

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 (> 70% 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).