilevare qualsiasi potenziale effetto scheletrico associato alle piastre di crescita ossea e alla crescita lineare.

Il motivo alla base di questa prudenza è che i processi biologici grazie ai quali palovarotene inibisce la formazione di osteocondromi potrebbero influenzare anche la normale crescita ossea nei bambini. I risultati ottenuti da ricerche condotte sugli animali hanno mostrato che, se il trattamento con palovarotene viene avviato in un'età molto giovane, potrebbe verificarsi una riduzione della crescita. Questo effetto si riduce somministrando dosi più basse o iniziando il trattamento in un'età più avanzata.

La scelta dell'età dei soggetti partecipanti alla sperimentazione MO-Ped (da 2 a 14 anni) tiene conto dei risultati ottenuti nei modelli animali e fornisce un intervallo di età ottimale che bilancia il potenziale beneficio del trattamento con palovarotene con la riduzione dei potenziali rischi. Questa popolazione target, abbinata alle dosi scelte da somministrare e all'attento monitoraggio dei potenziali effetti avversi sulla crescita dovrebbe contribuire a ridurre al minimo qualsiasi potenziale rischio.

Tutti i soggetti saranno sottoposti a radiografie dell'area della mano/del polso e del ginocchio assieme a misurazioni dell'altezza lineare e dell'altezza a livello delle ginocchia ogni 6 mesi al fine di monitorare la piastra di crescita ossea e la crescita. Sarà monitorata anche la crescita delle ossa lunghe delle gambe (tibia e femore). Lo spessore osseo della colonna lombare, dell'anca e del radio sarà valutato mediante assorbimetria a raggi X a doppia energia (dual X-ray absorptiometry, DXA) ogni 6 mesi. Qualora venissero identificati effetti avversi, sarà valutata la possibilità di modificare la dose o interrompere la somministrazione.

### **11. Perché è necessario un placebo nella sperimentazione MO-Ped?**

Il nostro obiettivo è rispondere a domande importanti sull'effetto reale del trattamento con palovarotene per gli osteocondromi multipli (OM). È confrontando l'efficacia e la sicurezza rispetto a un gruppo trattato con placebo che potremo valutare accuratamente l'efficacia e la sicurezza del farmaco sperimentale. Questo è vero soprattutto nel caso di malattie per le quali non è stata condotta alcuna sperimentazione clinica precedente per definire il decorso naturale della progressione della malattia.

Pertanto, la sperimentazione MO-Ped sarà uno “studio controllato con placebo in cieco rispetto al trattamento”.

### **12. Cosa succede se faccio parte del gruppo trattato con placebo?**

La sperimentazione MO-Ped prevede tre gruppi di trattamento. Due gruppi riceveranno uno dei due dosaggi giornalieri di palovarotene e il terzo gruppo riceverà il placebo. Tuttavia, dal momento che il trattamento è “in cieco”, nessuno saprà chi viene assegnato a quale gruppo, compresi il soggetto, le persone che se ne prendono cura, il medico dello studio e il personale del centro dello studio nonché Clementia. Tutte le altre procedure e valutazioni rimangono le stesse per tutti i soggetti. Al momento dell'arruolamento nello studio, i soggetti saranno sottoposti a un processo di randomizzazione (come quando si lancia una moneta) che consente di stabilire quale trattamento riceveranno. Questo processo garantisce l'assegnazione di un egual numero di soggetti ai tre gruppi. La probabilità che un soggetto venga assegnato al gruppo trattato con placebo è una su tre e due su tre per l'assegnazione al gruppo che riceve palovarotene. Una volta completata la partecipazione alla sperimentazione MO-Ped, il soggetto potrà essere idoneo ad accedere a uno studio di estensione in aperto. Tutti i soggetti della sperimentazione MO-Ped, compresi quelli che hanno ricevuto il placebo, riceveranno palovarotene nella sperimentazione di estensione.

### **13. I soggetti della sperimentazione MO-Ped saranno in grado di ricevere le cure abituali?**

Sì. I soggetti riceveranno i trattamenti abituali previsti dallo standard di cura per gli osteocondromi multipli (OM). Per esempio, il medico dello studio potrà somministrare un antidolorifico o eseguire un intervento chirurgico per rimuovere un osteocondroma che provoca dolore, oppure correggere una deformità o una limitazione funzionale nel movimento di un'articolazione. Tuttavia, durante la sperimentazione MO-Ped alcuni farmaci non sono consentiti in quanto possono interferire con palovarotene. Si tratta di farmaci non usati di frequente e solitamente è possibile impiegare un sostituto. Il personale dello studio clinico discuterà queste informazioni insieme a lei durante la procedura di screening dello studio.

### **14. Durante la partecipazione alla sperimentazione MO-Ped sono consentiti interventi chirurgici correlati agli OM?**

Sì, gli interventi chirurgici per il trattamento degli osteocondromi multipli (OM) rientrano nello standard di cura e, pertanto, sono consentiti durante la sperimentazione MO-Ped.

### **15. Cosa succede se un soggetto arruolato nella sperimentazione MO-Ped manifesta effetti collaterali dovuti al trattamento?**

Gli effetti collaterali verranno monitorati per tutta la durata della sperimentazione MO-Ped. Qualsiasi soggetto che manifesti un effetto collaterale durante la sperimentazione MO-Ped sarà valutato dal medico dello studio e dal personale del centro dello studio e riceverà un trattamento adeguato. Nell'ambito della gestione degli effetti collaterali, il medico dello studio potrà indicare a un soggetto di ridurre la frequenza del dosaggio o interrompere il trattamento (temporaneamente o definitivamente). Tutti i soggetti hanno la possibilità di interrompere la partecipazione alla sperimentazione MO-Ped in qualsiasi momento senza che ciò comporti conseguenze per i trattamenti che normalmente riceverebbero.

I potenziali effetti collaterali noti saranno descritti nel modulo di consenso informato. Questo modulo è un documento dettagliato che il medico dello studio e/o il personale dello studio discuteranno approfonditamente con i potenziali soggetti durante la valutazione ai fini dell'arruolamento. Il processo valutativo offre ai potenziali soggetti la possibilità di porre domande riguardanti la sperimentazione MO-Ped, comprese domande sui potenziali rischi per la salute e il monitoraggio della sicurezza.

#### **16. Perché esegue la RM e cosa comporta per mio/a figlio/a?**

La risonanza magnetica (RM) è il modo migliore per avere un'idea della struttura e delle dimensioni degli osteocondromi e definire il tipo di rapporto degli osteocondromi con lo scheletro normale. Grazie alla RM, possiamo contare il numero di osteocondromi nel corpo e misurarne il volume totale. Rappresenta una delle misure che consente di valutare i potenziali effetti di palovarotene sulla crescita degli osteocondromi. RM dell'intero corpo saranno eseguite alla prima visita dello studio, ogni 12 mesi durante lo studio e in occasione della conclusione anticipata per i soggetti che interrompono lo studio prima che sia giunto al termine.

La RM prevede l'uso di un grande magnete per visualizzare le varie parti del corpo; per questo motivo, non viene usata alcuna radiazione ed è una procedura indolore anche se richiede molto tempo ed emette forti rumori. Suo/a figlio/a dovrà rimanere fermo/a su un lettino che viene fatto scivolare all'interno della struttura a forma di tubo della RM per circa 1 ora al fine di ottenere immagini di buona qualità. Ciò potrebbe comportare un certo disagio per alcuni bambini piccoli, i quali potrebbero dover essere sedati affinché rimangano calmi o addormentati durante la procedura.

#### **17. Perché esegue radiografie oltre alla RM?**

Le immagini radiografiche (chiamate radiografie) sono necessarie per valutare se le ossa delle braccia e delle gambe stanno crescendo normalmente. Le articolazioni e gli arti possono subire deformazioni in presenza di un osteocondroma. Le gambe potrebbero anche avere lunghezze diverse. Grazie alle radiografie eseguite al basale e ogni 12 mesi, potremo valutare l'eventuale sviluppo di nuove deformità o il peggioramento di quelle esistenti nelle braccia e nelle gambe.

È importante anche monitorare l'effetto che palovarotene potrebbe avere sulle piastre di crescita per tutta la durata della sperimentazione MO-Ped. Di conseguenza, tutti i soggetti partecipanti allo studio saranno sottoposti a radiografie di un ginocchio e di una mano/un polso in occasione dello screening dello studio e ogni 6 mesi durante il periodo di trattamento di 24 mesi per monitorare sia la crescita lineare sia eventuali cambiamenti delle piastre di crescita. Una volta che le piastre di crescita si saranno completamente chiuse in un

determinato punto del corpo, le radiografie di follow-up per quella parte del corpo non saranno più necessarie.

Le scansioni di assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) della colonna vertebrale, di un'anca e di un radio saranno eseguite al basale e ogni 6 mesi per monitorare lo spessore osseo nell'ambito del monitoraggio della sicurezza.

**18. Vi sono dei rischi cui potrebbe andare incontro mio/a figlio/a nel sottoporsi alle procedure dello studio come RM, radiografie, DXA o prelievi di sangue?**

La risonanza magnetica (RM), le radiografie e i prelievi di sangue sono procedure importanti necessarie per monitorare la sicurezza e l'efficacia di palovarotene durante la sperimentazione MO-Ped.

I rischi associati a queste procedure si riducono al minimo se eseguite da personale esperto presso centri di studio che sono abituati ad eseguirle.

La RM non comporta alcuna esposizione a radiazioni. Tuttavia, dal momento che i bambini dovranno rimanere fermi fino a 1 ora, potrebbe essere necessario sedare Suo/a figlio/a. I rischi della sedazione saranno spiegati durante il processo di arruolamento.

L'esposizione a radiazioni durante le radiografie e l'esame DXA (assorbimetria a raggi X a doppia energia) comporta rischi minimi in quanto la quantità di radiazioni è ben al di sotto della radiazione di fondo annua di 3 mSv (millisievert, l'unità di misura del dosaggio della radiazione) negli Stati Uniti e al di sotto della dose annua di 5 mSv raccomandata dall'Ente statunitense preposto alla tutela di alimenti e medicinali (Food and Drug Administration, FDA).

**19. Perché è necessario vivere in un paese in cui si trovi un centro della sperimentazione MO-Ped?**

Essendo un medicinale sperimentale, palovarotene può essere somministrato solo a soggetti umani partecipanti allo studio dietro speciale autorizzazione da parte delle autorità nazionali di ciascun paese. I soggetti devono vivere in un paese in cui le autorità nazionali abbiano approvato lo studio clinico che valuta l'uso di palovarotene per il trattamento degli OM. Questa autorizzazione è necessaria per l'importazione di palovarotene in un paese e per eseguire le valutazioni all'interno di tale paese. Per informazioni più aggiornate sui centri dello studio clinico e sui criteri di eleggibilità, consultare il sito [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCTxxx).

**20. Come posso raggiungere il centro dello studio clinico? Riceverò un rimborso per le spese di viaggio?**

Clementia ha assunto una società che fornisce servizi di viaggi specificamente nell'ambito di studi clinici. Tutti i ragionevoli costi associati alla partecipazione alla sperimentazione MO-Ped verranno pagati da Clementia, inclusi i biglietti aerei, le spese per il trasporto terrestre e

il soggiorno dei soggetti partecipanti allo studio e di un/una genitore/persona che assiste il soggetto. Si prevedono spostamenti verso il centro dello studio per gli esami e le valutazioni una volta ogni 6 mesi. Le valutazioni aggiuntive saranno eseguite a casa oppure, se consentito, presso una struttura medica locale tra queste visite presso il centro dello studio.

#### **21. Dove si trovano i centri della sperimentazione MO-Ped?**

Prevediamo che in totale saranno arruolati approssimativamente 240 pazienti presso un massimo di circa 30 centri di studio internazionali distribuiti più o meno in 12 paesi. Ogni centro dovrà ricevere l'approvazione nazionale e locale per accettare i soggetti. Le tempistiche di queste approvazioni possono variare, per cui alcuni centri potrebbero aprire prima di altri.

Di seguito sono elencati i paesi in cui sono previsti i centri:

Australia  
Canada  
Francia  
Italia  
Giappone  
Portogallo  
Spagna  
Paesi Bassi  
Turchia  
Regno Unito  
Stati Uniti