

**IRCBG_00782 – “RICERCA E ASSISTENZA NELLA PEDIATRIA CHE CAMBIA:
LA PRESCRIZIONE OFF LABEL”**

Confronto tra Clinici, Ricercatori e Autorità Legislativa e Giuridica

TRIESTE 14 novembre 2017 – NH Hotel, Corso Cavour, 7 - 34132 Trieste

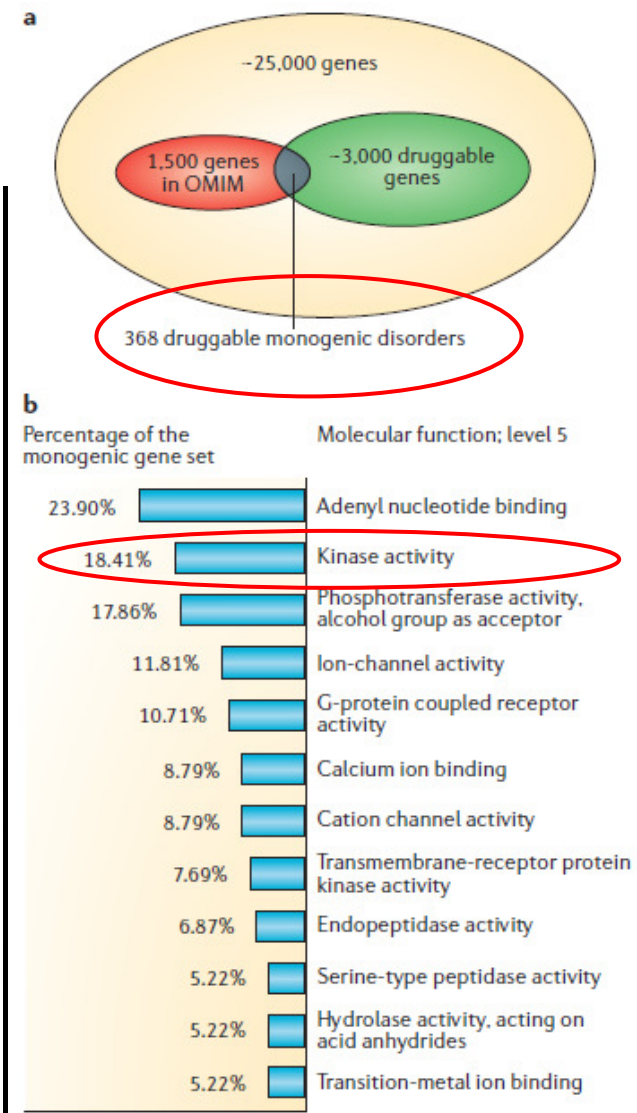
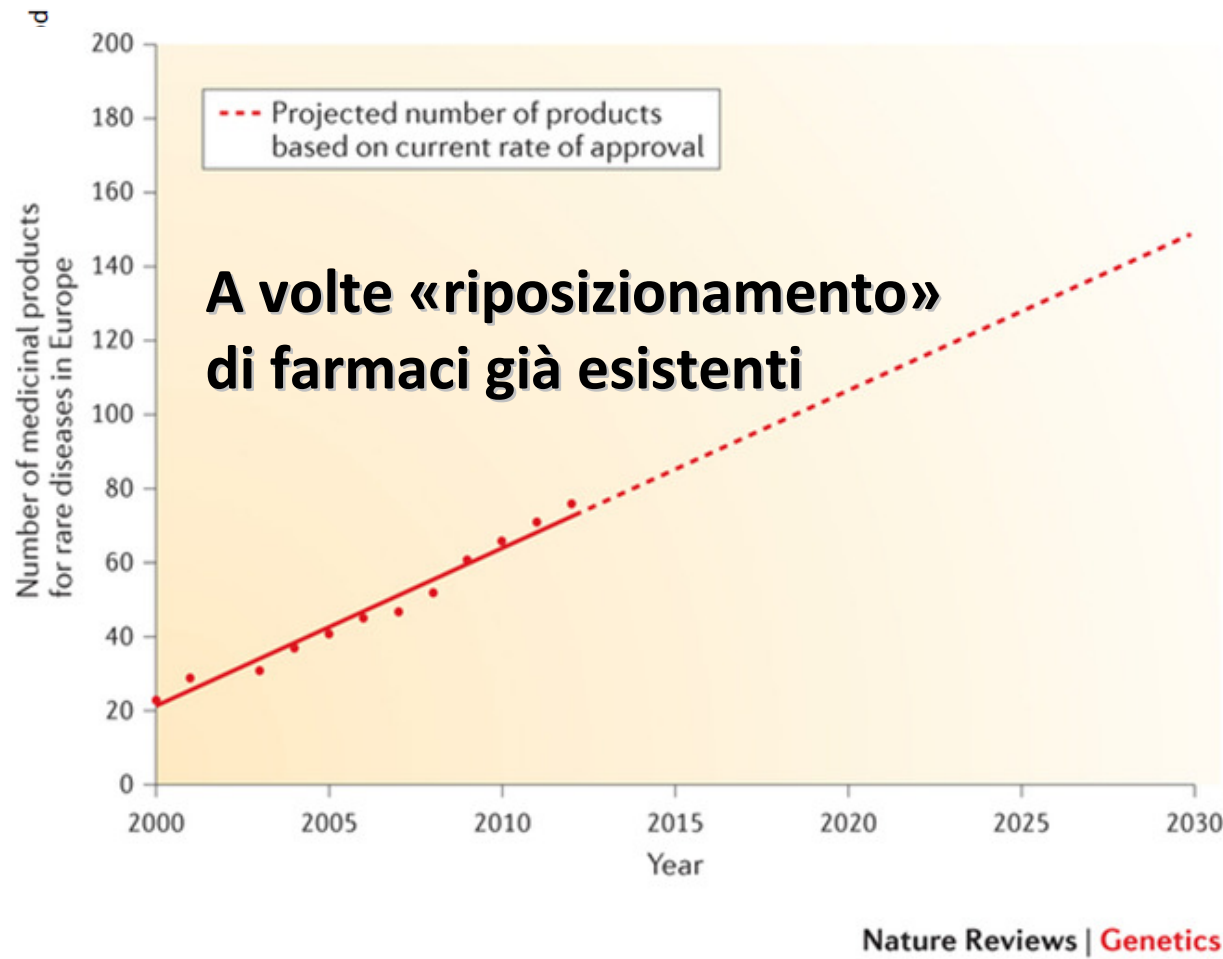
**ALLA SCOPERTA DI NUOVE MALATTIE GIORNO DOPO
GIORNO E PERSONALIZZAZIONE DELLE CURE:
NECESSITÀ DI TEMPI REALI: ESPERIENZE CLINICHE.**

Moderatori: prof. Fabio Barbone, dott. Angelo Lino Del Favero

h 14.30 - Esperienza del Burlo

Dr. Alberto Tommasini (IRCCS Burlo Garofolo- Trieste)

Malattie RARE. Monogeniche: 4900
(geni 3300)



Chong, AJHG 2016, Brinkman Nat Rev Gen Apr 2016, Boycott Nat Rev Gen Sep 2013

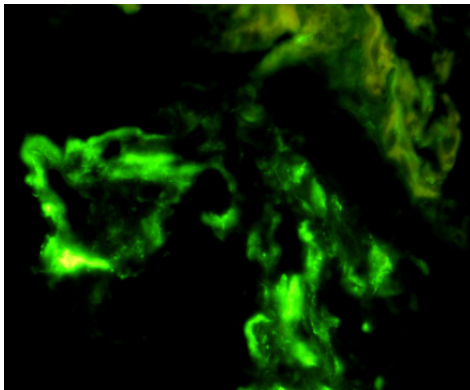
DALLA DIAGNOSI MOLECOLARE AL TRATTAMENTO DI PRECISIONE

1

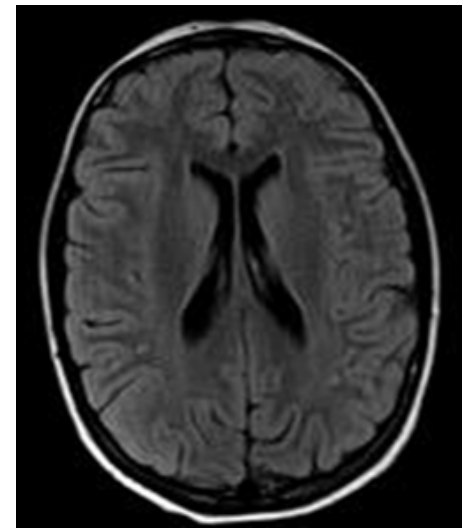




Citopenia ed
epatopatia
neonatale



Nefrite
Anti-DNA



Gliosi
sottocorticale

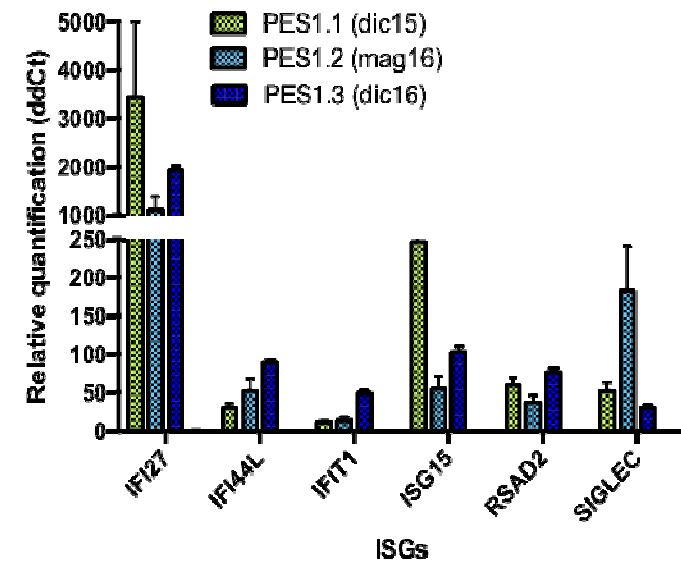


Artrite poliarticolare

Lipodistrofia



Ulcere



INTERFERONOPATIA

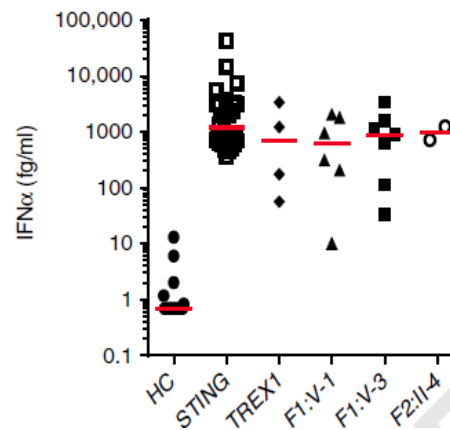
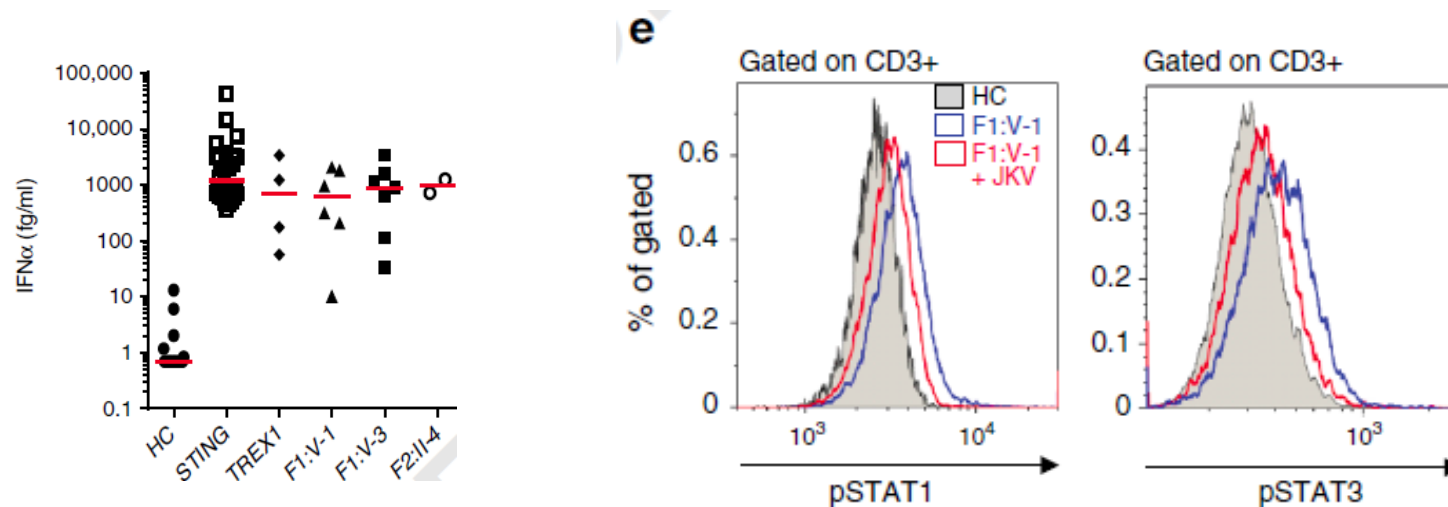
Mathieu Rodero, Alessandra Tesser et al.

ARTICLE

DOI: 10.1038/s41467-017-01932-3

OPEN

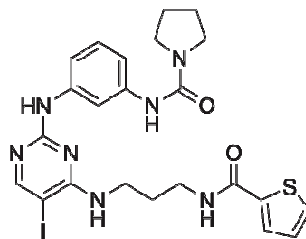
Type I interferon mediated autoinflammation due to DNase II deficiency





BX795,
inibitore di
TBK1 e di
IKKE

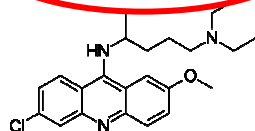
Frémond 2017



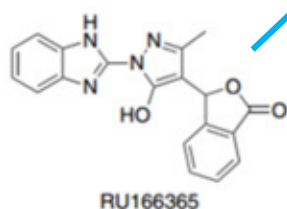
Ruxolitinb
Baricitinib
Tofacitinib



Mepacrina



Diagnosi LES?

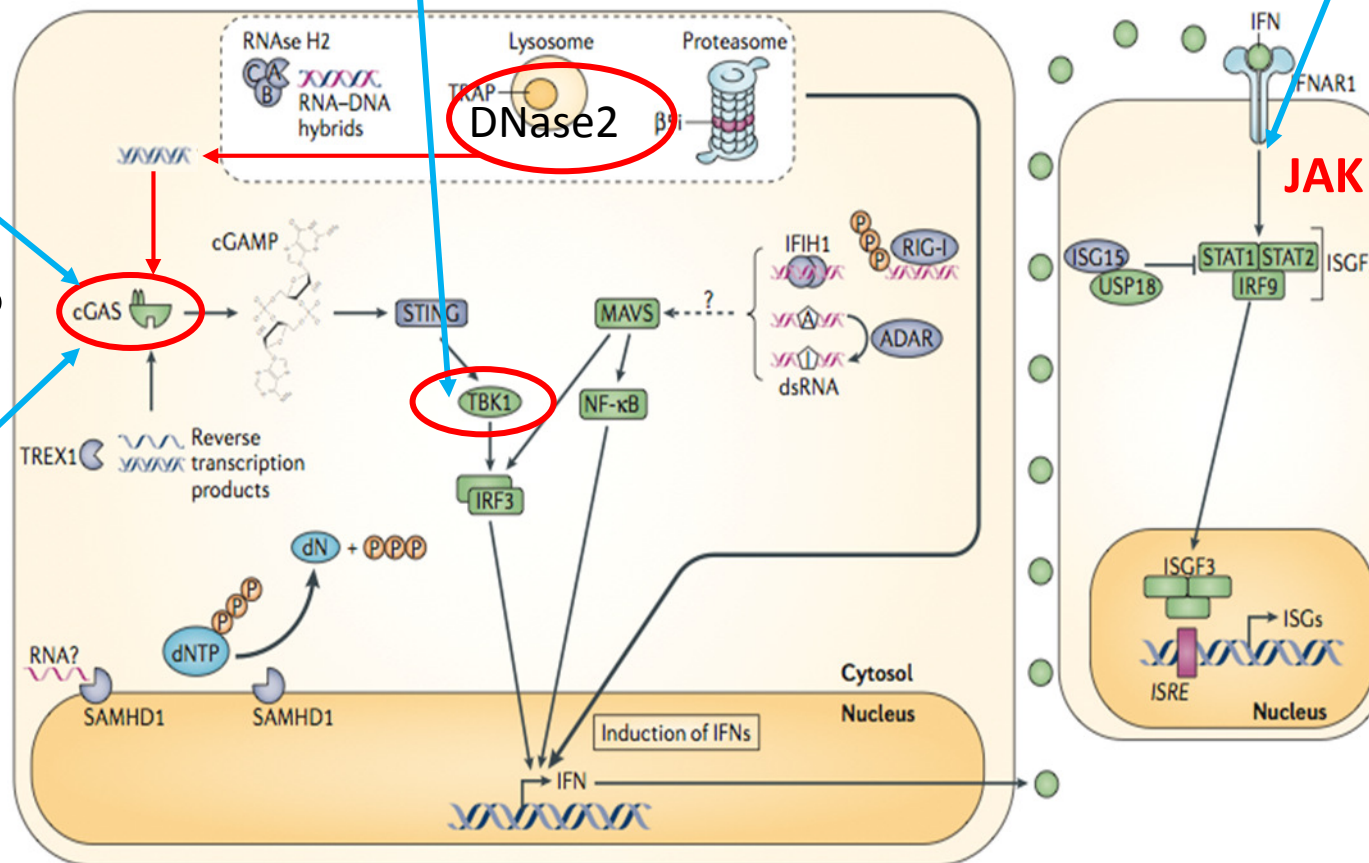


RU166365

Nuovi inibitori
di cGAS

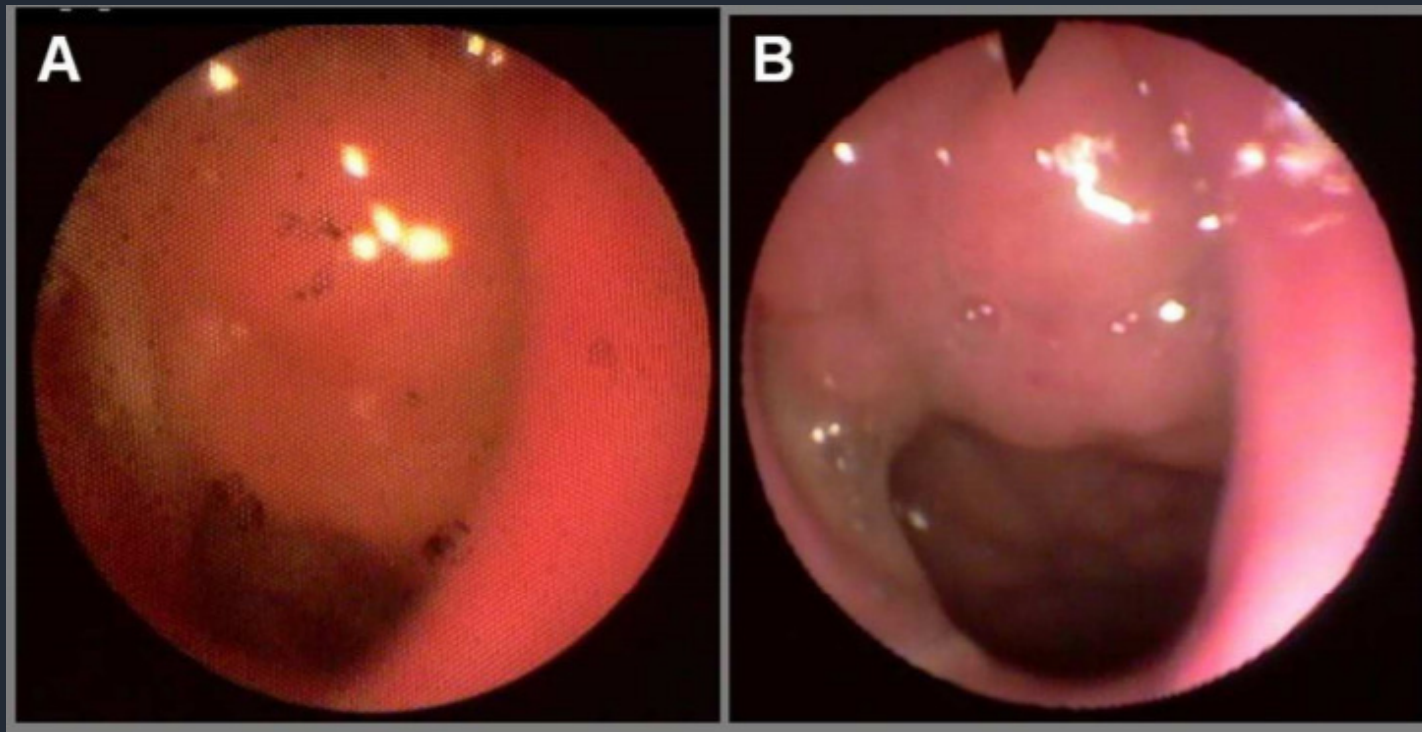


Anifrolumab
(LES adulto- fase III)



DALLA DIAGNOSI MOLECOLARE AL TRATTAMENTO DI PRECISIONE

2

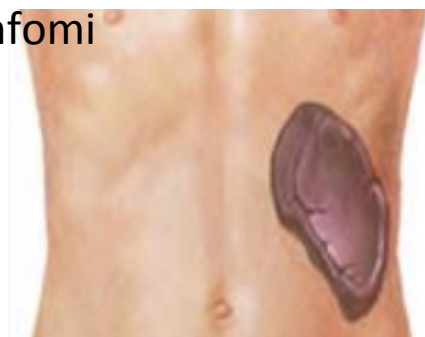




SINDROME DI CANALE – SMITH AUTOIMMUNE LYMPHOPROLIFERATIVE SYNDROME

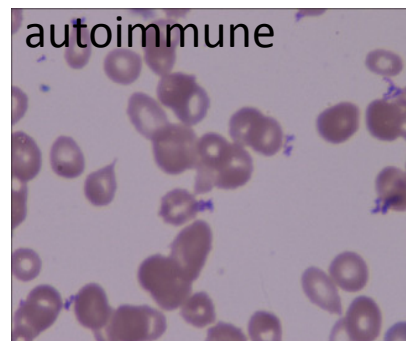
Linfoproliferazione cronica

Linfomi

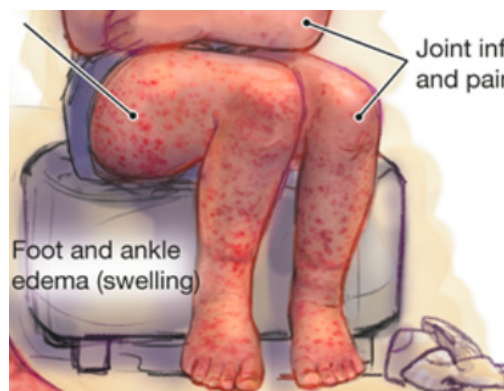
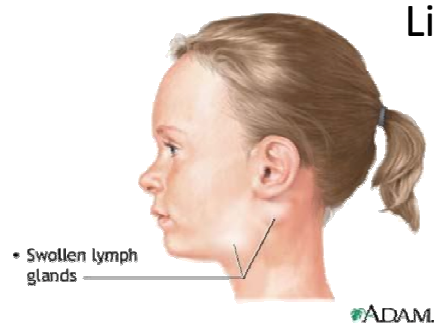
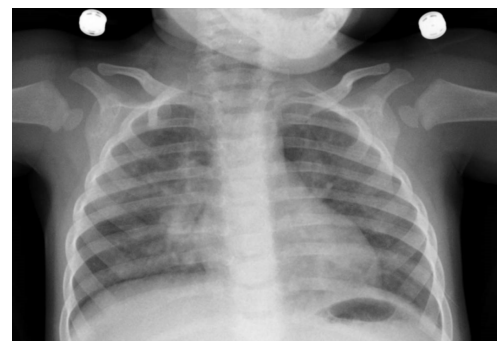


Citopenia

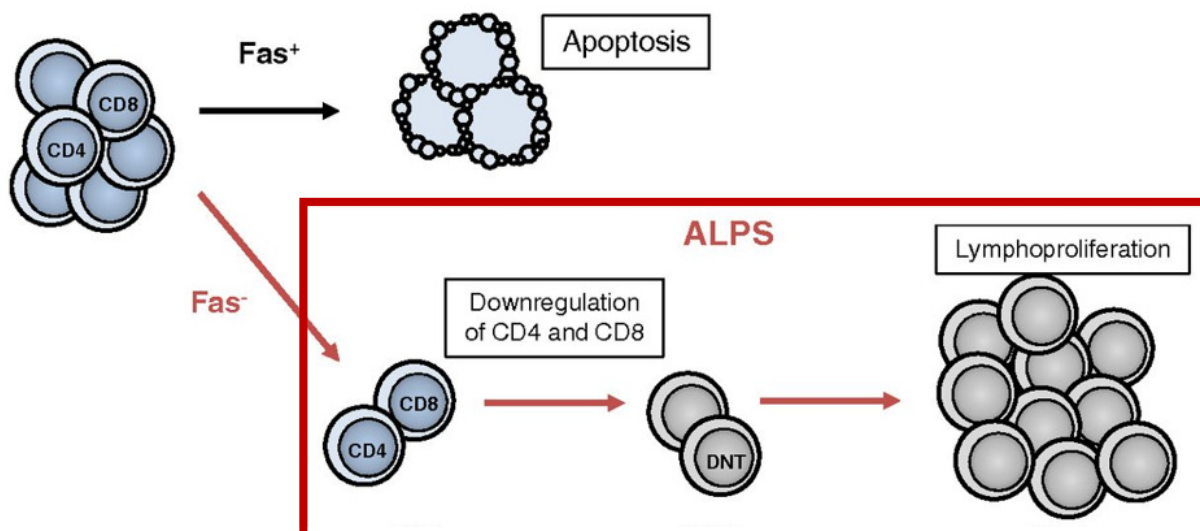
autoimmune

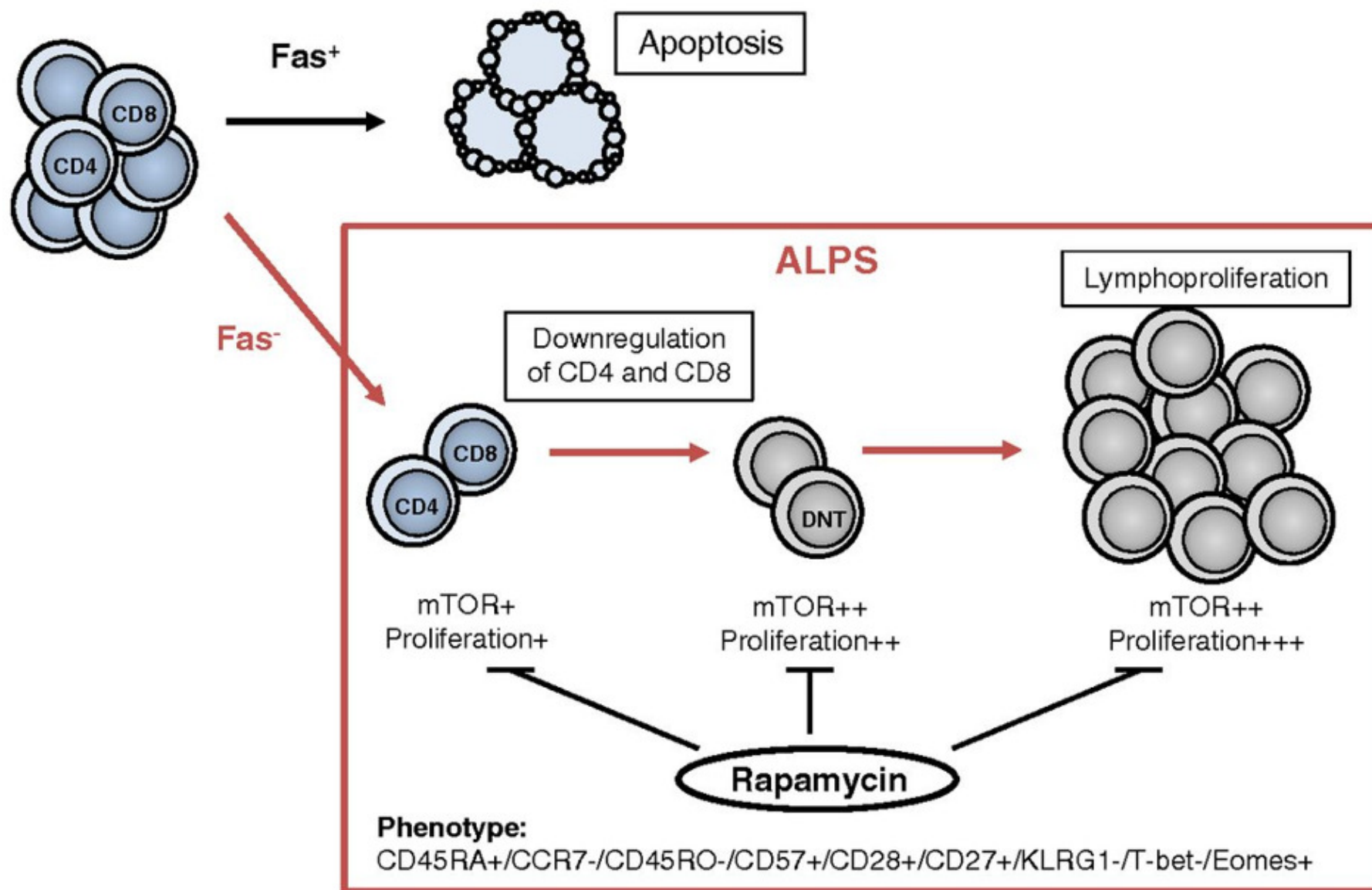


Infezioni da neutropenia



Manifestazioni
reumatologiche





Ma la rapamicina è una seconda linea e non è in label

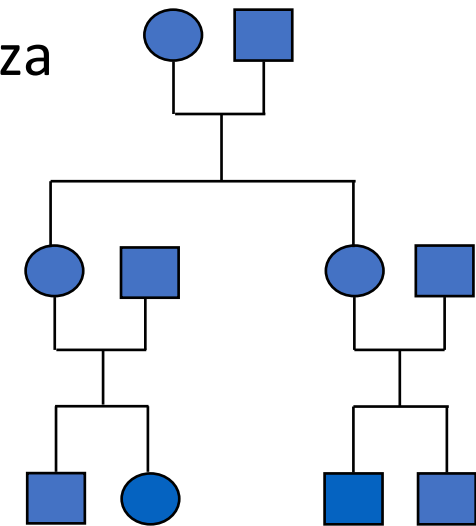
Il caso di Anna, 5 anni

Inviata dall'ORL , per persistenza di otiti ricorrenti (2/mese) anche in profilassi.

Ha un cuginetto con sindrome ALPS

All'esame obiettivo è palpabile una punta di milza
un dito sotto l'arco costale.

Ha presentato in passato un epatopatia
transitoria rimasta senza chiara causa.

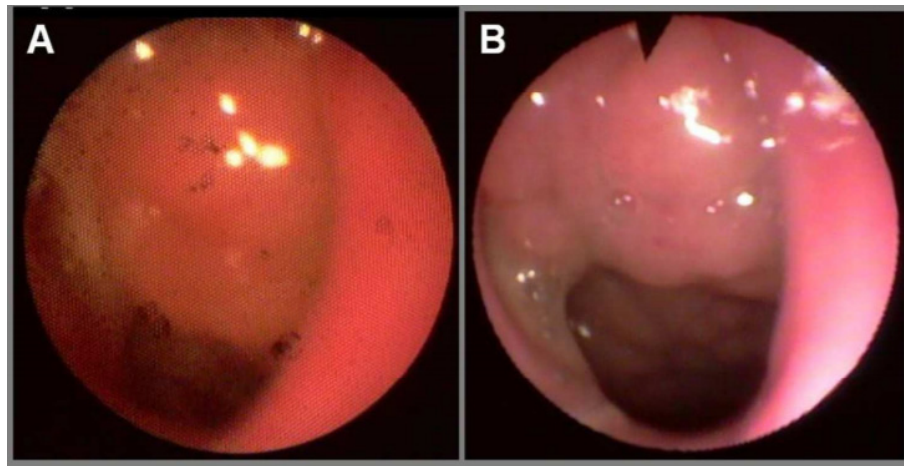


DNT 3.1% dei T

Mut. C.575dupG FAS

Rapamicina “ex juvantibus” *off label* (1 mg al dì per 6 mesi).

Dopo 2 mesi, riduzione dell’ipertrofia adenoidea del 45%
2 otiti vs. 11 dello stesso periodo dell’anno precedente.



Una volta si faceva la splenectomia, ma oggi sappiamo che riduce l’aspettativa di vita. Però è a suo modo «*in label*».

Ci sono oggi abbastanza dati per proporre l’inclusione del sirolimo nell’ALPS nell’elenco della legge **648/96**

DALLA DIAGNOSI MOLECOLARE AL TRATTAMENTO DI PRECISIONE

3





Nata pretermine

5 m. Grave **linfadenopatia cervicale**, persistente

10 m. **polmonite** con scarsa risposta all'antibiotico

Infezioni ricorrenti e linfoproliferazione

Bronchiectasie, sinusiti, ipertrofia tonsilla linguale, afonia

Ipogammaglobulinemia

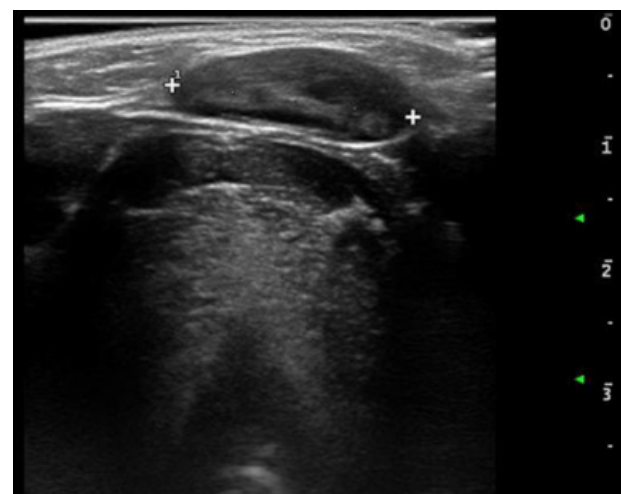
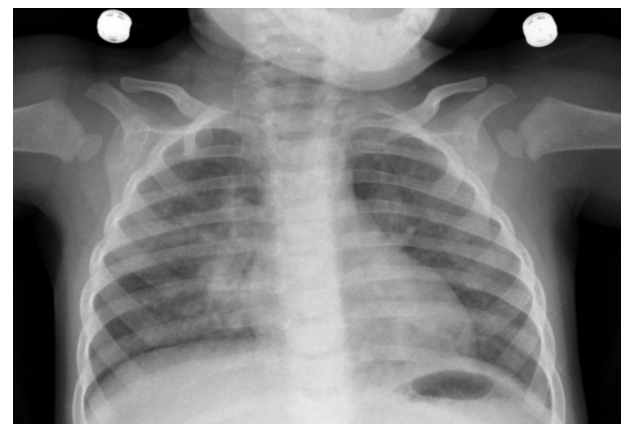
IgG 10 mg/dl, IgA 0 mg/dl, IgM 444mg/dl

Assenza dei **B commutati memoria**

Riduzione dei **T naïve (RTE)**

Analisi di esoma

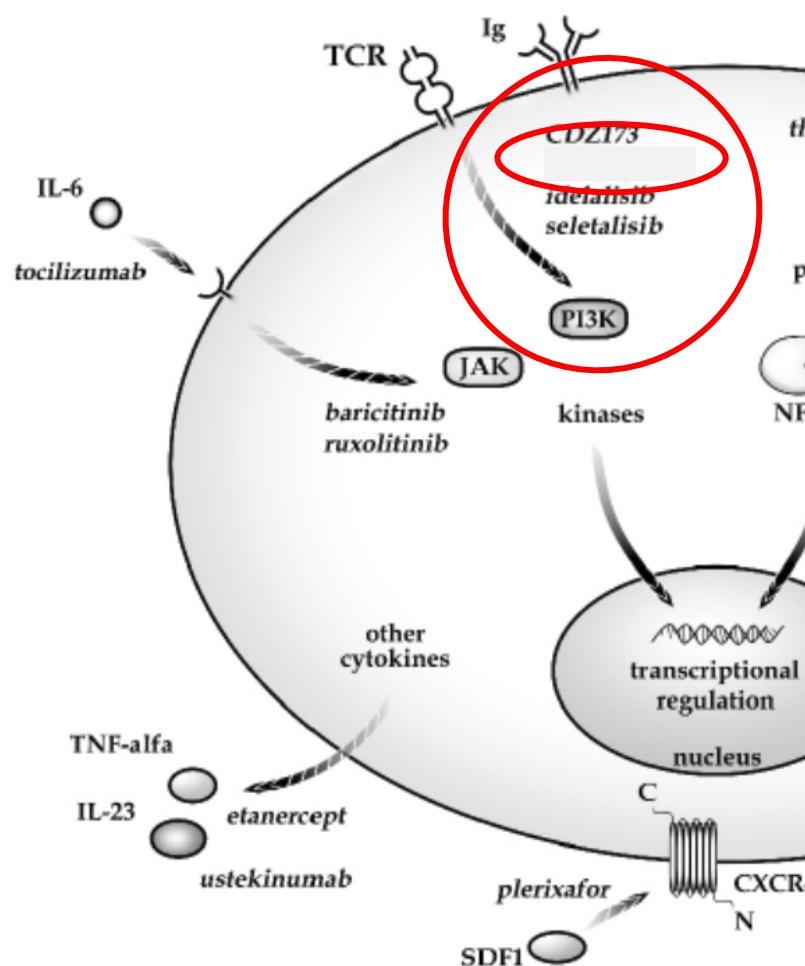
Mutazione c.1425+1 G>A, de novo hz in **PIK3R1**, diagnosi di syndrome APDS2



REVIEW ARTICLE

Repositioning Drugs for Rare Immune Diseases: Hopes and Challenges for a Precision Medicine

Erica Valencio^{1,*,#}, Alenka Šmid^{2,#}, Žiga Jakopin², Alberto Tommasini³ and Irena Mlinarič-Rašč



Can Cancer Drugs Treat Immunodeficiency?

Mary Ellen Conley¹ and David A. Fruman²

The usual arduous path to the discovery and implementation of a new medical therapy is to start at the “bench” with the characterization of a molecular aberration in a specific disease (such as a type of cancer), assess its function, design a drug, and eventually bring that intervention to “bedside” through clinical trials. Rarely, if ever, does the path start at bedside with

cal phenotype was quite variable, but most affected patients had recurrent respiratory tract infections, splenomegaly (enlarged spleen), and progressive lung disease. The authors identified the exact same heterozygous mutation (Glu¹⁰²¹ → Lys, or E1021K) in the gene *PIK3CD* in all 17 individuals. *PIK3CD* encodes the protein p110δ, the catalytic subunit of an enzyme that belongs

SPERIMENTAZIONE APERTA
SOLO A BAMBINI SOPRA I 12
ANNI

Direct Effects of Caffeine and Theophylline on p110 δ and Other Phosphoinositide 3-Kinases

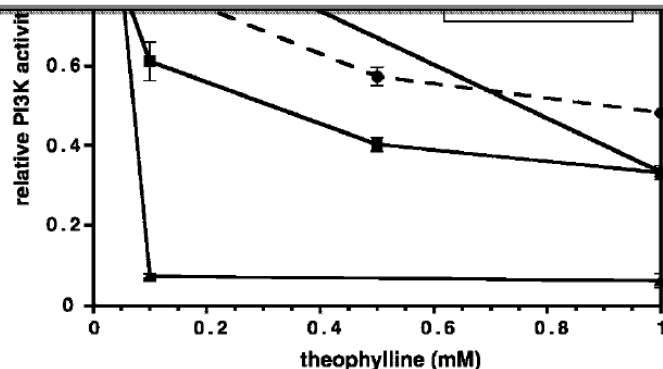
Leukemia (2004) 18, 1605–1610

© 2004 Nature Publishing Group All rights reserved 0887-6924/04 \$30.00

www.nature.com/leu

Phase II study of theophylline in chronic lymphocytic leukemia: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E4998)

PH Wiernik¹, E Paietta¹, O Goloubeva^{2,10}, SJ Lee², D Makower³, JM Bennett⁴, JL Wade⁵, C Ghosh⁶, LS Kaminer⁷, J Pizzolo¹ and MS Tallman⁸, for the Eastern Cooperative Oncology Group⁹



-meno infezioni
-torna la voce

A 12 anni entra in un trial
con nuovo inibitore



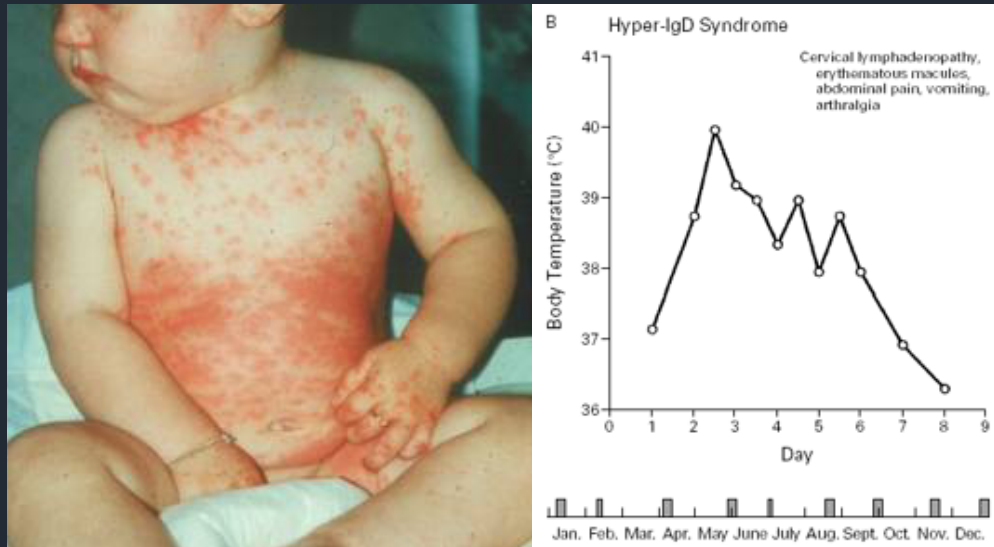
Azione su PI3K a livelli inferiori rispetto a inibizione fosfodiesterasi:

Abbiamo usato la Teofillina nell'asma per 70 anni al di fuori della sua vera indicazione?



DALLA DIAGNOSI MOLECOLARE AL TRATTAMENTO DI PRECISIONE

4



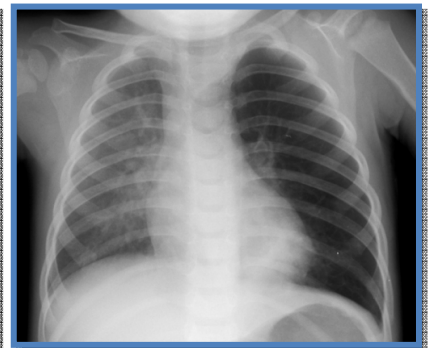
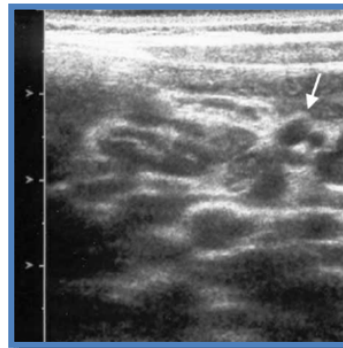
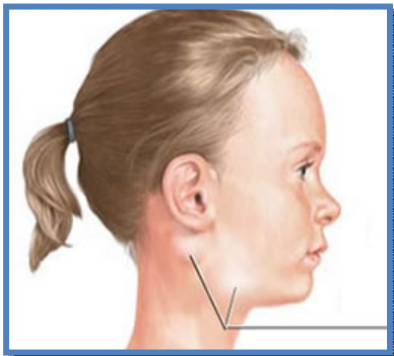


HIDS/MKD

FEBBRE PERIODICA

INFIAMMAZIONE

UNA NUOVA GRANDE IMITATRICE



SEPSI

KAWASAKI

PFAPA

SoJIA
HSP
Behcet

IBD
Addome
acuto

Appendicite

Infezioni
ricorrenti

I sintomi infiammatori sono dominati da una eccessiva produzione di INTERLEUCHINA 1

Il blocco dell'INTERLEUCHINA 1 è un trattamento efficace

Netherlands
The Journal of Medicine

ORIGINAL ARTICLE

Effect of etanercept and anakinra on inflammatory attacks in the hyper-IgD syndrome: introducing a vaccination provocation model

E.J. Bodar¹, J.C.H. van der Hilst¹, J.P.H. Drenth^{2**}, J.W.M. van der Meer¹, A. Simon^{1*}

N J M 2005

EXPERIENCE & REASON

Diagnostics and Therapeutic Insights in a Severe Case of Mevalonate Kinase Deficiency

Marco Nevyjel, CSC^a, Alessandra Pontillo, PhD^{a,b}, Lorenzo Calligaris, MD^b, Alberto Tommasini, MD^{a,b}, Andrea D'Ossualdo, MD^c, Hans R. Waterham, PhD^d, Marilena Granzotto, PhD^a, Sergio Crovella, BSc^{a,b}, Egidio Barbi, MD^a, Alessandro Ventura, MD^{a,b}

^aInstitute of Child Health IRCCS Burlo Garofolo, Trieste, Italy; ^bDepartment of Reproduction and Development Science, University of Trieste, Trieste, Italy; ^cDepartment of Molecular Genetics, IRCCS G. Gaslini, Genoa, Italy; ^dLaboratory of Genetic Metabolic Diseases, Academic Medical Centre, Amsterdam, Netherlands

Pediatrics 2007



Da allora, più di 100 casi con HIDS/MKD trattati nel mondo
Il nostro report citato una cinquantina di volte

2013: arruoliamo 3 pazienti con HIDS/MKD nello studio CACZ885N2301: un anticorpo monoclonale bloccante l'interleuchina 1

-----INDICATIONS AND USAGE-----

ILARIS is an interleukin-1 β blocker indicated for the treatment of:

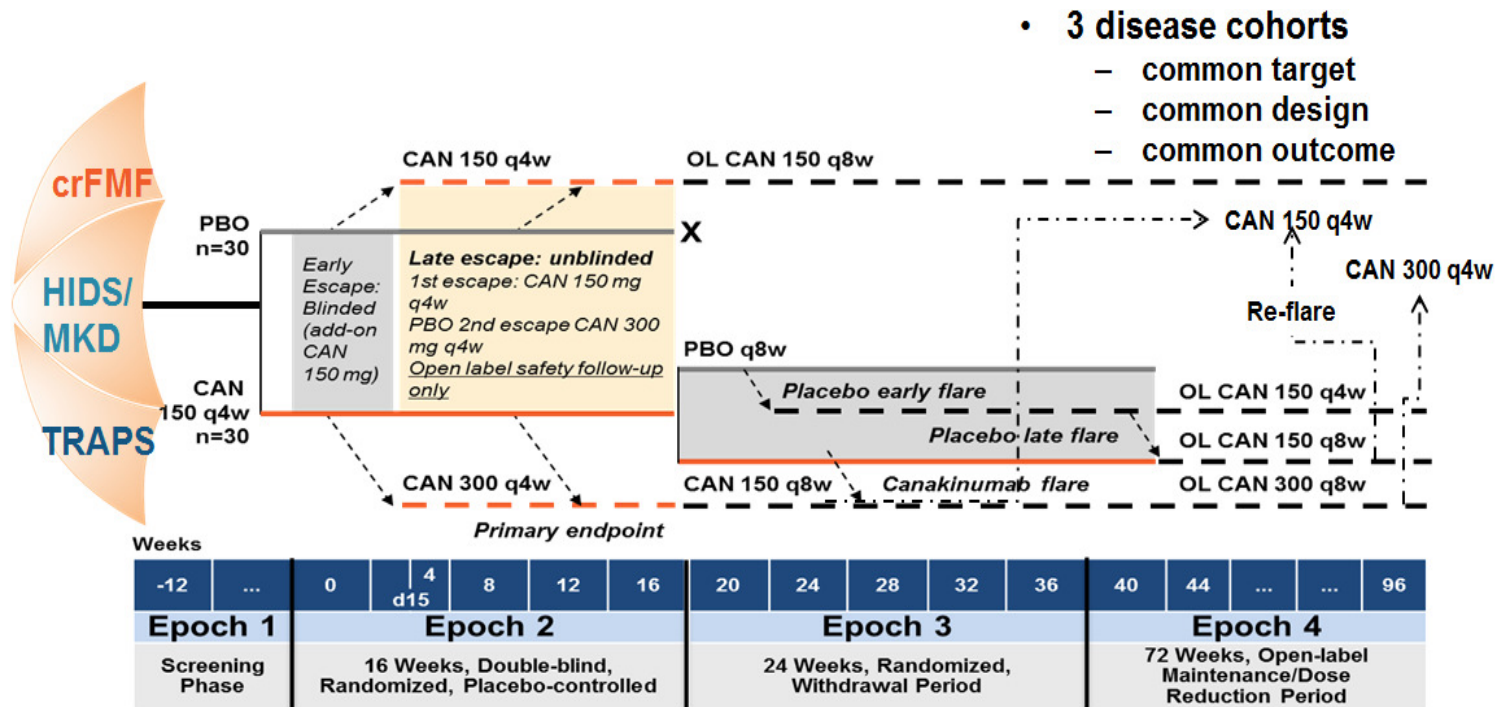
Periodic Fever Syndromes:

- **Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes (CAPS)**, in adults and children 4 years of age and older including:
 - Familial Cold Autoinflammatory Syndrome (FCAS) (1.1)
 - Muckle-Wells Syndrome (MWS) (1.1)
 - **Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome (TRAPS)** in adult and pediatric patients. (1.1)
 - **Hyperimmunoglobulin D Syndrome (HIDS)/Mevalonate Kinase Deficiency (MKD)** in adult and pediatric patients (1.1)
 - **Familial Mediterranean Fever (FMF)** in adult and pediatric patients. (1.1)
- Active Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA)** in patients aged 2 years and older (1.2)

I risultati sono molto positivi, sia per efficacia, sia per maneggevolezza e l'indicazione del farmaco, già approvata in USA, arriverà presto anche in Italia.

Restano fuori dal trial i bambini con malattia meno grave, tra cui **Anna, 6 anni**. Ha 1-2 crisi al mese che vengono trattate con cortisonico per 3-4 giorni

2013: arruoliamo 3 pazienti con HIDS/MKD nello studio CACZ885N2301: un anticorpo monoclonale bloccante l'interleuchina 1



I risultati sono molto positivi, sia per efficacia, sia per maneggevolezza e l'indicazione del farmaco, già approvata in USA, arriverà presto anche in Italia.

Restano fuori dal trial i bambini con malattia meno grave, tra cui **Anna, 6 anni**. Ha 1-2 crisi al mese che vengono trattate con cortisonico per 3-4 giorni

Secondo la nostra esperienza e quella internazionale l'utilizzo di anakinra per pochi giorni al mese è efficace nei soggetti con malattia meno grave.

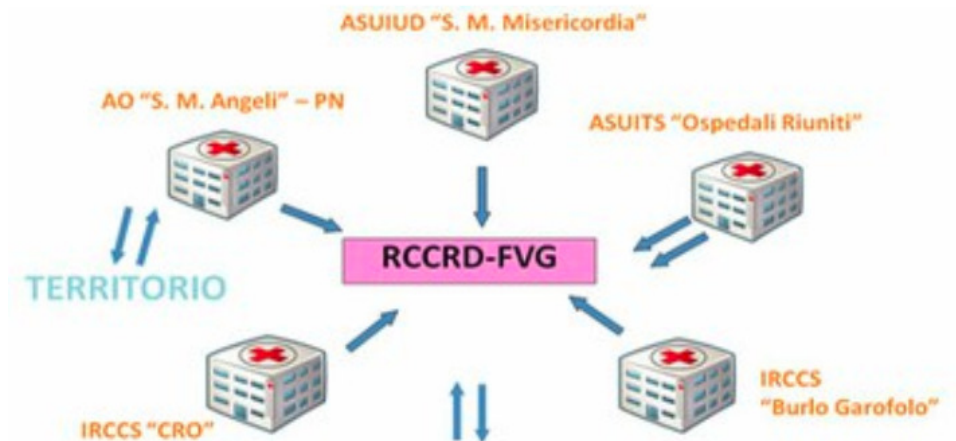
Risparmiare il cortisone a questa età è importante.



Per Anna la richiesta è respinta, perché non ci sono studi clinici di fase seconda ... e mai ci saranno, dato che siamo in attesa dell'approvazione del Canakinumab (molto più costoso) per la stessa indicazione.

Nell'elenco **648/96** è stata inclusa un'altra sindrome autoinfiammatoria rara (la **TRAPS**) assimilabile come gruppo alla malattia di Anna.

La nuova legge **7/9/2017** ne permetterà l'uso ...



La nuova Rete Regionale
delle Malattie Rare
in Friuli Venezia Giulia:
che cos'è e come funziona

Obiettivi della rete hub e dei suoi presidi

Formulazione dei piani terapeutici e presa in carico dei pazienti
Proposta di PDTA per patologie rare

Che ruolo possono avere le reti per le malattie rare nel
riconoscimento di trattamenti in una regione?

Certo si può fare richiesta di inserimenti nell'elenco 648/96, ma ...

ANCORA FEBBRI PERIODICHE, ANCORA INTERLEUCHINA 1

Major criteria

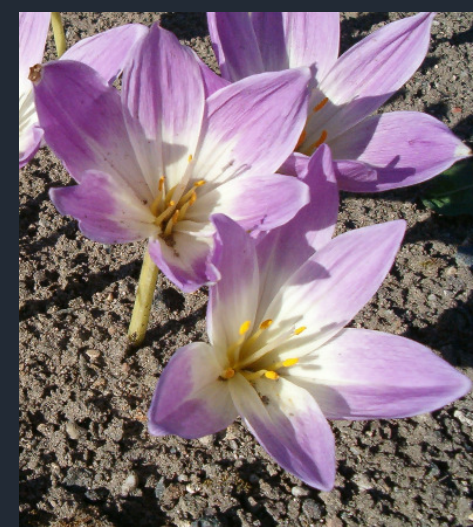
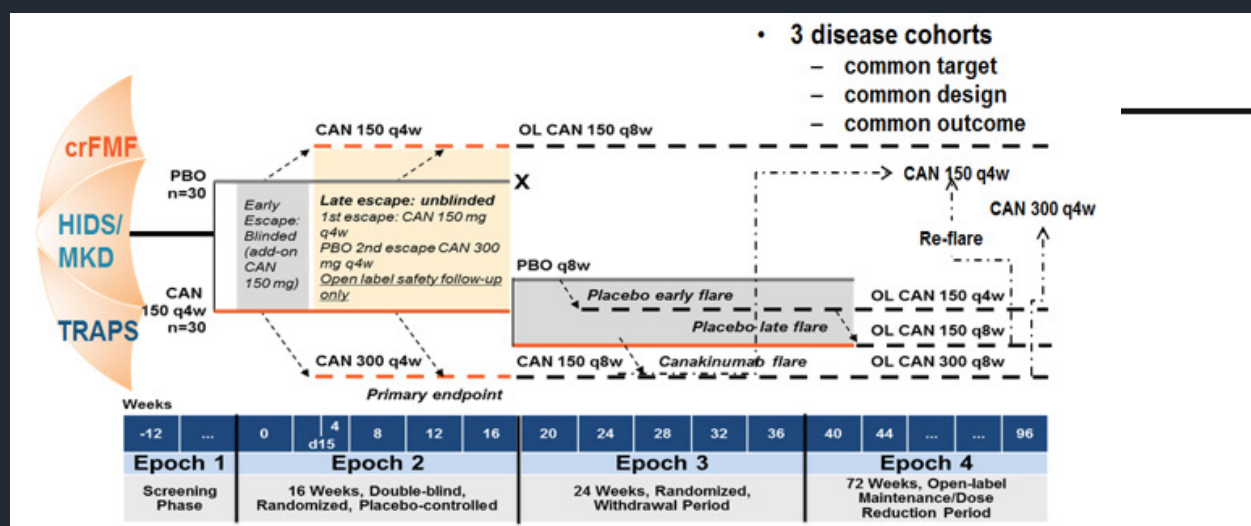
- 1–4. Typical^b attacks of:
 1. Peritonitis (generalized)
 2. Pleuritis (unilateral) or pericarditis
 3. Monoarthritis (hip, knee, ankle)
 4. Fever alone
5. Incomplete^c abdominal attacks

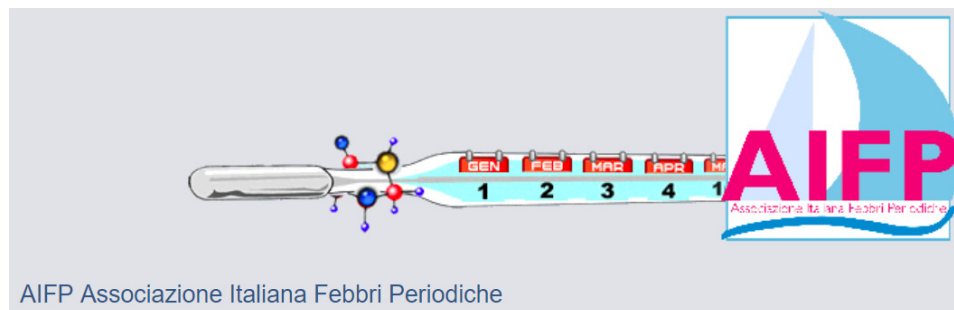
Minor criteria

- Incomplete^c attacks of the:
1. Chest
 2. Joint
 3. Exertional leg pain
 4. Favourable response to colchicine

^aRequirements for diagnosis of FMF: ≥ 1 major or ≥ 2 minor criteria.

^bTypical attacks are defined as *recurrent* (≥ 3 at the same site), *febrile* (38°C or more, rectal) and *short* (lasting 12 hours–3 days) attacks.





2015 Richiesta di inserire tra le indicazioni della colchicina anche la Febbre Mediterranea Familiare (come nel resto del mondo), e la pericardite ricorrente

2016 Aggiornamento del foglietto con le nuove indicazioni, non autorizzato e quindi ritirato.

1. Che cos'è COLCHICINA LIRCA e a cosa serve

COLCHICINA LIRCA contiene il principio attivo colchicina ed appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati antigot-tosi che riducono l'infiammazione dovuta a depositi di acido urico nei tessuti. La colchicina riduce l'infiammazione anche in malattie diverse dalla gotta.

Questo medicinale è indicato:

- per il trattamento di attacchi di gotta (artrite gottosa), un'infiammazione delle articolazioni, causata dall'aumento di acido urico;
- per la prevenzione dell'artrite gottosa ricorrente;
- per il trattamento della pericardite acuta, una infiamma-zione della membrana che avvolge il cuore;
- per la prevenzione della pericardite ricorrente, dopo la sua prima manifestazione
- per il trattamento della febbre Mediterranea familiare, una malattia ereditaria caratterizzata da febbre ricorrente ed infiammazione delle membrane (pericardite, pleurite) e delle articolazioni e da lesioni della pelle.

1. Che cos'è COLCHICINA LIRCA e a cosa serve

COLCHICINA LIRCA contiene il principio attivo colchicina ed appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati antigot-tosi che riducono l'infiammazione dovuta a depositi di acido urico nei tessuti.

Questo medicinale è indicato:

- per il trattamento di attacchi di gotta (artrite gottosa), un'infiammazione delle articolazioni, causata dall'aumento di acido urico;
- per la prevenzione dell'artrite gottosa ricorrente.

Colchicina: utilizzata dal 1950 nella febbre mediterranea familiare

The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1986, by the Massachusetts Medical Society

Volume 314

APRIL 17, 1986

Number 16

COLCHICINE IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF THE AMYLOIDOSIS OF FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

DEBORAH ZEMER, M.D., MORDECHAI PRAS, M.D., EZRA SOHAR, M.D., MICHAELA MODAN, M.Sc.,
SHALTIEL CABILI, M.D., AND JOSEPH GAFNI, M.D.

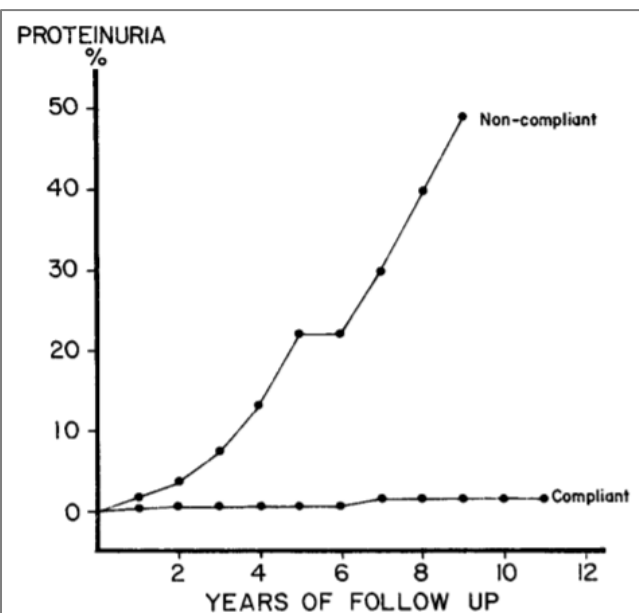


Figure 1. Cumulative Percentage of Proteinuria, According to Years of Follow-up, among Compliant and Noncompliant Patients Who Had No Proteinuria When Colchicine Was Prescribed (as Estimated by Life-Table Analysis).

IN SCIENZA E COSCIENZA:
Prima la prescrivo,
Poi, se ho tempo, mi
chiedo se sia il caso di
fare la documentazione
per l'off label



Uso compassionevole

DM 7/9/2017

Elenco 648/96 AIFA

**Off label o
off diagnosis?**

**Sperimentazione
sponsorizzata**

Studio spontaneo

**Utilizzo farmaci a
carico dell'acquirente**

European Court of Justice:

“off-label prescribing is not prohibited, or even regulated, by EU law” and “There is no provision which prevents doctors from prescribing a medicinal product for therapeutic indications other than those for which a marketing authorisation has been granted.”

