

PERGUNTAS FREQUENTES SOBRE O ESTUDO CLÍNICO MOVE

Índice

Resumo do estudo clínico MOVE	1
1. O que é o estudo clínico MOVE?	1
Perguntas frequentes sobre palovaroteno.....	1
2. O que é palovaroteno?	1
3. O que é uma designação de medicamento órfão?.....	2
4. O que é uma designação de terapia urgente ("Fast Track")?	2
5. O que é uma designação de terapia inovadora ("Breakthrough Therapy")?.....	2
Perguntas frequentes sobre estudos da história natural e estudos de fase 2.....	3
6. O que é o estudo da história natural (Natural History Study, NHS)?	3
7. Em que consistiram os estudos de fase 2?.....	3
8. O que é um estudo adaptativo?	3
9. Quais foram os resultados preliminares do programa de fase 2?	3
10. Estes dados de fase 2 são suficientes para obter aprovação regulatória?	4
Perguntas frequentes sobre o estudo clínico MOVE.....	4
11. Qual é a finalidade do estudo clínico MOVE confirmatório de fase 3 e quais são os endpoints clínicos?	4
12. Quanto tempo durará o estudo clínico MOVE?	4
13. Quem pode participar do estudo clínico MOVE?	5
14. Por que motivo é necessário residir em um país com um centro de estudo MOVE?.....	5
15. Onde se situam os centros de estudo MOVE em questão?	5
16. O que acontece se um participante incluído no estudo clínico MOVE sofrer efeitos colaterais ao tratamento?	6
17. Por que motivo foi escolhida a tomografia computadorizada (TC) de corpo inteiro para medir a ossificação heterotópica (OH) no estudo clínico MOVE?	6
18. De que maneira o estudo MOVE é diferente dos estudos anteriores?	6
19. Os participantes que participaram do programa de fase 2 podem ser incluídos no estudo MOVE?	7
20. Por que motivo não é usado um placebo no estudo MOVE?	7
21. Qual é a dose de palovaroteno usada no estudo clínico MOVE e como esta se compara aos estudos anteriores?	7
22. Como faço para chegar ao centro de estudo - meus custos de deslocamento serão reembolsados?.....	7
23. Os participantes do estudo clínico MOVE poderão receber seus cuidados habituais?	8
24. Existem riscos potenciais associados à administração de palovaroteno a crianças que ainda estão em crescimento?	8
25. Se eu não for elegível para o estudo clínico MOVE, existe alguma outra forma de receber tratamento com palovaroteno?	8
26. E relativamente ao estudo de excisão cirúrgica?	8

Resumo do estudo clínico MOVE

1. O que é o estudo clínico MOVE?

O estudo MOVE é um estudo clínico de fase 3 global, multicêntrico, em caráter aberto e confirmatório de palovaroteno no tratamento da fibrodysplasia ossificante progressiva (FOP) que prevê a inclusão de aproximadamente 80 adultos e crianças com FOP a partir de 4 anos de idade. Todos os participantes tomarão palovaroteno todos os dias (nenhum placebo) durante dois anos, tomando uma dose mais elevada durante momentos de exacerbação, para determinar se este regime de dosagem de palovaroteno reduz a formação de nova ossificação heterotópica em relação aos participantes não tratados. O estudo clínico MOVE avaliará a segurança e a eficácia de palovaroteno em participantes com FOP e completará o pacote de dados que será usado em requerimentos regulatórios globais para aprovações nacionais de palovaroteno como tratamento para crianças e adultos com FOP.

Incentivamos que converse com seu médico e um dos médicos do estudo MOVE sobre sua potencial inclusão no estudo MOVE. Também encontrará informações úteis sobre o estudo MOVE no site www.clinicaltrials.gov (NCT03312634).

Perguntas frequentes sobre palovaroteno

2. O que é palovaroteno?

Palovaroteno é um produto medicamentoso experimental que a Clementia está desenvolvendo como tratamento administrado via oral para fibrodysplasia ossificante progressiva (FOP). As pessoas com FOP têm uma mutação em receptor na via da proteína morfogenética óssea (bone morphogenetic protein, BMP) que se torna hiperativo e envia sinais que geram a formação de ossificação heterotópica (OH).

Acredita-se que o palovaroteno, um agonista do receptor de ácido retinoico gama (RAR γ), previne a OH na FOP devido à interrupção destes sistemas de transmissão de sinais (na via BMP). Estudos pré-clínicos em modelos de camundongos com FOP demonstraram que o palovaroteno bloqueou a OH induzida por lesão e espontânea, manteve a mobilidade e normalizou o crescimento do esqueleto. A variação de dose de fase 2 do palovaroteno foi concluída. Em uma análise preliminar de dados, foi observada uma redução de 97% da nova formação de OH nos participantes recebendo palovaroteno diariamente e que aumentaram a dose durante uma exacerbação em comparação aos participantes não tratados ou tratados com placebo. O estudo clínico MOVE de fase 3 está sendo realizado para confirmar estes achados.

O palovaroteno foi estudado em mais de 800 humanos, incluindo voluntários saudáveis, pessoas em enfisema e pessoas com FOP. Tal como acontece com outros retinoides, foram relatados efeitos colaterais envolvendo a pele e as membranas mucosas (p. ex., revestimento do nariz e da boca), incluindo pele seca, lábios secos, coceira, erupção cutânea, vermelhidão, feridas na boca e perda de cabelo a uma taxa mais elevada nos participantes tratados com palovaroteno em comparação aos tratados com placebo (uma pílula de farinha). Em geral, o número, a intensidade e a duração destes

eventos mucocutâneos e dermatológicos aumentou com o aumento da dose de palovaroteno. A maioria destes eventos era de intensidade leve ou moderada e geralmente se resolveu ou melhorou após o tratamento com lubrificantes cutâneos, bálsamos labiais, anti-histamínicos ou redução da dose de palovaroteno, se necessário.

O palovaroteno recebeu a designação "Fast Track and Breakthrough Therapy" (terapia inovadora e urgente) da Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (Food and Drug Administration, FDA) e a designação de medicamento órfão para o tratamento de FOP da FDA e da Agência de Medicamentos Europeia (European Medicines Agency, EMA).

3. O que é uma designação de medicamento órfão?

A designação de medicamento órfão para palovaroteno foi concedida pela Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (FDA) e pela Agência de Medicamentos Europeia (EMA) em reconhecimento de que a FOP é uma doença rara e gravemente debilitante para a qual há falta de tratamentos eficazes.

Para obter mais informações sobre as designações de medicamentos órfãos nos EUA visite o site <https://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/HowtoapplyforOrphanProductDesignation/default.htm>.

Para obter mais informações sobre as designações de medicamentos órfãos da EMA visite o site http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000029.jsp

4. O que é uma designação de terapia urgente ("Fast Track")?

A designação de terapia urgente ("Fast Track") para palovaroteno foi concedida com base no reconhecimento, por parte da Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA (FDA), da natureza séria da FOP e da possibilidade do palovaroteno ser benéfico no tratamento da doença.

Para obter mais informações sobre as designações de terapia urgente visite o site <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405399.htm>.

5. O que é uma designação de terapia inovadora ("Breakthrough Therapy")?

A designação de terapia inovadora ("Breakthrough Therapy") é concedida quando as evidências clínicas preliminares indicam que o medicamento pode demonstrar uma melhoria substancial em relação à terapia disponível em um endpoint clinicamente significativo. A designação para palovaroteno foi concedida pela FDA após a avaliação dos dados preliminares de fase 2. A principal intenção da designação de terapia inovadora é desenvolver os dados necessários para a aprovação da forma mais eficiente possível. Para obter mais informações sobre a designação de terapia inovadora visite o site <https://www.fda.gov/ForPatients/Approvals/Fast/ucm405397.htm>.

Perguntas frequentes sobre estudos da história natural e estudos de fase 2

6. *O que é o estudo da história natural (Natural History Study, NHS)?*

O NHS da Clementia é um estudo observacional que incluiu 114 pacientes com FOP de todo o mundo. Os participantes são avaliados anualmente durante três anos, com visitas mais frequentes durante um período de exacerbação. A finalidade do NHS é compreender a relação entre nova formação óssea e as medidas clínicas de função física e qualidade de vida e monitorar a progressão da doença ao longo do tempo.

7. *Em que consistiram os estudos de fase 2?*

Os estudos de fase 2 da Clementia foram estudos de intervenção que avaliaram quatro regimes de dosagem do palovaroteno em vários endpoints. O estudo de fase 2 inicial era um estudo de desenho adaptativo, duplo-cego e controlado por placebo. Os participantes que completaram o estudo de fase 2 tinham a opção de participar de um estudo de extensão: A parte A do estudo de extensão continuava a avaliação do regime de dosagem episódico inicial, em que a dose de palovaroteno era iniciada no prazo de sete dias após uma exacerbação e continuava durante 6 semanas, e a parte B introduzia um regime de dosagem crônica em que palovaroteno era administrado diariamente e depois era administrado em doses mais elevadas no momento da exacerbação.

8. *O que é um estudo adaptativo?*

A Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA fornece uma definição em seu documento de orientação, que você pode encontrar no site <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm201790.pdf>: "um estudo clínico de desenho adaptativo é definido como um estudo que inclui uma oportunidade planejada prospectivamente para a modificação de um ou mais aspectos especificados do desenho do estudo e das hipóteses com base na análise de dados (geralmente dados provisórios) dos participantes do estudo".

9. *Quais foram os resultados preliminares do programa de fase 2?*

A análise completa do programa de fase 2 ainda não foi concluída e a parte B do estudo de extensão ainda está em andamento. Contudo, a partir dos resultados agrupados do tratamento episódico de 6 semanas (10 mg durante 2 semanas seguidos por 5 mg durante 4 semanas) de 47 exacerbações no estudo de fase 2 e na parte A do estudo de extensão, observamos que palovaroteno, em relação às exacerbações não tratadas no grupo recebendo placebo no estudo de fase 2 e às exacerbações do NHS, reduziu a porcentagem de participantes que desenvolveram ossificação heterotópica (OH) após uma exacerbação em aproximadamente 45% e diminuiu o volume de OH nos participantes que formaram OH em aproximadamente 75%. A análise preliminar dos dados da parte B do estudo de extensão indica que o regime de dosagem crônica de palovaroteno com o aumento da dose no momento de uma exacerbação é mais eficaz na supressão da OH, mostrando uma redução de 97% do volume de OH em comparação às exacerbações não tratadas/tratadas com placebo. São estes dados que suportam a avaliação deste regime de dosagem no estudo clínico confirmatório de fase 3 que é conhecido como o estudo clínico MOVE.

10. Estes dados de fase 2 são suficientes para obter aprovação regulatória?

Os estudos clínicos de fase 2 não se destinavam a fornecer dados suficientes para obter aprovação regulatória. Pelo contrário, tratavam-se de um programa de variação de dose que avaliava vários endpoints na FOP e várias doses e regimes de dosagem potenciais de palovaroteno. Sua finalidade era conceber o desenho de um estudo de fase 3 que formasse a base dos requerimentos globais de aprovação regulatória. O programa de fase 2 cumpriu seus objetivos e, junto com o estudo da história natural, forneceu informações importantes necessárias para o desenho e a implementação do estudo clínico MOVE, o estudo clínico confirmatório de fase 3 para palovaroteno na FOP.

Perguntas frequentes sobre o estudo clínico MOVE

11. Qual é a finalidade do estudo clínico MOVE confirmatório de fase 3 e quais são os endpoints clínicos?

O estudo MOVE é um estudo clínico de fase 3 global, multicêntrico, aberto e confirmatório de aproximadamente 80 adultos e crianças com FOP com mais de 4 anos de idade. Foi projetado para determinar se um regime de dosagem diário de palovaroteno, em combinação com doses mais elevadas durante momentos de exacerbação, reduz a formação de nova ossificação heterotópica (OH) em relação ao curso natural da doença.

Enquanto estudo confirmatório, o estudo clínico MOVE avaliará a segurança e a eficácia de palovaroteno em participantes com FOP com o objetivo de contribuir para os requerimentos regulatórios globais para aprovação. O endpoint primário é a alteração anual do volume de nova OH conforme medido por uma tomografia computadorizada (TC) de corpo inteiro. Os endpoints secundários incluem a proporção de participantes com nova OH, a alteração do número de regiões do corpo com nova OH desde a avaliação inicial, a proporção de participantes com exacerbações e a taxa de exacerbação por exposição no mês em estudo.

Enquanto estudo aberto, cada participante receberá palovaroteno durante todo o estudo. Não há nenhum grupo recebendo placebo. Os resultados destes 80 participantes serão comparados aos dados obtidos no estudo da história natural (NHS) da Clementia.

Enquanto estudo multicêntrico global, o estudo clínico MOVE será realizado em vários centros em todo o mundo. Cada centro deve obter todas as aprovações relevantes das autoridades locais e nacionais, pelo que os centros estarão prontos para o processo de inclusão em momentos diferentes. Visite o site www.clinicaltrials.gov (NCT03312634) para ver as últimas notícias sobre os centros do estudo clínico MOVE.

12. Quanto tempo durará o estudo clínico MOVE?

O estudo clínico MOVE foi projetado para dois anos de tratamento. Ou seja, os participantes incluídos receberão tratamento com palovaroteno durante dois anos.

13. Quem pode participar do estudo clínico MOVE?

O estudo clínico MOVE incluirá participantes do sexo masculino e feminino com pelo menos 4 anos de idade, pesando pelo menos 10 kg, que apresentem um diagnóstico clínico de FOP, a mutação do gene ACVR1 R206H, e que residam em um país que tenha um centro de estudo MOVE. Devem ter passado quatro semanas desde o final da última exacerbação antes da inclusão. Além disso, quem estiver em idade fértil deve estar disposto a cumprir certos critérios que serão explicados pelo investigador principal. Há mais critérios de exclusão relacionados ao histórico médico, ao consumo de medicamentos, a alergias e a valores laboratoriais disponíveis no site www.clinicaltrials.gov (NCT03312634). Os participantes do NHS da Clementia que cumprirem os critérios de inclusão podem ser incluídos no estudo MOVE.

14. Por que motivo é necessário residir em um país com um centro de estudo MOVE?

Por ser um produto experimental, palovaroteno só pode ser administrado a participantes humanos sob a autorização especial das autoridades nacionais de cada país. Os participantes devem residir em um país em que as autoridades nacionais tenham aprovado o estudo clínico que está investigando o uso de palovaroteno em participantes com FOP. Esta autorização é necessária para importar o palovaroteno para um país e para realizar avaliações dentro do país. Visite o site www.clinicaltrials.gov (NCT03312634) para ver as informações mais atuais sobre os centros de estudo e os critérios de elegibilidade.

15. Onde se situam os centros de estudo MOVE em questão?

Prevemos que o estudo clínico MOVE será realizado em 18 centros em 14 países de todo o mundo. Todos os centros devem solicitar aprovação nacional e local. O requerimento e o processo de aprovação podem demorar mais tempo em alguns lugares, pelo que alguns centros de estudo serão incluídos no estudo clínico antes que outros centros estejam prontos. Assim que um centro estiver pronto para a inclusão, a Clementia atualizará a lista no site www.clinicaltrials.gov (NCT03312634) e comunicará estas informações à comunidade.

Os países específicos em que haverá centros são:

- Argentina
- Austrália
- Brasil
- Canadá
- França
- Alemanha
- Itália
- Japão
- Rússia
- África do Sul
- Espanha
- Suécia

- Reino Unido
- Estados Unidos

16. O que acontece se um participante incluído no estudo clínico MOVE sofrer efeitos colaterais ao tratamento?

Os efeitos colaterais são monitorados ao longo do estudo. Qualquer participante que sofra algum efeito colateral durante o estudo clínico será avaliado pelo investigador principal e pela equipe do estudo e será tratado adequadamente. Além disso, os médicos do estudo podem diminuir a dose de palovaroteno ou interromper o tratamento temporária ou permanentemente. Todos os participantes têm a opção de interromper sua participação a qualquer momento.

Os potenciais efeitos colaterais conhecidos serão descritos no termo de consentimento livre e esclarecido, que consiste em um documento detalhado que é discutido em uma reunião com o médico do estudo, a equipe do estudo clínico e o potencial participante durante a avaliação para inclusão. Trata-se de uma oportunidade para fazer quaisquer perguntas sobre o estudo clínico MOVE, incluindo potenciais riscos para a saúde.

17. Por que motivo foi escolhida a tomografia computadorizada (TC) de corpo inteiro para medir a ossificação heterotópica (OH) no estudo clínico MOVE?

As informações obtidas no estudo da história natural da Clementia demonstraram que a tomografia computadorizada (TC) de corpo inteiro é uma modalidade de imagiologia sensível que consegue documentar a presença e a quantidade de OH nova e existente. Se esta modalidade for usada em intervalos regulares, ela diminui os encargos dos participantes do estudo, pois eles não precisam se deslocar até o centro clínico quanto tiverem uma exacerbação.

18. De que maneira o estudo MOVE é diferente dos estudos anteriores?

O estudo clínico MOVE é um estudo confirmatório de fase 3 que foi desenvolvido com base nas informações obtidas nos estudos da história natural e de fase 2 da Clementia. Seu objetivo é determinar se o palovaroteno consegue prevenir e/ou minimizar com segurança a formação de nova ossificação heterotópica (OH). O estudo clínico MOVE incorpora as seguintes alterações em comparação ao programa de fase 2:

- O estudo clínico MOVE não requer um grupo recebendo placebo: todos os participantes serão tratados com palovaroteno.
- O estudo clínico MOVE usa uma dosagem crônica de palovaroteno com aumento da dose no momento de uma exacerbação em todos os participantes, tanto crianças como adultos: este regime de dosagem demonstrou a melhor eficácia no programa de fase 2.
- O estudo clínico MOVE inclui participantes em seu estado de saúde habitual e não no momento de uma exacerbação.
- O estudo clínico MOVE não requer uma visita ao centro de estudo no momento de uma exacerbação.
- O estudo clínico MOVE usa mais centros de estudo a nível mundial do que os estudos anteriores e apenas os pacientes que residem em um país com um centro de estudo MOVE são elegíveis.

19. Os participantes que participaram do programa de fase 2 podem ser incluídos no estudo MOVE?

Não, a inclusão no estudo clínico MOVE está limitada aos participantes que não participaram anteriormente em um dos estudos clínicos de tratamento com palovaroteno. Contudo, o estudo aberto de fase 2 em andamento está sendo emendado para que todos os participantes (incluindo as crianças) possam receber o regime de dosagem crônica/em um momento de exacerbação e não precisem mais se deslocar até o centro clínico no momento de uma exacerbação, sendo a eficácia determinada por exames de TC de corpo inteiro.

Os participantes do estudo da história natural da Clementia que cumprirem os critérios de inclusão podem participar do estudo clínico MOVE.

20. Por que motivo não é usado um placebo no estudo MOVE?

Todos os participantes do estudo clínico MOVE receberão palovaroteno. Não será usado um placebo no estudo clínico MOVE. Uma boa pesquisa médica e científica requer um grupo de controle para efetuar uma comparação com o grupo de tratamento ativo. Isto é frequentemente conseguido por meio da utilização de um grupo de controle recebendo um placebo. Contudo, em algumas situações, as autoridades regulatórias permitem que sejam usados dados de outras fontes em vez de um controle com placebo. Considerando os efeitos sérios e devastadores da OH nas pessoas que sofrem de FOP e o estudo da história natural (NHS) existente da Clementia, que se trata de um estudo abrangente e bem concebido que gerou informações importantes sobre o curso natural da FOP em participantes não tratados, as autoridades regulatórias relevantes determinaram que os dados obtidos dos participantes do NHS da Clementia podem servir como controle apropriado para o estudo clínico MOVE.

21. Qual é a dose de palovaroteno usada no estudo clínico MOVE e como esta se compara aos estudos anteriores?

Nosso programa de fase 2 foi projetado para determinar o regime de dosagem ideal de palovaroteno que seria posteriormente avaliado no estudo clínico MOVE, o estudo clínico confirmatório de fase 3 que avalia o palovaroteno em participantes com FOP. Estudamos quatro diferentes regimes de dosagem de palovaroteno que incluíam cronogramas de administração de dose apenas em momentos de exacerbação e cronogramas crônicos/em momentos de exacerbação. Os resultados de fase 2 até a data demonstraram que palovaroteno administrado cronicamente em uma dose de 5 mg todos os dias, com aumento da dose para 20 mg uma vez ao dia durante 4 semanas, seguidos por 10 mg uma vez ao dia durante 8 semanas durante uma exacerbação, constitui a dose ideal para prevenir ou minimizar a formação de nova ossificação heterotópica em relação aos participantes não tratados. A dose é ajustada ao peso nas crianças que ainda estão em crescimento.

22. Como faço para chegar ao centro de estudo - meus custos de deslocamento serão reembolsados?

A Clementia contratou um agente de serviços de deslocamento especializado no apoio aos estudos clínicos. Todos os custos razoáveis associados à participação neste estudo serão pagos pela Clementia, incluindo custos de deslocamento e alojamento para você e para um cuidador. O deslocamento até o centro de investigação ocorrerá uma vez a cada seis meses para a realização de exames e avaliações, com avaliações em domicílio realizadas entre as visitas à clínica.

23. Os participantes do estudo clínico MOVE poderão receber seus cuidados habituais?

Sim. Embora o protocolo do estudo clínico não permita alguns medicamentos devido a potenciais interações com o palovaroteno, é permitido receber tratamentos padrão para a FOP como prednisona, medicamentos anti-inflamatórios não esteroides e oxigênio, por exemplo. O pessoal do estudo clínico discutirá estas informações com você durante o processo de triagem.

Considerando que as reações na pele e nas membranas mucosas são os efeitos colaterais mais comuns associados ao palovaroteno, será fornecido um folheto específico a todos os participantes no início do tratamento do estudo, descrevendo o tratamento recomendado e as medidas que você pode tomar para evitar ou minimizar estes efeitos colaterais.

24. Existem riscos potenciais associados à administração de palovaroteno a crianças que ainda estão em crescimento?

O processo pelo qual o palovaroteno previne a ossificação heterotópica também pode afetar os ossos longos das crianças em crescimento. Até hoje o monitoramento da placa epifisária e do crescimento linear das crianças não demonstrou efeitos relacionados ao tratamento com palovaroteno após a dosagem em momento de exacerbação. Considerando que o palovaroteno será administrado diariamente, com doses mais elevadas durante uma exacerbação para todos os participantes incluídos no estudo clínico MOVE, todos os participantes com menos de 18 anos de idade que ainda estejam em crescimento realizarão radiografias do joelho e da mão/pulso a cada seis meses para monitorar possíveis efeitos relacionados ao tratamento.

25. Se eu não for elegível para o estudo clínico MOVE, existe alguma outra forma de receber tratamento com palovaroteno?

Neste momento, a única forma de receber tratamento com palovaroteno é como participante do estudo clínico MOVE. Estamos avaliando opções para disponibilizar o palovaroteno fora de um estudo clínico e informaremos a comunidade quando isso acontecer e para que circunstâncias.

26. E relativamente ao estudo de excisão cirúrgica?

A Clementia convocou um painel de especialistas para obter recomendações sobre o desenho e a execução do estudo de excisão cirúrgica, denominado estudo clínico REMOVE. Este estudo ainda está na fase de planejamento, pelo que serão fornecidas mais informações no futuro.