

## PF do Ensaio MO-Ped

### 1. A OM, OMH, EHM e EMH são todas a mesma doença?

Sim. Osteocondromas múltiplos (OM) têm muitos nomes, incluindo osteocondromas múltiplos hereditários (OMH), exostoses hereditárias múltiplas (ou múltiplas hereditárias) (EHM ou EMH), ou exostoses familiares. As diferentes denominações resultam da utilização de “osteocondromas” ou “exostoses” para descrever os tumores ósseos que ocorrem na OM e a natureza hereditária da doença. O termo “osteocondromas” é o preferido, dado constituir uma descrição médica mais precisa da formação de tumores de cartilagem que mais tarde ossificam (ou transformam em osso), e utilizaremos o termo OM para referir a doença ao longo deste documento.

### 2. O que é o Ensaio MO-Ped?

O Ensaio MO-Ped (do inglês **M**ultiple **O**steochondromas in **P**ediatrics, Osteocondromas Múltiplos em Pediatria) é um estudo clínico de Fase 2, mundial, concebido para avaliar a eficácia e segurança de duas dosagens de palovaroteno versus placebo (ou seja, comprimido de açúcar) em participantes pediátricos. Cada participante receberá 2 anos de tratamento com o medicamento do estudo, e o estudo terminará quando todas as fases do mesmo, incluindo a última consulta ou eventuais procedimentos de seguimento programados, estiverem concluídas. Todos os participantes que completarem o Ensaio MO-Ped poderão ser elegíveis para inclusão num estudo de seguimento. Neste estudo de seguimento, todos os participantes incluídos receberão palovaroteno. Se a eficácia terapêutica do palovaroteno for inesperadamente grande, o ensaio poderá terminar mais cedo, com uma análise interina ao fim de 1 ano.

### 3. Quem pode participar no Ensaio MO-Ped?

O Ensaio MO-Ped irá envolver participantes pediátricos do sexo masculino e feminino, dos 2 aos 14 anos de idade, para avaliar o efeito do palovaroteno sobre a formação de osteocondromas e outros eventos relacionados que afetam a função física e qualidade de vida dos participantes. Estamos a verificar se o palovaroteno é eficaz na prevenção da formação e crescimento de novos osteocondromas, que se pensa que ocorrem apenas enquanto a placa epifisária está ativa. O limite de 14 anos de idade e de idade óssea possibilitará, pelo menos, 2 anos de observação enquanto a placa epifisária está ativa. Todos os indivíduos terão de pesar, pelo menos, 10 kg e terão de apresentar um diagnóstico genético de osteocondromas múltiplos (OM) com mutações nos genes da exostosina 1 ou 2 (Ext1 ou Ext2) confirmado por um laboratório central. Para este ensaio, são elegíveis quer indivíduos com uma mutação espontânea, quer indivíduos com uma mutação hereditária.

Tenha em atenção que um indivíduo interessado em participar no Ensaio MO-Ped não tem de ser submetido a testes genéticos antes de o ensaio começar, pois o teste genético terá lugar durante a consulta de seleção.

Os participantes também terão de apresentar OM sintomático, definido por qualquer uma das seguintes características:

- Surgimento de um osteocondroma novo, ou alargamento de um osteocondroma existente, nos 12 meses anteriores.
- Presença de um osteocondroma doloroso, deformidade esquelética ou limitação de movimento numa articulação.
- Cirurgia anterior decorrente de uma complicação relacionada com OM.

Estão disponíveis critérios de inclusão e exclusão adicionais em [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

Os participantes também terão de comparecer às consultas do estudo e realizar as avaliações do estudo para se qualificarem, e essas consultas e avaliações ser-lhe-ão explicadas pelo médico do estudo.

#### **4. Qual é a finalidade do Ensaio MO-Ped e quais são os parâmetros de avaliação clínicos?**

O Ensaio MO-Ped tem por finalidade avaliar a eficácia e segurança de dois regimes posológicos de palovaroteno em doentes com OM e determinar se o tratamento com palovaroteno ao longo de 24 meses pode reduzir a formação de novos osteocondromas, o volume de osteocondromas, o surgimento ou agravamento de deformidades nos membros ou as cirurgias relacionadas com OM.

#### **5. O que é o palovaroteno?**

O palovaroteno é um medicamento experimental pertencente a um grupo de compostos denominados retinoides. Está especificamente classificado como agonista seletivo dos recetores gama do ácido retinoico (RAR $\gamma$ ). A Clementia está a desenvolver o palovaroteno como um tratamento de administração oral para doentes com osteocondromas múltiplos (OM) e para outra doença óssea rara denominada fibrodisplasia ossificante progressiva (FOP).

O palovaroteno foi estudado em mais de 800 pessoas, incluindo voluntários saudáveis, indivíduos com DPOC e com FOP. Foram reunidas informações de segurança a partir de doentes pediátricos com FOP. Os efeitos secundários envolvem a pele e membranas mucosas (por exemplo, revestimento no interior do nariz e boca) e não outros órgãos do corpo. Mais especificamente, foram observados efeitos secundários de pele seca, lábios secos, comichão, erupção cutânea, vermelhidão, feridas na boca e perda de cabelo. No geral, o número, gravidade e duração destes efeitos secundários mucocutâneos e dermatológicos aumentaram com o aumento da dose de palovaroteno. Na maioria dos casos, estes efeitos secundários foram ligeiros a moderados em termos de gravidade e, regra geral, desapareceram ou melhoraram após tratamento com hidratantes cutâneos, bálsamos labiais, anti-histamínicos ou redução da dose de palovaroteno se necessário.

O efeito sobre os ossos e o desenvolvimento esquelético são especialmente importantes em doentes pediátricos. Em animais juvenis submetidos à administração de palovaroteno, observou-se um ligeiro encurtamento dos ossos dos membros, em particular em animais mais jovens e com doses mais elevadas. Nas doses a serem utilizadas no Ensaio MO-Ped, prevê-se que quaisquer alterações potenciais observadas sejam ligeiras e, no mínimo, parcialmente reversíveis após interrupção do tratamento. Nos estudos da FOP, as placas epifisárias e alturas lineares foram examinadas em crianças ainda em crescimento que

receberam ocasionalmente tratamento com doses elevadas durante exacerbações. Na maioria dos participantes, foram observados aumentos apropriados em termos de idade óssea, altura linear e altura do joelho. Não se detetou o fecho prematuro da placa epifisária em nenhum dos participantes. No Ensaio MO-Ped, será realizada a monitorização de segurança de efeitos sobre os ossos e o crescimento, no sentido de identificar eventuais efeitos adversos sobre o crescimento.

#### **6. Como é que o tratamento será administrado?**

O palovaroteno é um comprimido para tomar uma vez por dia. Mais especificamente, cápsulas de gelatina cheias com pó para tomar, preferencialmente, após a primeira refeição do dia. A absorção do medicamento é melhor quando tomado após uma refeição completa. No caso de crianças mais pequenas que possam ter dificuldades em engolir as cápsulas inteiras, os pais poderão despejar o conteúdo da cápsula numa colher de chá com alimento (por exemplo, pudim, iogurte), de modo a que a criança tome a dose completa.

#### **7. Como é determinada a dose de palovaroteno para crianças?**

As dosagens de palovaroteno a serem testadas no Ensaio MO-Ped foram escolhidas para maximizar a inibição do crescimento de osteocondromas e minimizar o risco de efeitos adversos. Estas doses baseiam-se em dados de eficácia e segurança obtidos em animais com osteocondromas múltiplos (OM), em dados de farmacocinética preliminares obtidos junto de doentes com fibrodysplasia ossificante progressiva (FOP), bem como em dados de segurança clínica obtidos junto de doentes com doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) e FOP. As doses a serem testadas são de 2,5 e 5 mg uma vez por dia e são ajustadas em função do peso, para que a quantidade do medicamento presente no sangue se situe no intervalo que visa obter os efeitos farmacológicos pretendidos e minimizar os potenciais efeitos adversos.

#### **8. Porque é que a Clementia acredita que este medicamento pode ser eficaz no tratamento de OM?**

A investigação realizada num modelo de rato de osteocondromas múltiplos (OM) mostra que o palovaroteno tem o potencial de inibir a formação de novos osteocondromas, ao diminuir a sinalização na via proteica morfogenética óssea (via BMP) em células precursoras ósseas. Estes animais desenvolveram osteocondromas à medida que cresceram, desenvolvendo centenas de osteocondromas nas costelas e ossos dos membros até às 6 semanas de idade. O tratamento com palovaroteno a partir de tenra idade, em doses equivalentes às doses testadas no Ensaio MO-Ped, inibiu a formação de osteocondromas em 30 a 80% comparativamente com os ratos que não receberam palovaroteno.

Além disso, a Clementia dispõe de dados obtidos em doentes com FOP (fibrodysplasia ossificante progressiva) tratados com palovaroteno que demonstram diminuições substanciais na quantidade de alterações ósseas observadas nestes doentes com FOP (até 95% de redução do volume ósseo médio após tratamento de exacerbações). Os OM e a FOP partilham o mesmo processo patológico de sinalização proteica morfogenética óssea no interior das células, resultando em condrogénese (formação de cartilagem) e posterior ossificação (formação de osso).

Em conjunto, estes dados que demonstram eficácia em animais com OM e doentes com FOP e os dados de segurança obtidos em mais de 800 doentes humanos tratados com palovaroteno, suportam a ideia de que o palovaroteno poderá ser eficaz em doentes com OM no Ensaio MO-Ped.

Dado o crescimento de osteocondromas apenas ocorrer enquanto a placa epifisária está ativa, é provável que o palovaroteno apenas seja eficaz na prevenção da formação de novos osteocondromas e subsequente deformidade nas articulações, perda de função e necessidade de cirurgia em doentes pediátricos com OM. O objetivo do Ensaio MO-Ped é avaliar o efeito do palovaroteno sobre a formação de osteocondromas e outros eventos relacionados com esta condição que afetam a função física e qualidade de vida dos doentes.

### **9. É de esperar alguma diferença entre rapazes e raparigas em termos da eficácia do palovaroteno?**

Não. Embora vários estudos tenham demonstrado que os doentes do sexo masculino com OM tendem a ter doença mais grave, não se sabe o porquê. O estudo foi concebido de forma a permitir-nos determinar se existe uma diferença em termos de eficácia e segurança entre os sexos masculino e feminino.

### **10. Existem potenciais riscos da administração de palovaroteno a crianças ainda em crescimento?**

A experiência de utilização do palovaroteno em ensaios clínicos envolvendo outra doença óssea rara, a fibrodysplasia ossificante progressiva (FOP), não revelou efeitos secundários relacionados com o tratamento sobre as placas epifisárias ou a altura com doses de palovaroteno ajustadas em função do peso nem com doses mais elevadas (até 20 mg) administradas durante episódios de inchaço dos tecidos moles (exacerbações). O Ensaio MO-Ped incluirá uma rigorosa monitorização da segurança, de modo a detetar potenciais efeitos esqueléticos associados às placas epifisárias e ao crescimento linear.

O motivo desta precaução prende-se com a possibilidade de o processo biológico através do qual o palovaroteno inibe a formação de osteocondromas também poder afetar o crescimento ósseo normal em crianças. Os resultados da investigação realizada com animais revelaram a possibilidade de o crescimento ser afetado se o tratamento com palovaroteno for iniciado em muito tenra idade. Este efeito é amenizado empregando doses mais baixas ou iniciando o tratamento numa idade mais avançada.

A seleção de idades para os participantes no Ensaio MO-Ped (2 a 14 anos) tem em consideração os resultados em modelos animais e proporciona uma faixa etária ideal, equilibrando o potencial benefício do tratamento com palovaroteno ao mesmo tempo que minimiza os potenciais riscos. Esta população-alvo, juntamente com as doses selecionadas para serem administradas e a atenta monitorização de potenciais efeitos adversos sobre o crescimento, deverão ajudar a minimizar eventuais riscos potenciais.

Todos os participantes farão, a cada 6 meses, radiografias da área da mão/pulso e do joelho, juntamente com a medição da altura linear e da altura até ao joelho, de modo a monitorizar as placas epifisárias e o crescimento. O crescimento dos ossos longos das pernas (tíbia e

fémur) também será monitorizado. A espessura óssea da coluna lombar, anca e rádio será avaliada por absorciometria por duplo feixe de raios X (DXA) a cada 6 meses. Caso sejam identificados efeitos adversos, será ponderada a modificação da dose ou a descontinuação do tratamento.

### **11. Porque é necessário placebo no Ensaio MO-Ped?**

O nosso objetivo é responder a questões importantes sobre o efeito real do tratamento com palovaroteno nos osteocondromas múltiplos (OM). É através da comparação da eficácia e segurança com um grupo medicado com placebo que podemos avaliar cuidadosamente a eficácia e segurança do medicamento experimental. Isto é especialmente verdadeiro no caso de doenças sobre as quais não existem ensaios clínicos anteriores que tenham determinado o curso de progressão da doença.

Por conseguinte, o Ensaio MO-Ped será um “estudo controlado por placebo e realizado em ocultação”.

### **12. O que acontece se eu ficar no grupo do placebo?**

O Ensaio MO-Ped tem três grupos de tratamento. Dois grupos irão receber uma ou duas dosagens diárias de palovaroteno e o terceiro grupo irá receber placebo. No entanto, como o tratamento é realizado em “ocultação”, ninguém saberá quem foi selecionado para cada grupo, incluindo o participante, os prestadores de cuidados, o médico do estudo, a equipa do estudo e a Clementia. Todos os outros procedimentos e avaliações serão iguais para todos os participantes. Aquando da inclusão no estudo, os participantes passarão por um processo de aleatorização (como quando se atira uma moeda ao ar) que determina qual o tratamento que irão receber. Este processo assegura que um número igual de participantes é atribuído a cada um dos três grupos. Cada participante tem uma hipótese em três de ser selecionado para o grupo do placebo, e duas hipóteses em três de ser selecionado para um grupo do palovaroteno. Quando o participante completar a participação no Ensaio MO-Ped, poderá ser elegível para um estudo de extensão em regime aberto. Todos os participantes do Ensaio MO-Ped, incluindo os que receberam placebo, receberão palovaroteno no ensaio de extensão.

### **13. Os participantes no Ensaio MO-Ped poderão receber os respetivos cuidados habituais?**

Sim. Os participantes receberão os tratamentos para osteocondromas múltiplos (OM) que recebem ao abrigo dos respetivos cuidados habituais. Por exemplo, o médico do estudo poderá administrar analgésicos ou submeter o participante a cirurgia para remoção de um osteocondroma doloroso ou correção de uma deformidade ou limitação funcional do movimento de uma articulação. Contudo, alguns medicamentos não são permitidos durante o Ensaio MO-Ped, pois poderão interferir com o palovaroteno. Estes medicamentos não são de utilização frequente e, normalmente, pode ser empregue um substituto. A equipa do estudo clínico falará consigo sobre estas informações durante o processo de seleção para o estudo.

**14. São permitidas cirurgias relacionadas com OM durante a participação no Ensaio MO-Ped?**

Sim, as cirurgias para o tratamento de osteocondromas múltiplos (OM) fazem parte dos cuidados habituais e, como tal, são permitidas durante o Ensaio MO-Ped

**15. E se um participante incluído no Ensaio MO-Ped revelar efeitos secundários devido ao tratamento?**

Os efeitos secundários são monitorizados ao longo do Ensaio MO-Ped. Qualquer participante que revele um efeito secundário durante o Ensaio MO-Ped será avaliado pelo médico do estudo e pela equipa do centro do estudo, e receberá tratamento apropriado. Como parte do tratamento de efeitos secundários, o médico do estudo poderá instruir um participante no sentido de reduzir a frequência da dosagem ou interromper o tratamento (de forma temporária ou definitiva). Todos os participantes têm a opção de interromper a sua participação no Ensaio MO-Ped em qualquer altura e sem que tal afete os tratamentos que receberiam normalmente.

Os potenciais efeitos secundários conhecidos serão descritos no Formulário de Consentimento Informado. Este formulário consiste num documento detalhado que o médico do estudo e/ou equipa do estudo apresentará e discutirá profundamente com potenciais participantes durante a avaliação para inclusão. O processo de avaliação concede aos potenciais participantes a oportunidade para colocarem todas as questões que pretendam sobre o Ensaio MO-Ped, incluindo questões sobre os potenciais riscos para a saúde e a monitorização da segurança.

**16. Porque utilizam RMN e o que é que a mesma implica para o(a) meu(minha) filho(a)?**

A ressonância magnética nuclear (RMN) é a melhor forma de obter imagens da estrutura e dimensão dos osteocondromas e de visualizar a relação dos osteocondromas com o esqueleto normal. Utilizando RMN, podemos contar o número de osteocondromas presentes no corpo e medir o volume total destes osteocondromas. Esta é uma das medidas para avaliar os potenciais efeitos do palovaroteno sobre o crescimento de osteocondromas. Serão realizadas RMN de corpo inteiro na primeira consulta do estudo, a cada 12 meses durante o estudo e aquando do abandono precoce no caso dos participantes que descontinuem o estudo antes da conclusão do mesmo.

A RMN utiliza um eletroímã de grandes dimensões para visualizar as partes do corpo; portanto, não existe radiação, não é dolorosa mas pode demorar muito tempo e produzir ruídos altos. O(a) seu(sua) filho(a) terá de deitar-se e manter-se imóvel numa cama que desliza para o interior do tubo do equipamento de RMN e aí permanece durante cerca de 1 hora, para permitir a obtenção de boas imagens. Isto pode ser difícil para algumas crianças mais pequenas, que poderão necessitar de receber sedativos para permanecerem calmas ou dormirem durante o processo.

**17. Porque fazem radiografias para além da RMN?**

As imagens de raios X (chamadas “radiografias”) são necessárias para avaliar se os ossos nos braços e pernas estão a crescer normalmente. As articulações e membros podem sofrer

deformações na presença de um osteocondroma. As pernas também podem ter comprimentos diferentes. Ao fazer radiografias na situação basal e a cada 12 meses, podemos avaliar o surgimento de novas deformidades ou agravamento de deformidades existentes nos braços e pernas.

As radiografias também são importantes para monitorizar o efeito que o palovaroteno poderá ter sobre as placas epifisárias ao longo do Ensaio MO-Ped. Por conseguinte, todos os participantes no estudo farão radiografias de um joelho e de uma mão/pulso aquando da seleção para o estudo e a cada 6 meses durante o período de tratamento de 24 meses, para monitorizar quer o crescimento linear, quer eventuais alterações a nível das placas epifisárias. Quando as placas epifisárias num local do corpo estiverem completamente fechadas, deixa de ser necessário fazer radiografias dessa parte do corpo.

Como parte da monitorização da segurança, serão realizados na situação basal e a cada 6 meses exames de absorciometria por duplo feixe de raios X (DXA) da coluna vertebral, uma anca e um rádio, para avaliar a espessura óssea.

**18. Existem riscos para o(a) meu(minha) filho(a) da exposição a procedimentos do estudo como RMN, radiografias, DXA ou colheita de amostras de sangue?**

A ressonância magnética nuclear (RMN), as radiografias e a colheita de amostras de sangue são procedimentos importantes para monitorizar a segurança e eficácia do palovaroteno durante o Ensaio MO-Ped.

Os riscos relacionados com estes procedimentos são mínimos quando realizados por pessoal experiente dos centros do estudo, que estão familiarizados com os mesmos.

Os exames de RMN não envolvem a exposição a radiação. No entanto, como as crianças terão de ficar imóveis durante cerca de 1 hora, poderá ser necessário administrar sedativos ao(à) seu(sua) filho(a). Os riscos da administração de sedativos serão explicados durante o processo de inclusão.

A exposição a radiação durante a realização de radiografias e do exame de DXA (absorciometria por duplo feixe de raios X) representa um risco mínimo, pois os níveis de radiação envolvidos são muito inferiores ao nível anual de radiação ambiental de 3 mSv (milisieverts, uma medida da dosagem de radiação) nos EUA, e inferiores aos 5 mSv por ano recomendados pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA.

**19. Porque é necessário residir num país no qual exista um centro envolvido no Ensaio MO-Ped?**

Enquanto medicamento experimental, o palovaroteno apenas pode ser administrado a participantes em estudos humanos ao abrigo de uma autorização especial concedida pelas autoridades nacionais de cada país. Os participantes têm de residir num país cujas autoridades nacionais tenham aprovado o estudo clínico que investiga a utilização de palovaroteno para o tratamento de OM. Esta autorização é necessária para importar o palovaroteno para o país e para realizar avaliações domésticas nesse país. Queira consultar no website [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT03442985) as informações mais atualizadas sobre os centros envolvidos no estudo clínico e os critérios de elegibilidade.

**20. Como é que me desloco até ao centro envolvido no estudo clínico - Os custos com deslocações ser-me-ão reembolsados?**

A Clementia contratou uma empresa de serviços de viagem especializada em estudos clínicos. Todos os custos razoáveis associados à participação no Ensaio MO-Ped serão suportados pela Clementia, incluindo viagens de avião, transporte terrestre e alojamento para os participantes no estudo e um progenitor/prestador de cuidados. Prevê-se que a deslocação ao centro envolvido no estudo tenha lugar a cada 6 meses, para a realização de exames e avaliações. Entre estas consultas no centro envolvido no estudo, as avaliações adicionais serão realizadas ao domicílio ou, se permitido, em instalações médicas locais.

**21. Onde estão situados os centros visados pelo Ensaio MO-Ped?**

Prevê-se que até 30 centros do estudo internacionais, situados em cerca de 12 países, recrutem aproximadamente 240 doentes no total. Cada centro terá de receber aprovação nacional e local para aceitar participantes. O momento de obtenção destas aprovações poderá variar, pelo que alguns centros abrirão mais cedo do que outros.

São os seguintes os países onde está planeada a participação de centros:

Austrália;  
 Bélgica;  
 Canadá;  
 França;  
 Itália;  
 Japão;  
 Portugal;  
 Espanha;  
 Países Baixos;  
 Turquia;  
 Reino Unido;  
 Estados Unidos da América.