



FIMABIS

BOMARIN®



Fundación Alpe
Acondroplasia

II JORNADAS DE LA UNIDAD DE ACONDROPLASIA

Hospitales Universitarios Regional y Virgen de la Victoria

EN TORNO A LA ACONDROPLASIA Y OTRAS DISPLASIAS ÓSEAS
*Investigación **CON** y **PARA** las familias*



Hospital Universitario
Virgen de la Victoria

Dr. Antonio Leiva Gea
Dr. Felipe Luna González



FIMABIS

B:OMARIN®



Fundación Alpe
Acondroplasia

SEGUNDA MESA *BioMarin Pharmaceutical*

La investigación clínica promovida por la industria
farmacéutica: colaboración público-privada

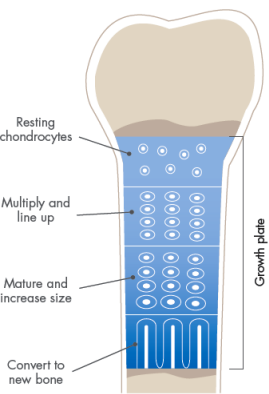


Hospital Universitario
Virgen de la Victoria

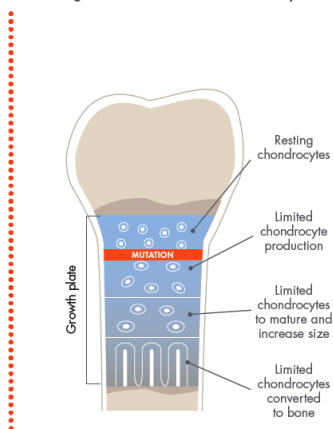
Dr. Antonio Leiva Gea
Dr. Felipe Luna González

Programa de Desarrollo Clínico de BMN 111

Typical Bone Growth³

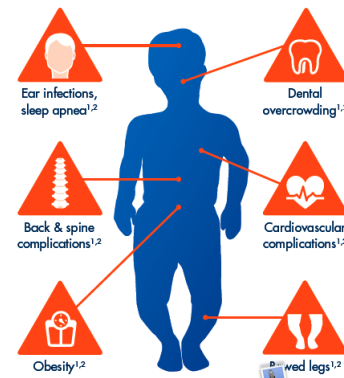


Irregular Bone Growth in Achondroplasia^{1,2}



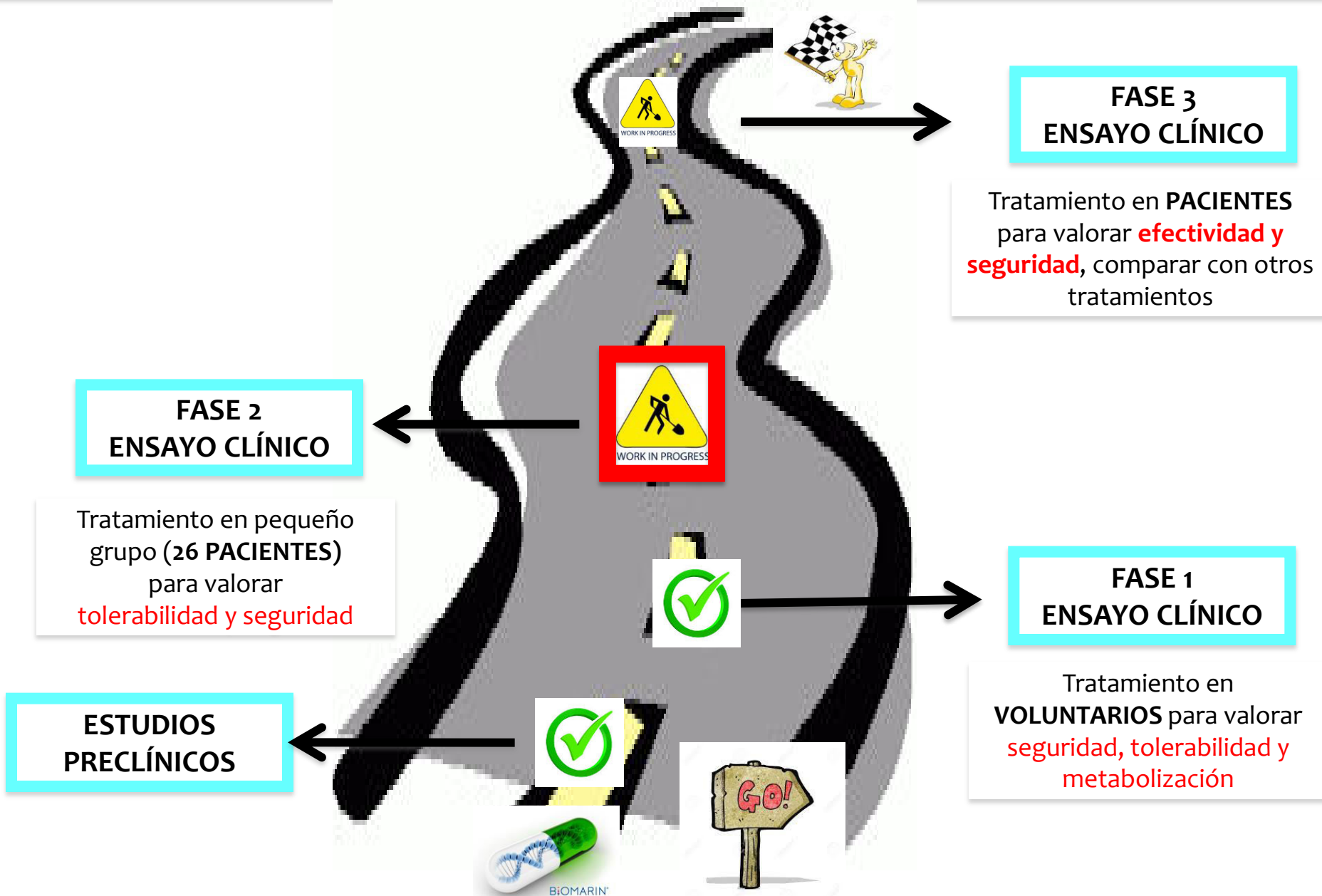
Secondary Complications From Irregular Bone Growth

Disproportionate short stature is the most obvious feature of achondroplasia, but irregular bone growth can also lead to potentially serious complications over a person's lifetime that are not as easy to see.¹



Aportar a los pacientes con acondroplasia una **OPCIÓN** de reducir el impacto de las complicaciones en su vida diaria

Programa de Desarrollo Clínico de BMN 111





Fase 2: ENSAYO CLÍNICO BMB 111-202 (ene 2014/ 2019)



ENSAYO CLÍNICO EN FASE 2

con cohortes secuenciales

de **ESCALA de DOSIS** en niños con **acondroplasia** entre **5-14 años**



Objetivo 1^a **SEGURIDAD y TOLERABILIDAD**



Efectos adversos, laboratorio (orina y hemograma) examen físico ECG y ECO, monitorización de caderas e inmunogenicidad anti – BMN111

BMN 111 (experimental)

Dosis/Cohorte

Cohorte 1

2,5 µg/Kg

Cohorte 2

7,5 µg/Kg

Cohorte 3

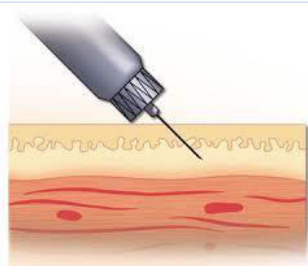
15,0 µg/Kg

Cohorte 4

30,0 µg/Kg

Cohorte 5

Hasta 60,0 µg/Kg



inyección subcutánea, en una dosis diaria matinal, durante 24 meses (en régimen abierto, sin ocultación)



Fase 2: ENSAYO CLÍNICO BMB 111-202 **RESULTADO PRELIMINAR**



Análisis de Eficacia: Velocidad de Crecimiento Anual

Tiempo	6 meses	12 meses**	6 meses	6 meses
Velocidad de Crecimiento Anual	Cohortes 1, 2 15µg/Kg/día (n=12)	Cohorte 3 15µg/Kg/día (n=10)	Cohorte 3 15µg/Kg/día (n=10)	Cohorte 4 - 20µg/Kg/día (n=9)***
Linea Basal	Bien tolerado			
Media (SD)	3,6 (1,0)	4,0 (2,3)	4,0 (1,1)	4,5 (1,2)
Mediana	3,5	4,1	4,1	4,5
Post-tratamiento	Efectos adversos leves y transitorios			
Media (SD)	6,6 (1,2)	6,6 (1,2)	6,6 (1,2)	6,6 (1,2)
Mediana	7,0	7,0	7,0	7,0
Cambio Basal	Efectos adversos leves y transitorios			
Media (SD)	2,3 (1,9)	1,9 (2,0)	2,0 (2,0)	2,1 (2,1)
Valor p estadístico	0.002	0.02	0.01	0.03
Porcentaje de aumento desde inicio Basado en medias (%)	65%	46%	50%	46%



*Valor p estadístico, no ajustado a multiplicidad

**Cambio medio en la velocidad de crecimiento anual desde inicio aumentó 2,0 cm/año (50%) si se excluye el paciente que falló la mayoría de las dosis entre 6 y 12 meses

***8 niños tienen velocidad de crecimiento anual con datos en ambos: inicio y a los 6 meses

Programa de Desarrollo Clínico de BMN 111

FASE 3 ENSAYO CLÍNICO

Tratamiento en **pacientes** para valorar **efectividad y seguridad**, comparar con otros tratamientos

Se necesita una **HERRAMIENTA** para valorar dicha efectividad

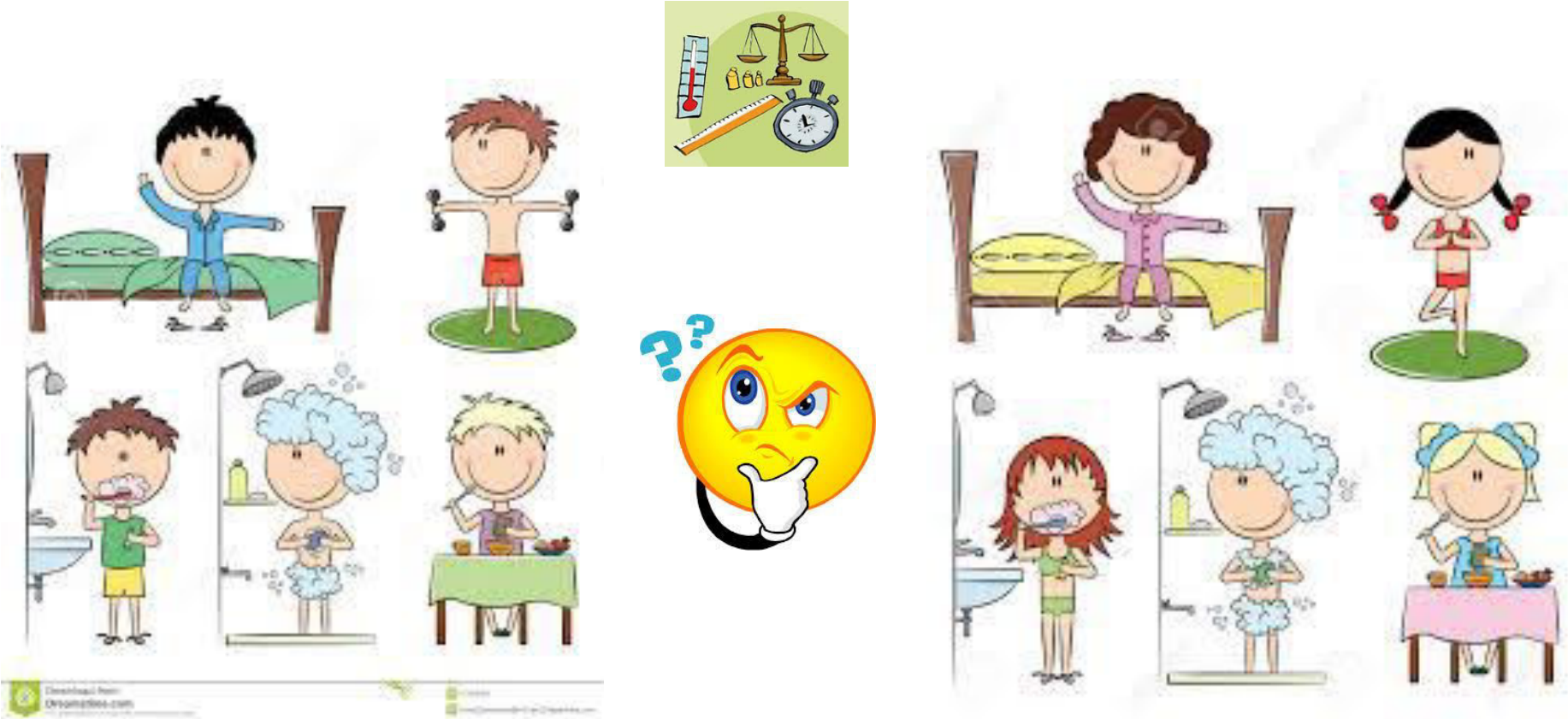
FASE 2 ENSAYO CLÍNICO

Tratamiento en pequeño grupo (**26 PACIENTES**) para valorar **tolerabilidad y seguridad**



BiOMARIN

¿? Por qué se inicia este estudio ¿? – “Validation Study” -



Necesitamos un **INSTRUMENTO**
Que valore el **IMPACTO** de las
COMPLICACIONES relacionadas con la acondroplasia
en la **CALIDAD DE VIDA** de los pacientes

¿? Por qué se inicia este estudio ¿? – “Validation Study” -



A la búsqueda del *instrumento* que mida “CALIDAD DE VIDA”



CUESTIONARIO específico para
para **NIÑOS** con acondroplasia



Recoja la **experiencia** de los pacientes y sus **retos diarios**

Comprenda el **IMPACTO** de la ACONDROPLASIA
en la **calidad de vida** y las **actividades diarias**

Comprenda el **IMPACTO** de la variables (altura y proporcionalidad)
en la **calidad de vida** y las **actividades diarias**

Incluya- **PRO Tools** – en la fase 3 del estudio

¿? Cómo se inicia ¿? – “Validation Study” -

Etapa I

30



Etapa II

6



Etapa III

3



*Se encuentran multitud de cuestionarios para niños,
pero ninguno específico ni válido para la acondroplasia*



B:OMARIN®



“ Validation Study”



UNIDAD DE ACONDROPLASIA



Belén Pimentel



Investigador Principal
Dr. Felipe Luna González



Carmen Alonso

Equipo Quirúrgico



Equipo Psicólogos



UNIDAD DE ACONDROPLASIA



ESTUDIO EN DOS PASOS



PRO Selection FOCUS GROUP

PRO Validation VALIDATION GROUP

KIDS-27

QoLISSY

EQ-5D-Y

APLES

PedsQL

PODCI



Varibles Clínicas

KIDS-27



QoLISSY

EQ-5D-Y

APLES

PedsQL



UNIDAD DE ACONDROPLASIA

I JORNADAS DE LA UNIDAD DE ACONDROPLASIA

25/04/2016 Málaga



... una de las funciones fue trabajar con el grupo control previo al estudio de validación

...

PRO Selection GRUPO CONTROL

12 niños y 16 padres

5 grupos // 5 Psicólogos // 2 Cirujanos

genéricos

específicos

KIDSCREEN-27

EQ-5D-Y

PedsQL



PODCI

QoLISSY

APLES



CUESTIONARIOS PREFERIDOS



5-7 years old

8-11 years old

12-14 years old



QoLISSY

APLES

PedsQL

QoLISSY

5/5

4/6

6/6

4/6

6/6

APLES

QoLISSY

PedsQL

APLES

APLES

KIDS-27

EQ5D-Y

PODCI

QoLISSY

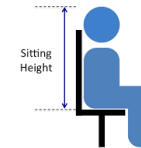
PODCI


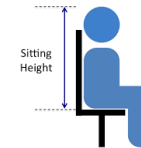
CRITERIOS CUALITATIVOS y DOMINIOS

EMOD-Y
KIDSCREEN-27
APLES
PedsQL
QoLISSY
PO...
PHYSICAL
EMOTION
SOCIAL
SCHOOL
PAIN

	EMOD-Y	PedsQL	KIDSCREEN-27	QoLISSY	APLES	PO...
PHYSICAL	✓	✓	✓	✓	✗	✓
EMOTION	✓	✓	✓	✓	✓	✓
SOCIAL	✗	✓	✓	✓	✓	✗
SCHOOL	✗	✓	✓	✗	✓	✗
PAIN	✓	✓	✗	✗	✓	✓

ANÁLISIS PSICOMÉTRICO CUANTITATIVO ALTURA y PROPORCIONALIDAD



		
PedsQL	+	+
QoLISSY	+	+
APLES	+	+



Conclusión



PedsQL

mejor cuestionario **genérico**

PedsQL™

mejor cuestionario **específico**, centrado en altura

QoLISSY

APLES

herramienta **prometedora**

Herramienta preferida por **agencias reglamentarias**

EQ-5D-Y

LA PARTICIPACIÓN, ACEPTACIÓN y TRABAJO realizado se calificó como excelente



Los apartados más relevantes fueron el **SOCIAL** y **EMOCIONAL**
“los sentimientos son el apartado más importante”

PRO VALIDATION STUDY

VALIDATION GROUP



!!!!!!! REACCIÓN MUY POSITIVA A LOS CUESTIONARIOS !!!!!!!!!!!!!
con evidencia inicial de viabilidad

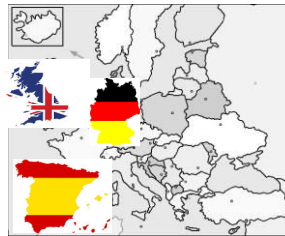


*... El punto de partida ideal para iniciar el
PRO VALIDATION STUDY....*

TIPO DE ESTUDIO

Transversal – Sin intervención – Observacional - Multicéntrico

**60 pacientes y
60 familias por país**



Dr. Melita Irving

Prof. Klaus Mohnike

Dr. Felipe Luna González

CRITERIOS INCLUSIÓN

diagnóstico de acondroplasia - **5-14 años** - dispuesto a participar - consentimiento

OBJETIVO



Describir las **PROPIEDADES PSICOMÉTRICAS** de los **INSTRUMENTOS PRO** seleccionados en niños y adolescentes acondroplásicos

Tiempo del estudio // Reclutamiento

Selección de pacientes

Base de datos HUVV // ALPE



Reclutamiento de pacientes

Octubre 2015



Trabajo de campo

11 sesiones del 25.11.15 al 26.01.16



Noviembre 2015

Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30				

Diciembre 2015

Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

Enero 2016

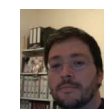
Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	Sábado	Domingo
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

Equipo Multidisciplinar

Equipo Quirúrgico



Equipo Psicológico



ESTUDIO PRO VALIDATION

VALIDATION GROUP

INVESTIGADOR

ID of the child Center I ___ | Patient I ___ | ___ |
Country: Germany Spain United Kingdom
Visit date: ___ / ___ / ___ | ___ |

INVESTIGATOR BOOKLET



PACIENTE & PADRES

ID of the child Center I ___ | Patient I ___ | ___ |
Country: Germany Spain United Kingdom
Visit date: ___ / ___ / ___ | ___ |

PATIENTS BOOKLET



VARIABLES CLÍNICAS

CALIDAD DE VIDA



Relación entre la calidad de vida y las variables clínicas



ID of the c

2ª parte: INFORMACIÓN GENERAL :
tipo de hospital y tipo de visita

3ª parte: INFORMACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA:
Fecha nacimiento, edad, sexo, nivel escolar

4ª parte: MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS:
estatura materna y paterna, estatura sentado y de pie, peso, circunferencia craneal

INVESTIGATOR BOOKLET

5ª parte: COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA ACONDROPLASIA:
Estenosis foramen y espinal, hidrocefalia, desviación tibial, otitis, apnea, ronquido
dolor, fatiga

6ª parte: CIRUGÍA Y COMPLICACIONES *EXCLUSIVO ESPAÑA*
~~Feasibility and validity of instruments to assess quality of life of children and~~



7ª parte: IMPRESIÓN GENERAL

Alargamiento simultáneo F y T en dos tiempos y alargamiento humeral

!!! Ongoing !!!!

!!! Finished !!!!

11 años

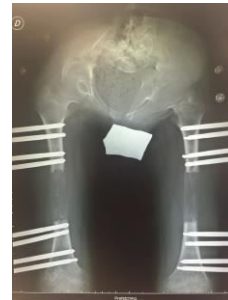
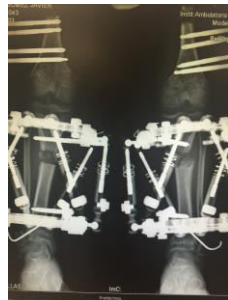
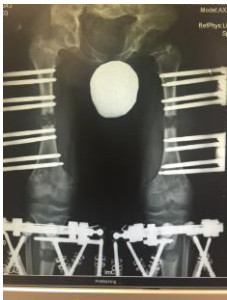
13 años

15 años

Primer tiempo
elongación
simultánea F + T

Segundo tiempo
elongación
simultánea F + T

Elongación bilateral de húmeros



PRO VALIDATION STUDY

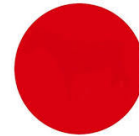
VALIDATION GROUP

POBLACIÓN DE ESTUDIO

5-7 years old

8-11 years old

12-14 years old



EQ-5D-Y

Describe tu salud HOY

Center: _ _ Patient: _ _

QoLISSY C

APLES C

PedsQL™
Cuestionario de
calidad de vida pediátrica
Versión 4.0 – Español para España

Visit date:

__/__/____

PATIENTS BOOKLET



Gracias

PARTICIPANTES DEL GRUPO DE VALIDACIÓN

Gracias

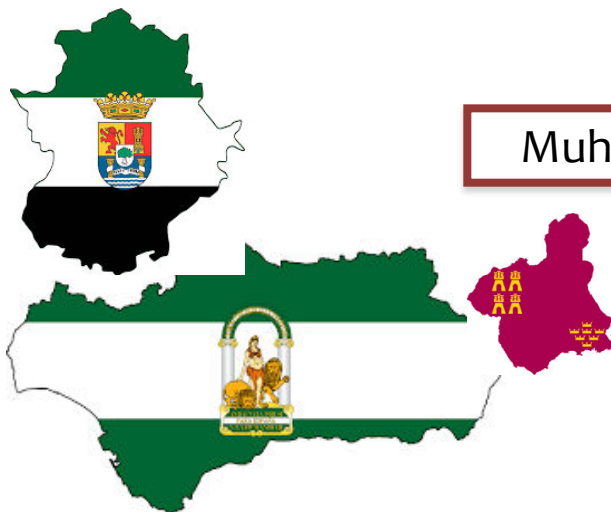


Gracias

PARTICIPANTES DEL GRUPO DE VALIDACIÓN

Gracias

Sara
Irene
Javier



Muhammad

JM
Julio. Cádiz
Juan Carlos
Jesús
Lola
Adrián
Alberto
Álvaro
David
Christian
Alicia
Clara
Sofía
Carmen
Daniel
Nicolás
Iván

Gracias

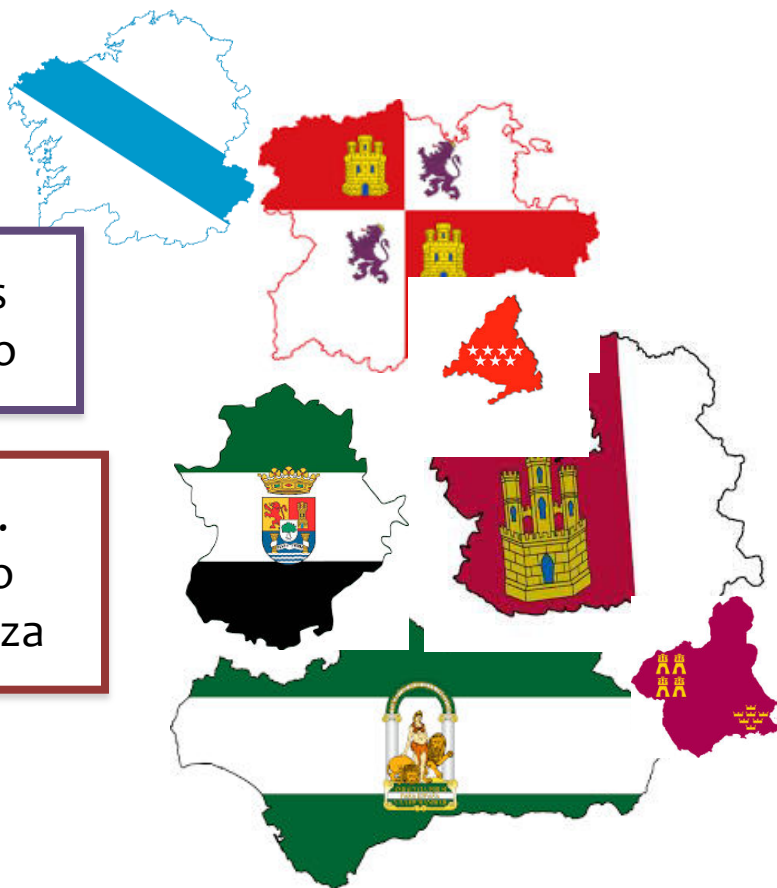
PARTICIPANTES DEL GRUPO DE VALIDACIÓN

Gracias

Elena
Ángela
Ernesto

Matías
Ricardo

Carlos.
Ignacio
Esperanza



Ángel.
Álvaro
Lucía
Laura
Paula
Carlota
Paula
Juan
Sofía
Inés
Pablo
Aitor
Óscar
Lucas

Gracias

PARTICIPANTES DEL GRUPO DE VALIDACIÓN

Gracias

Rayan
Sergio

Lucía
África
Elena

Oihan

Irene. Logroño



Gracias

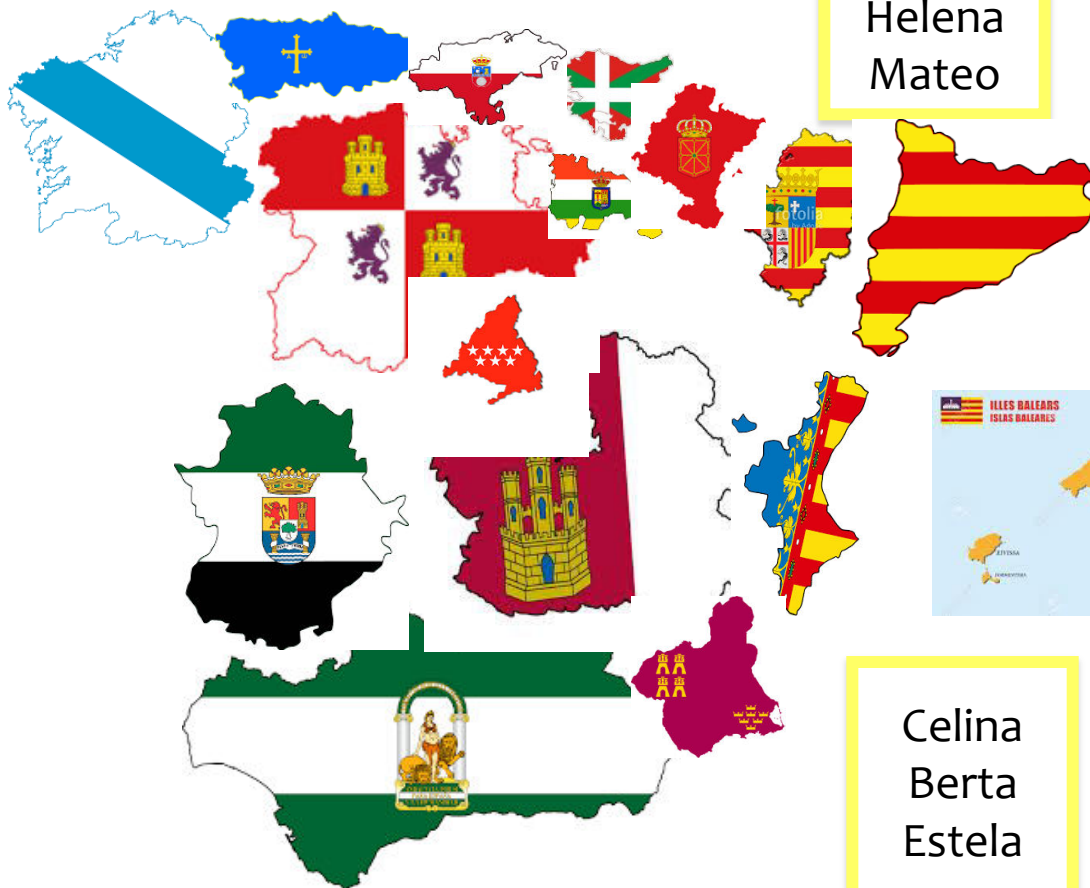
PARTICIPANTES DEL GRUPO DE VALIDACIÓN

Gracias

Maia

Ainhoa
Yanay
Celia
Rosana
Helena
Mateo

Diego
Iván



Celina
Berta
Estela

Hector
Julietta



... **GRACIAS A VUESTRO ESFUERZO ...**
132 niños: 72 (55%) en Alemania **y 59 (45%) en España**



EN TORNO A LA ACONDROPLASIA Y OTRAS DISPLASIAS ÓSEAS
Investigación **CON y PARA las familias**



... Basado en estudios preliminares, la consistencia interna, la validación y la correlación con las medidas antropométricas,
se **recomiendan 3 HERRAMIENTAS PARA FUTUROS PROGRAMAS...**

PedsQL

mejor cuestionario **genérico**

QoLISSY

mejor cuestionario **específico**, centrado en altura

EQ-5D-Y

herramienta preferida por **agencias reglamentarias**



GRACIAS A TOD@S