

DR. LUCA SANGIORGI

**STRUTTURA SEMPLICE DIPARTIMENTALE LABORATORIO
GENETICA MEDICA – MALATTIE RARE ORTOPEDICHE
ISTITUTO ORTOPEDICO RIZZOLI**

SPERIMENTAZIONE CLINICA

Studio di fase II, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo dell'efficacia e sicurezza di palovarotene in soggetti con osteocondromi multipli

18 febbraio 2019

OBIETTIVO

Valutare l'efficacia di due diversi dosaggi di un farmaco,
il Palovarotene VS il Placebo,
nella prevenzione di nuovi osteocondromi nei soggetti
con osteocondromi multipli dovuti a mutazioni genetiche
di esostosina 1 (Ext1) o esostosina 2 (Ext2).

CARATTERISTICHE DELLO STUDIO

studio **multicentrico**,
randomizzato,
in doppio cieco,

CARATTERISTICHE DELLO STUDIO

Lo studio è **MULTICENTRICO**

sperimentazione coinvolge diversi paesi e circa 30 centri sperimentali

Saranno reclutati circa **240 pazienti** in tutto il mondo

CARATTERISTICHE DELLO STUDIO

Lo studio è **RANDOMIZZATO**

i pazienti vengono divisi in tre gruppi in modo casuale

- ❖ **un gruppo assume il farmaco** Palovarotene 2.5 mg
- ❖ **un gruppo assume il farmaco** Palovarotene 5.0 mg
- ❖ **un gruppo assume il placebo**

CARATTERISTICHE DELLO STUDIO

Lo studio è **IN DOPPIO CIECO**

i partecipanti **non sono a conoscenza** del gruppo a cui appartengono

il medico che esegue i Follow up **non è a conoscenza** di quale paziente appartiene a quale gruppo.

CARATTERISTICHE DELLO STUDIO

In Italia



saranno reclutati circa **8 pazienti**
all' Istituto Ortopedico Rizzoli

CARATTERISTICHE DELLO STUDIO

L'efficacia del farmaco sperimentale verrà misurata rilevando l'assenza di nuovi osteocondromi dopo la somministrazione del farmaco e/o la riduzione delle dimensioni di quelli diagnosticati prima dell'inizio del trattamento

CARATTERISITICHE DEL FARMACO

Attualmente viene utilizzato con buoni risultati per una

rara malattia genetica

la Fibrodisplasia ossificante progressiva

una malattia che provoca il ricrescere dei tessuti molli
danneggiati come tessuto osseo

Questi malati vengono lentamente imprigionati dai loro
stessi scheletri.

CARATTERISITICHE DEL PLACEBO

Il Placebo

sarà dispensato sotto forma di **pillola gelatinosa**, del tutto priva di principio farmacologico attivo e di efficacia terapeutica ma **identica** per forma e consistenza **al farmaco attivo**

COME SI REALIZZA LA SPERIMENTAZIONE

- ❖ Identificazione dei pazienti con la malattia
- ❖ Richiesta del Consenso alla sperimentazione
- ❖ Disponibilità:
 - ad assumere il farmaco o il placebo per 24 mesi;
 - eseguire diverse indagini radiologiche e prelievi di sangue;
 - restare ricoverati 1 giorno per il controllo dell'assorbimento del farmaco
 - presentarsi alle visite di controllo ai tempi stabiliti

COME SI REALIZZA LA SPERIMENTAZIONE

Identificazione dei pazienti con la malattia

- criteri di inclusione:
 - Diagnosi clinica di MO
 - MO sintomatici
 - Maschio/Femmina **2-14 anni compiuti**
 - età ossea allo screening ≤ 14
 - eseguire MRI senza anestesia generale

COME SI REALIZZA LA SPERIMENTAZIONE

Richiesta del Consenso alla sperimentazione

consenso informato: soggetto/genitore

scritto - datato e firmato

informativa al trattamento dei dati

assenso adeguato eta' (2 modelli)

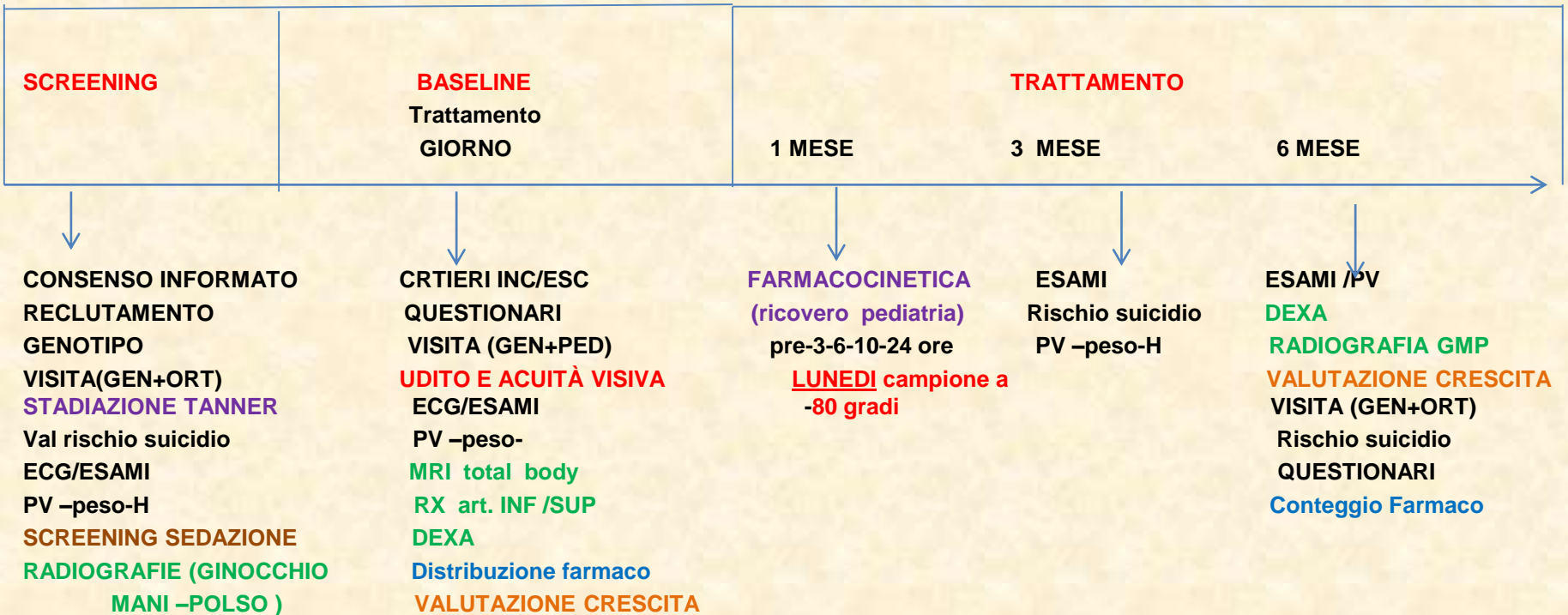
PROGRAMMA CONTROLLI ED ESAMI

PROCEDURA	FREQUENZA	SERVIZIO
ES. URINE PRELIEVO SANGUE	-1 MESE PRIMA ASSUMERE FARMACO - INIZIO ASSUNZIONE FARMACO -OGNI 3 MESI FINO A 24 MESI DALL'ASSUNZIONE DEL FARMACO	Genetica Medica IOR
ECG	-1 MESE PRIMA ASSUMERE FARMACO - INIZIO ASSUNZIONE FARMACO - DOPO 12 E 24 MESI DALL'ASSUNZIONE DEL FARMACO	Genetica Medica IOR
VISITA MEDICA QUESTIONARI	-1 MESE PRIMA ASSUMERE FARMACO - INIZIO ASSUNZIONE FARMACO -OGNI 3 MESI FINO A 24 MESI DALL'ASSUNZIONE DEL FARMACO	Genetica Medica Ort- Pediatria IOR
VALUTAZIONE CRESCITA	-INIZIO ASSUNZIONE FARMACO - DOPO 6,12,18,24 MESI DALL'ASSUNZIONE DEL FARMACO	Pediatria IOR
ESAME UDITO ESAME VISTA	- INIZIO ASSUNZIONE FARMACO (BASELINE) - DOPO 12,,24 MESI DALL'ASSUNZIONE DEL FARMACO	Specialisti Az. AUSL- Osp Maggiore
RICOVERO 1 GIORNO (24 ORE)	MISURA QUANTITA' DEL FARMACO NEL SANGUE -DOPO 1 MESE N. 5 PRELIEVI NELLE 24 ORE	Genetica Medica Ort- Pediatria IOR

PROGRAMMA CONTROLLI ED ESAMI

PROCEDURA	FREQUENZA	SERVIZIO
QUESTIONARIO RISCHIO SUICIDIO	-1 MESE PRIMA ASSUMERE FARMACO - OGNI 3 MESI FINO A 24 MESI DALL'ASSUNZIONE DEL FARMACO	Genetica Medica IOR
RADIOGRAFIE	-1 MESE PRIMA ASSUMERE FARMACO - INIZIO ASSUNZIONE FARMACO - DOPO 6,12,18,24 MESI DALL'ASSUNZIONE DEL FARMACO	Radiologia IOR
DENSITOMETRIA	- INIZIO ASSUNZIONE FARMACO - DOPO 6,12,18,24 MESI DALL'ASSUNZIONE DEL FARMACO	Radiologia IOR
RISONANZA MAGNETICA TOTAL BODY CON SEDAZIONE	- INIZIO ASSUNZIONE FARMACO - DOPO 12,,24 MESI DALL'ASSUNZIONE DEL FARMACO	Radiologia IOR

PROGRAMMA CONTROLLI ED ESAMI



PROGRAMMA CONTROLLI ED ESAMI

TRATTAMENTO



HEARING AND VISUAL TEST

MO-PED Trial: Hearing and Visual Test

- + The tests are performed because:
 - + Previous reporting of rare hearing AE (tinnitus and high freq hearing loss) and night vision loss associated with retinoids.
 - + Young children may not be able to self-report these type of events
- + Can be done locally and results reported to site.
- + Visual test:
 - + Ophthalmologists is not required
 - + Optometrist can perform
- + Hearing test:
 - + Age-appropriate audiometry behavior testing
 - + Determine auditory thresholds in response to speech and frequency-specific stimuli presented through earphones
 - + No need for OAE, ABR or tympanometry



PUNTI DI DEBOLEZZA

- PERCORSO MOLTO ARTICOLATO CHE PREVEDE DIVERSI CONTROLLI ,VISTE ED INDAGINI DIAGNOSTICHE
- NECESSITA' DI ESEGUIRE SEDAZIONE PER ESEGUIRE RISONANZE MAGNETICHE
- POSSIBILI REAZIONE AVVERSE ANCHE GRAVI DOVUTE ALLA SOMMINISTRARZIONE DEL FARMACO ES REAZIONI CUTANEE
- NECESSITA' DI SOSTITUTIRE IN TEMPI BREVI IL MEDICO PEDIATRA DIMISSIONARIO



PUNTI DI FORZA

- Fornire alla comunità scientifica importanti informazioni per la gestione e il trattamento e di una patologia rara che colpisce soggetti in età pediatrica
- Riconoscimento di un rimborso delle spese «vive» sostenute e documentate per recarsi al centro di sperimentazione per effettuare le viste e le indagini diagnostiche (DM 21/12/2007)
- Disponibilità di professionisti e competenze specifiche in una unica struttura che presenta le necessarie attrezzature e risorse strutturali adeguate per la realizzazione della sperimentazione

Attività fatte per avvio sperimentazione

- Abbiamo incontro CRA per verificare la documentazione centro specifica (CV e FDA e facilities) il 17/12/2018
- Call con lo sponsor 17/12/2018 (sedazione – diagnostica per immagine-arruolamento)
- ottenuto il parere positivo del CE in data 21/12/2018 (prot.0014537)
- Abbiamo ottenuto il nulla osta del DG in data 15/1/2018 (prot. 0000473) (in attesa della delibera per contratto già siglato)
- Ricevuto e stoccato il materiale e facilities
- Test per diagnostica per immagine – ECG- CC

Prossimi Step

- Attività di training per il personale della radiologia (Dexa, MRI X-Ray) nella settimana corrente
- Consegna dei CV dei coinvolti nello studio entro il 27/02
- Approvazione del contratto per AUSL BO (consulenti)
- Certificazione GCP per i soggetti coinvolti nello studio (on line)
- Incontro con CRO pre site visit il 27 febbraio (9-13) aula ECM
- **Avvio dello studio entro 6 settimane dalla site visit**

Grazie per l'attenzione

