

XXX

CONGRESSO NAZIONALE
SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA
PREVENTIVA E SOCIALE



BAMBINI DI IERI, OGGI E DOMANI...
LA NOSTRA CARE, IL NOSTRO CUORE

TEATRO DI ORTIGIA • 7 - 10 GIUGNO 2018
SIRACUSA

Le novità nella Distrofia Muscolare di Duchenne

Giuseppe Vita, Gianluca Vita
Università di Messina
Centro Clinico Nemo Sud





Approccio multidisciplinare: Età pediatrica ed età adulta

Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management

Katharine Bushby, Richard Finkel, David J Birnkrant, Laura E Case, Paula R Clemens, Linda Cripe, Ajay Kaul, Kathi Kinnett, Craig McDonald, Shree Pandya, James Poysky, Frederic Shapiro, Jean Tomeszko, Carolyn Constantin, for the DMD Care Considerations Working Group*

Lancet Neurol 2010; 9: 77-93

Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care

Katharine Bushby, Richard Finkel, David J Birnkrant, Laura E Case, Paula R Clemens, Linda Cripe, Ajay Kaul, Kathi Kinnett, Craig McDonald, Chyoa Donohue, James Davidson, Frederic Shapiro, Jean Tomeszko, Carolyn Constantin, for the DMD Care Considerations Working Group*

Lancet Neurol 2010; 9: 177-89

Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management

David J Birnkrant, Katharine Bushby, Carla M Bann, Susan D Apkon, Angela Blackwell, David Brumbaugh, Laura E Case, Paula R Clemens, Stasia Hadjiyannakis, Shree Pandya, Natalie Street, Jean Tomeszko, Kathryn R Wagner, Leanne M Ward, David R Weber, for the DMD Care Considerations Working Group*

Lancet Neurol 2018; 17: 251-67

Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management

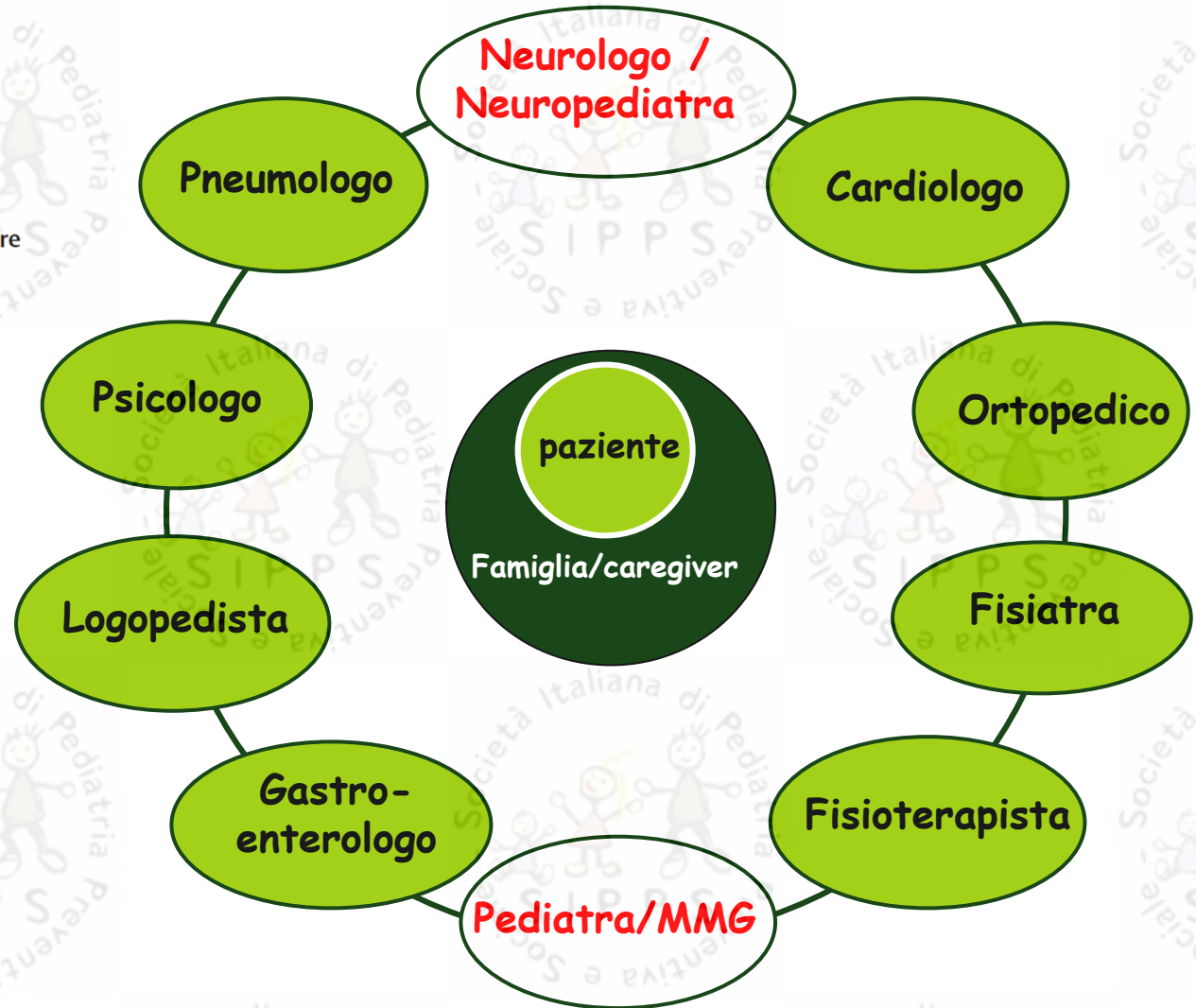
David J Birnkrant, Katharine Bushby, Carla M Bann, Benjamin A Alman, Susan D Apkon, Angela Blackwell, Laura E Case, Linda Cripe, Stasia Hadjiyannakis, Aaron K Olson, Daniel W Sheehan, Julie Bolen, David R Weber, Leanne M Ward, for the DMD Care Considerations Working Group*

Lancet Neurol 2018; 17: 347-61

Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan

David J Birnkrant, Katharine Bushby, Carla M Bann, Susan D Apkon, Angela Blackwell, Mary K Colvin, Linda Cripe, Adrienne RHarron, Annie Kennedy, Kathi Kinnett, James Naprawa, Garey Noritz, James Poysky, Natalie Street, Christina J Trout, David R Weber, Leanne M Ward, for the DMD Care Considerations Working Group*

Lancet Neurology 2018



**U.O.C. Neurologia e Malattie Neuromuscolari
PAD E, Policlinico Universitario di Messina**

**Centro Clinico NEMO SUD
PAD B, Policlinico
Universitario di Messina**

Stadio 1: Alla diagnosi

Stadio 2: Fase della Deambulazione

Stadio 3: Fase tardiva della Deambulazione

Stadio 4: Fase iniziale senza Deambulazione

Stadio 5: Fase tardiva senza Deambulazione

Gestione neuromuscolare

Gestione riabilitativa

Gestione endocrinologica

Gestione gastrointestinale e nutrizionale

Gestione respiratoria

Gestione cardiaca

Gestione salute ossea

Gestione ortopedica

Gestione psicosociale

Gestione della transizione all'età adulta

Birnkrant et al. Lancet Neurol 2018a

Birnkrant et al. Lancet Neurol 2018b

Birnkrant et al. Lancet Neurol 2018c

Corticosteroidi nella DMD

Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy (Review)

Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan AV



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

- Riducono la necrosi ed aumentano la forza muscolare
- Ritardano la perdita della deambulazione di circa 1,8-2 anni
- Rallentano il decorso della malattia (complic. respir.)
- L'esatto meccanismo d'azione è ancora sconosciuto

Effetti collaterali

- Studi a breve termine:
In base alla dose: obesità, irritabilità, aspetto Cushingoide
- Studi a lungo termine:
osteoporosi, rischio di fratture (specialmente vertebrali), cataratta (deflazacort), riduzione statura target

Corticosteroidi nella DMD

- A quale età iniziare la terapia ?
Inizio precoce più efficace, ma con più severi effetti collaterali
- Quale steroide utilizzare ?
Deflazacort induce minori effetti collaterali del prednisone
- Quale dose utilizzare ?
Prednisone 0,3 – 0,75 mg/kg/giorno
Deflazacort 0.9 mg/kg/die; 2 mg/kg/die a giorni alterni
Terapia continua vs terapia pulsata (10 gg / mese)



Introducing FOR-DMD

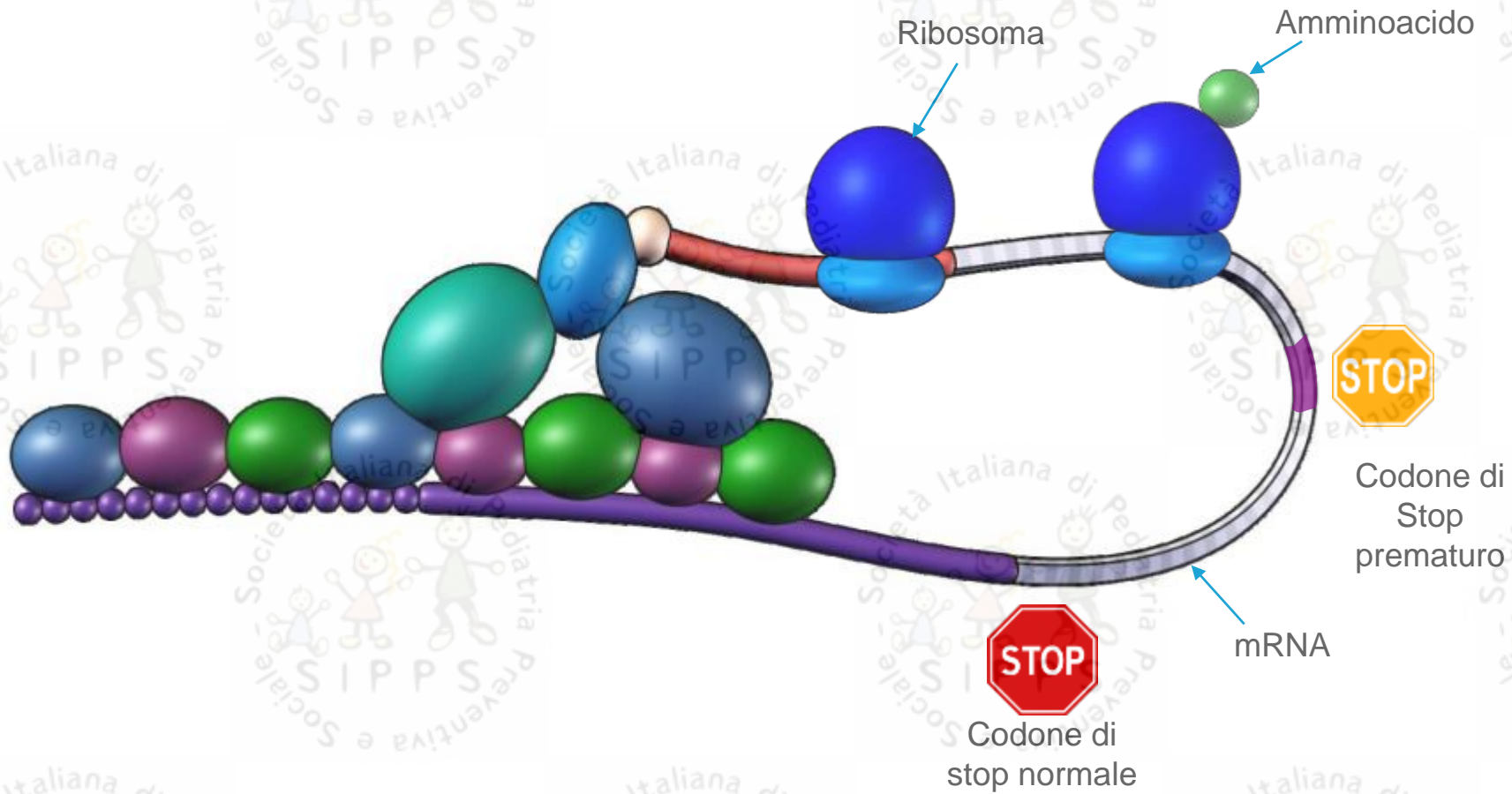
A trial of different corticosteroid regimens in Duchenne muscular dystrophy and a call for patient partners.

For many years a major obstacle to the standardisation of care in Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) has been indecision about what corticosteroid regime is best to use and how to prevent side effects. This is a difficult area to decide as the balance as to what is best for any individual patient needs to take into account not only how much benefit the drugs are giving, but also what the side effects are. No randomised controlled trial has yet been done to compare different regimes head-to-head, and unfortunately the long term results from cohorts of patients in different clinics are often uncontrolled and therefore cannot give definitive data on which regime is "best".

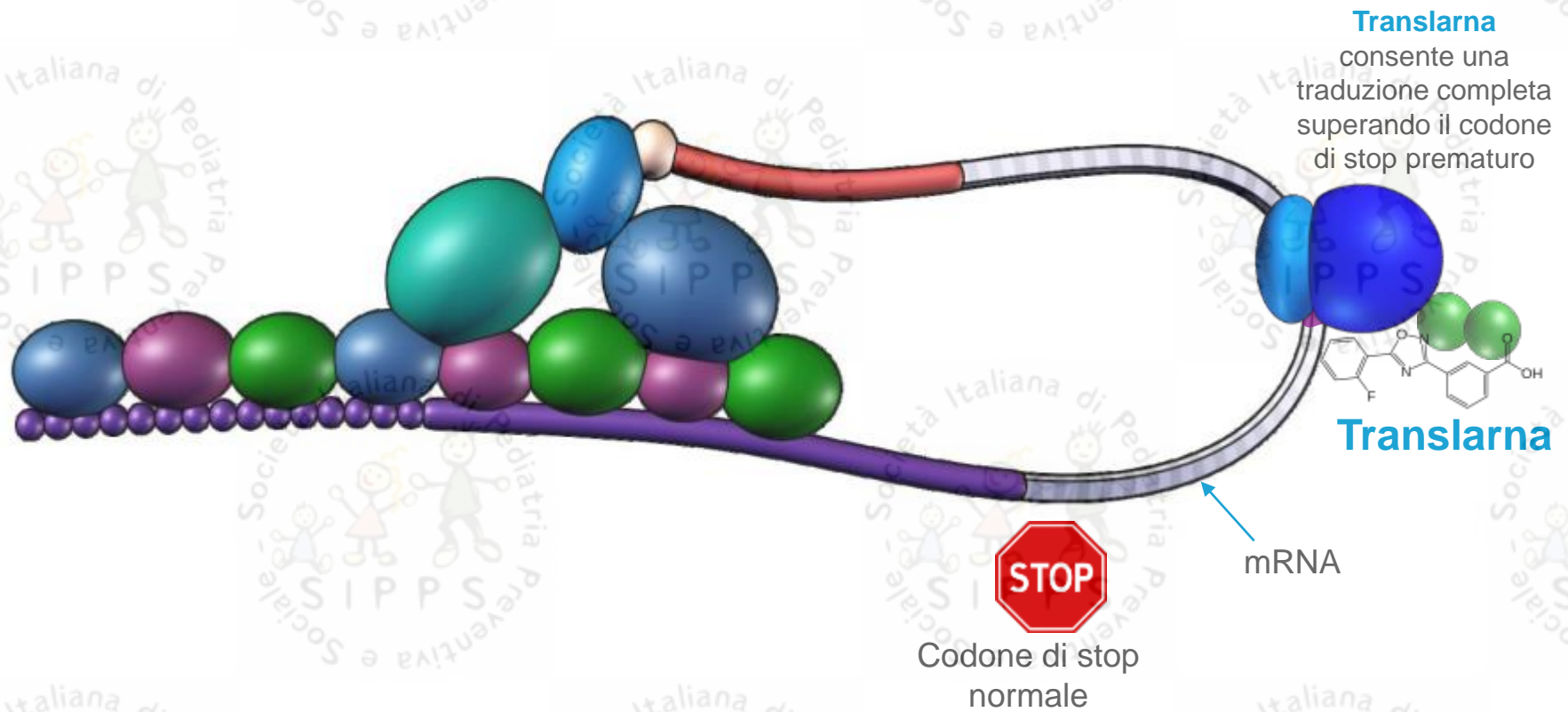
It is over 20 years since steroids were shown to benefit DMD (they prolong the ability to walk as well as increase respiratory function, resulting in much less need for spinal surgery, and also stabilise cardiac function) but there remain clinics around the world that do not use steroids, and amongst those who do there is a bewildering range of different regimes in use. While the recently published care guidelines for DMD and the Cochrane review do suggest that daily steroid regimes have the greatest weight of evidence behind their use, the decision on whether to use daily prednisone or deflazacort, or if an alternative regime might in the long run be better, remains



Translarna si lega al ribosoma e consente il 'read-through' (sequenza di lettura) dei codoni di stop prematuri per produrre distrofina funzionale

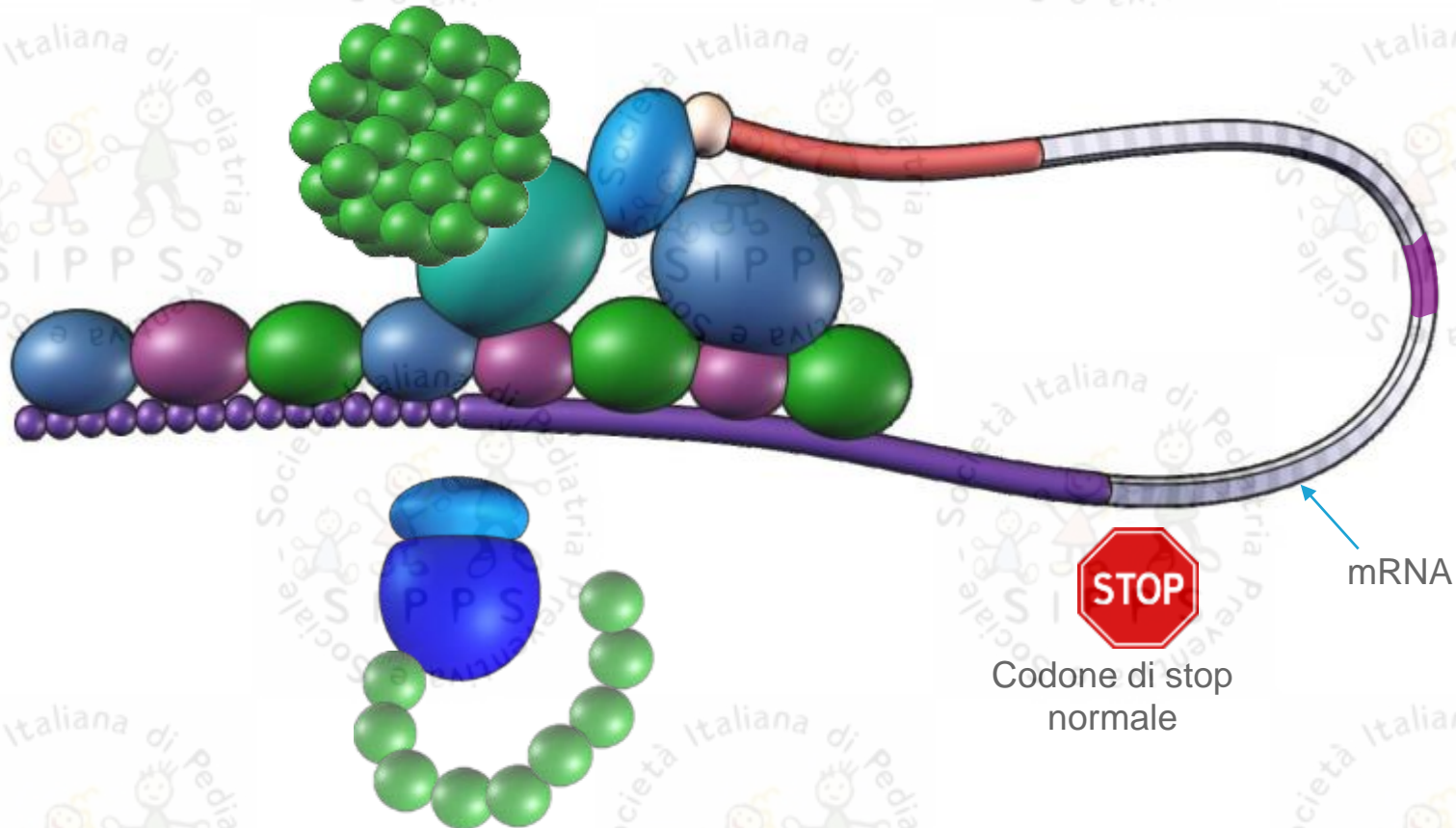


Translarna si lega al ribosoma e consente il 'read-through' (sequenza di lettura) dei codoni di stop prematuri per produrre distrofina funzionale



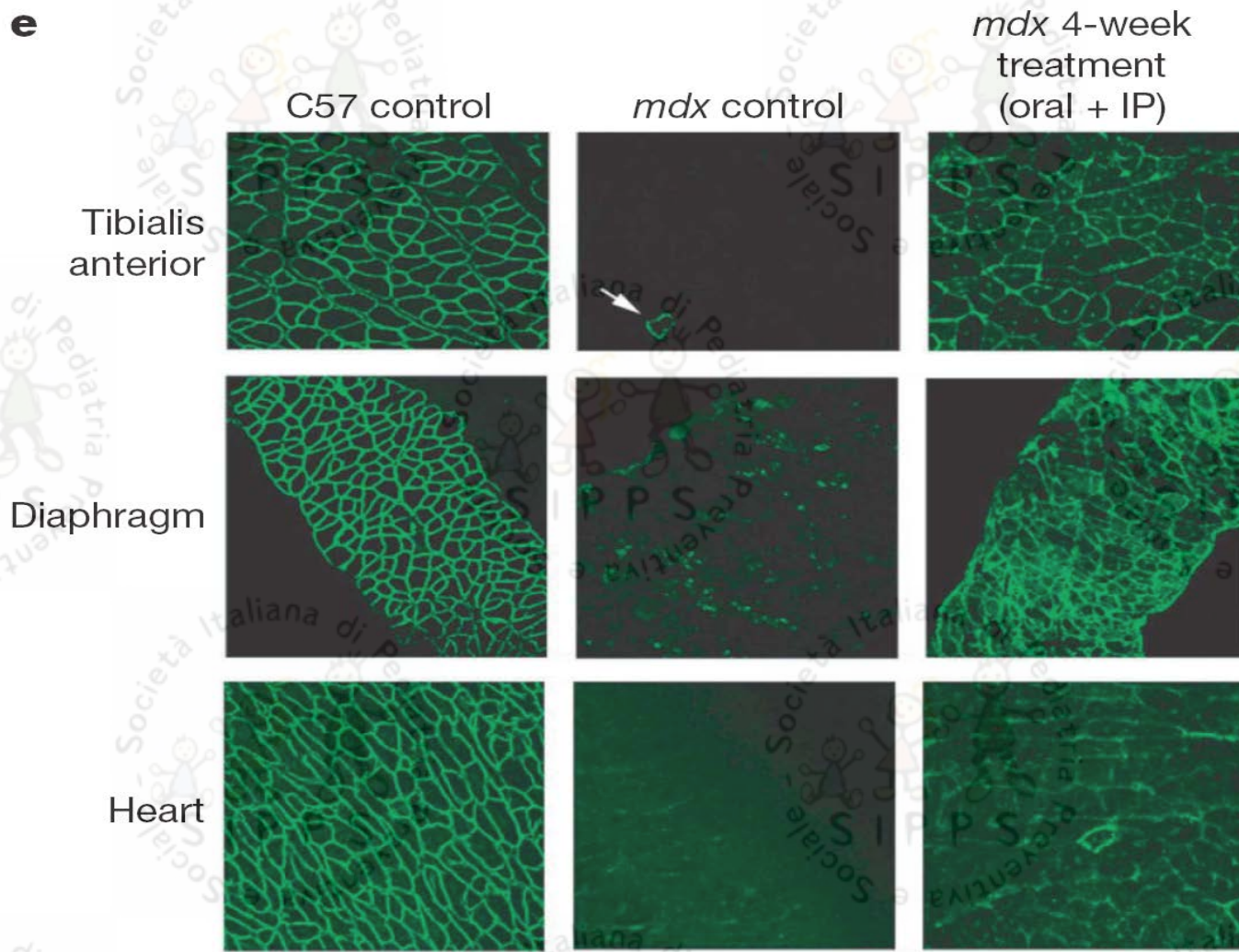
Translarna si lega al ribosoma e consente il 'read-through' (sequenza di lettura) dei codoni di stop prematuri per produrre distrofina funzionale

Proteina completa prodotta mediante traduzione completa del mRNA p.es. distrofina



Preclinical: PTC124 Induces Production of Full-Length Dystrophin in Mice treated for 2-8 weeks

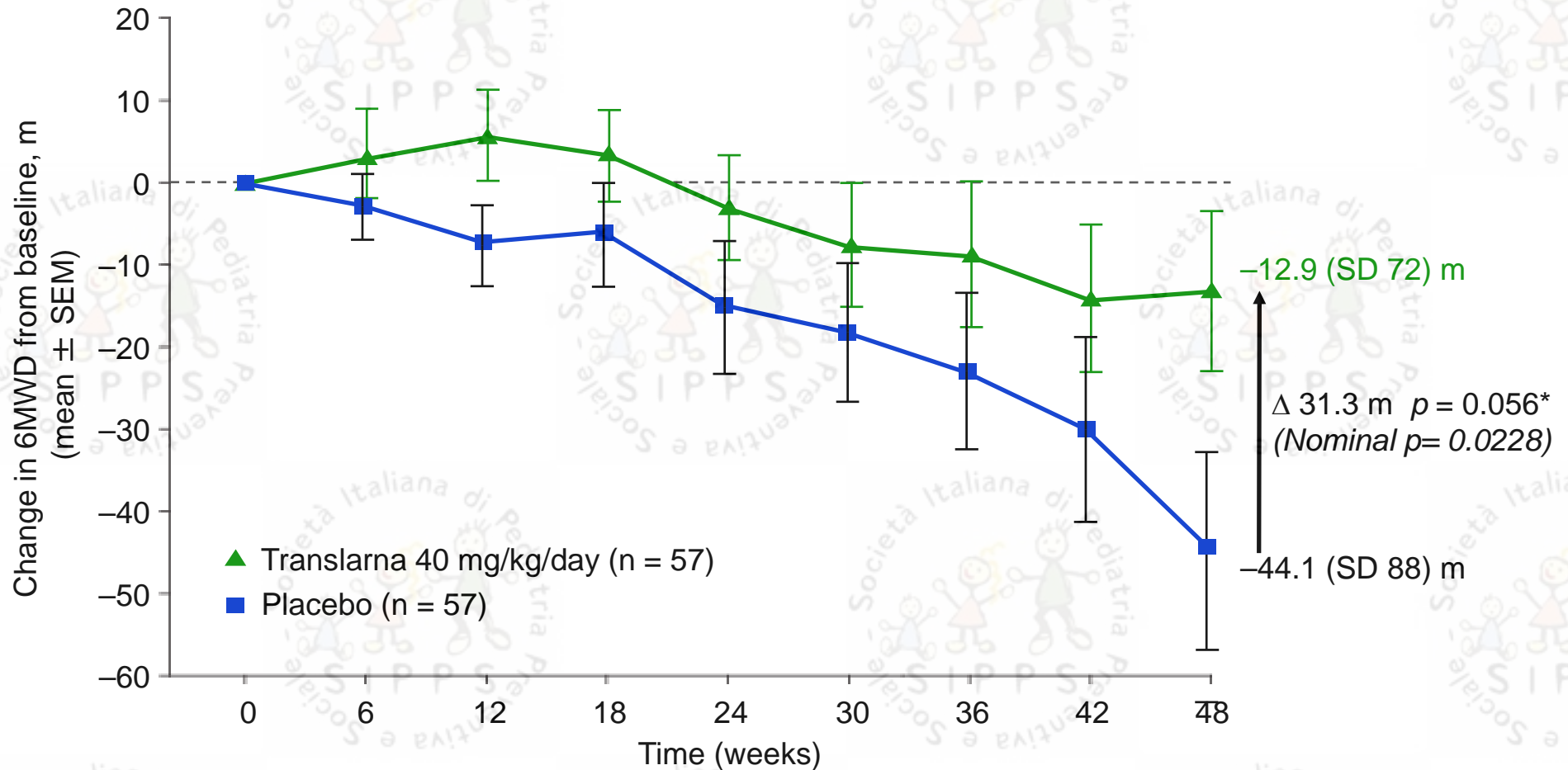
e



Oral ingestion in water+ 3 daily IP injections to achieve plasma concentrations $\geq 10\mu\text{g/ml}$

Welch E.M. et al., 2007

Patients receiving Translarna 40 mg/kg/day showed a smaller decline in walking ability (6MWD) over 48 weeks than those given placebo

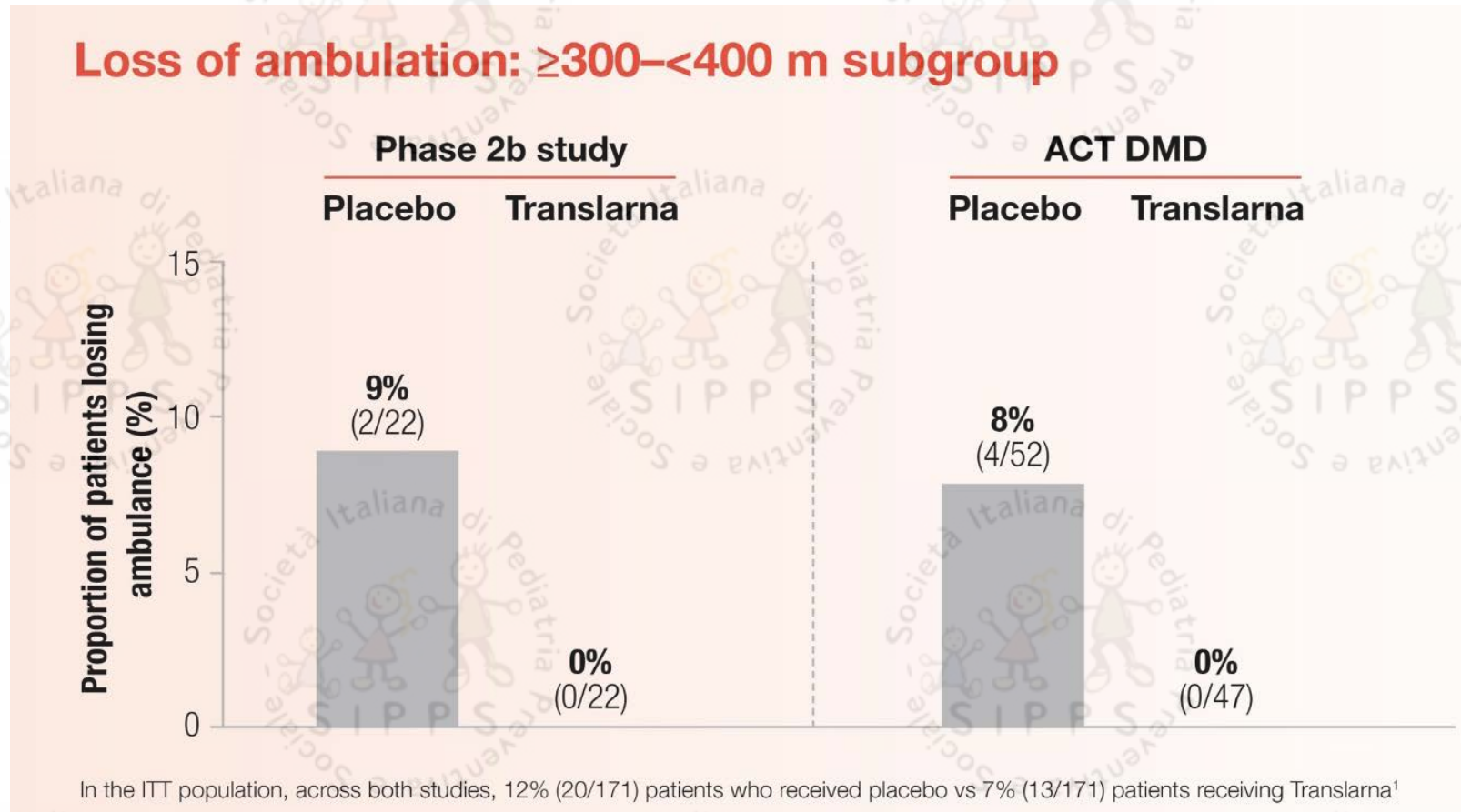


6MWD, 6-minute walk distance

*p value from analysis of all data across 3 treatment arms (80 mg/kg/day not different from placebo); nominal p value for 2 arm study (Translarna 40 mg/kg/day vs. placebo = 0.0228)

Barth J *et al.* ePoster 1807, European Paediatric Neurology Society Congress, September 2013

Nella sottopopolazione pre-specificata con 6MWT tra 300-400m nessun paziente trattato con ataluren ha perso la capacita' di deambulare



McDonald CM, et al. *Lancet*. 2017;390:1489–1498.

Translarna 40mg/kg is the first approved therapy for the treatment of ambulatory patients with DMD



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Text size: [A](#) [A](#) [A](#) Site-wide search [GO](#)

Search document library 
Follow us: [Twitter](#) [RSS](#)

[Home](#) [Find medicine](#) [Human regulatory](#) [Veterinary regulatory](#) [Committees](#) [News & events](#) [Partners & networks](#) [About us](#)

Home ▶ Find medicine ▶ Human medicines

Translarna

ataluren

[Email](#) [Print](#) [Help](#) [Share](#)

[About](#) [Authorisation details](#) [Product information](#) [Assessment history](#)

[◀ Previous tab](#) [Next tab ▶](#)

Product details

Name	Translarna
Agency product number	EMA/H/C/002720
Active substance	ataluren
International non-proprietary name (INN) or common name	ataluren
Therapeutic area	Muscular Dystrophy, Duchenne
Anatomical therapeutic chemical (ATC) code	

AUTHORISED
This medicine is approved for use in the European Union

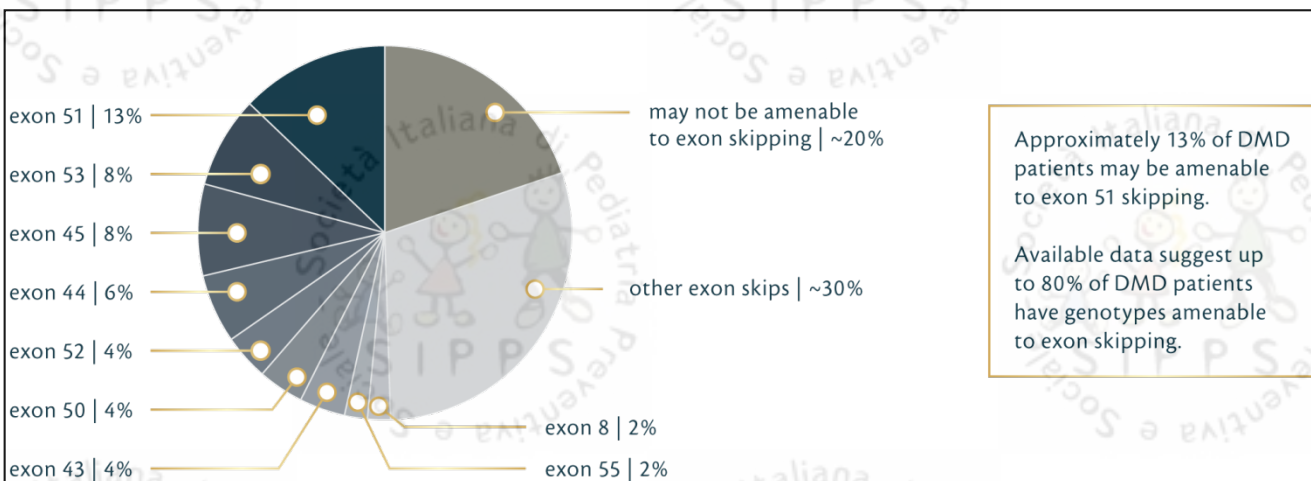
[Translarna RSS feed](#)

News

- ▶ European Medicines Agency recommends 39 medicines for human use for marketing authorisation in first half of 2014 (10/07/2014)
- ▶ Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 19-22 May 2014 (23/05/2014)
- ▶ European Medicines Agency recommends first-in-class medicine for treatment of

PROGRAM	DISCOVERY	PRECLINICAL	PHASE I	PHASE II	PHASE III	COMMERCIAL*
---------	-----------	-------------	---------	----------	-----------	-------------

EXON SKIPPING

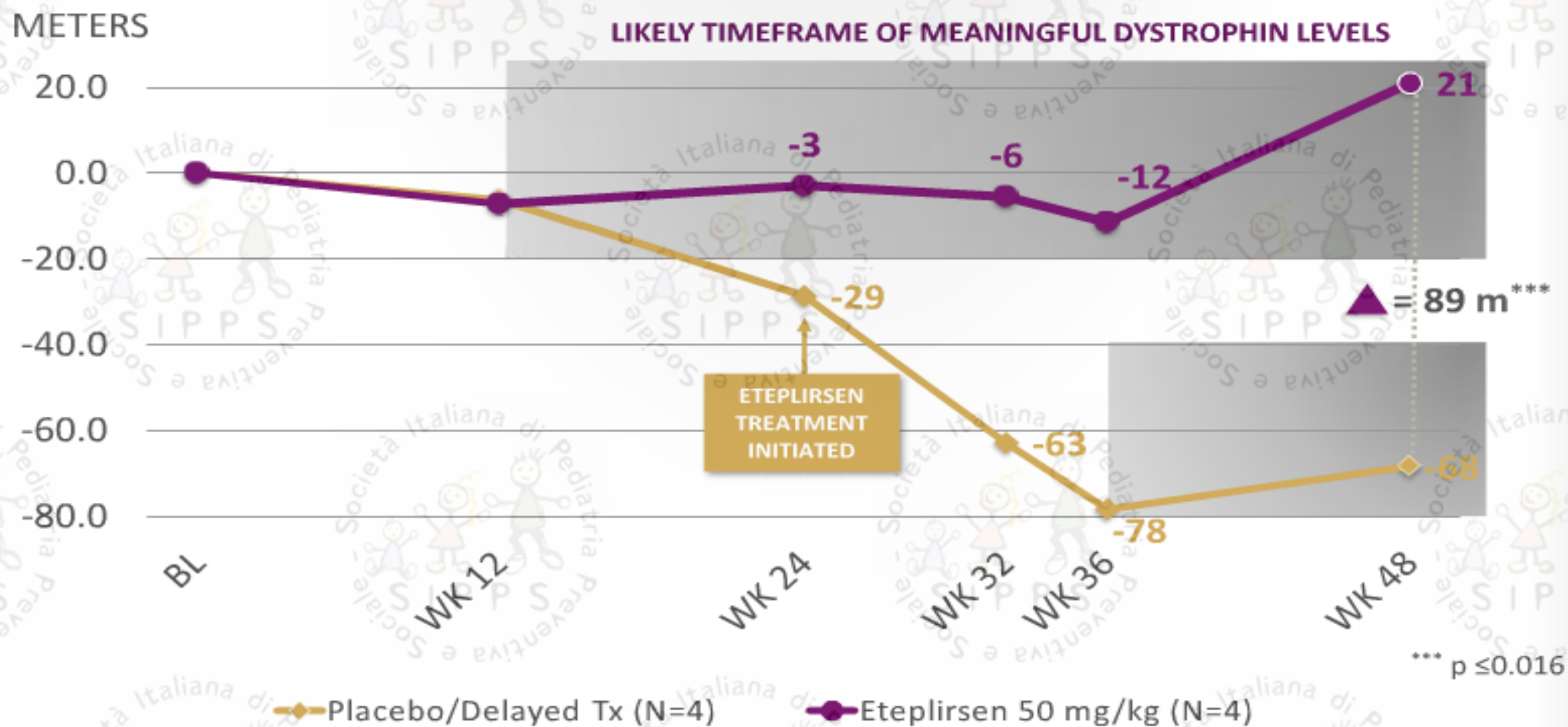


Approximately 13% of DMD patients may be amenable to exon 51 skipping.

Available data suggest up to 80% of DMD patients have genotypes amenable to exon skipping.



6MWT CHANGE FROM BASELINE TO WEEK 48: INTENT-TO-TREAT POPULATION: ETEPLIRSEN 50MG/KG VS PLACEBO



Note: Statistical analysis based on Intent-To-Treat Population using ANCOVA test

Exondys 51 Approval History

- FDA approved: Yes (First approved September 19th, 2016)
- Brand name: Exondys 51
- Generic name: eteplirsen
- Dosage form: Injection
- Company: Sarepta Therapeutics
- Treatment for: Duchenne Muscular Dystrophy

Sarepta's Eteplirsen Receives EMA Validation for Authorization Application

DECEMBER 20, 2016

Andrew Black

Some news out of Europe for the Duchenne community as the European Medicines Agency (EMA) validated the Marketing Authorization application (MMA) for Eteplirsen. Another step closer to having a Duchenne muscular dystrophy (DMD) treatment in Europe.

Publicato il giorno: ven, 21 Lug 2017

Area Scienza

Sarepta Therapeutics E Clinigen Lanciano Un Managed Access Program Per Trattare I Pazienti Con Distrofia Muscolare Di Duchenne Trattabili Con Lo Skipping Dell'esone 51
















The image displays two boxes of Exondys 51 (eteplirsen) Injection and a glass vial. The left box is for the 500 mg/10 mL (50 mg/mL) strength, with NDC 60923-284-10. The right box is for the 100 mg/2 mL (50 mg/mL) strength, with NDC 60923-363-02. Both boxes include prescribing information, storage instructions (refrigerate at 2°C-8°C), and the Sarepta Therapeutics logo. The vial in the center is labeled 'EXONDYS 51 (eteplirsen) Injection 500 mg/10 mL (50 mg/mL)'.



CLINICAL STUDY PROTOCOL

DRUG:	SRP-4045 Injection and SRP-4053 Injection
STUDY NUMBER:	4045-301
STUDY TITLE:	A Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study With an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of SRP-4045 and SRP-4053 in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy
IND NUMBER:	118,086 (SRP-4045) 119,982 (SRP-4053)
EUDRACT NUMBER:	2015-002069-52

		Pre-clinica	Fase 1	Fase 2	Fase 3
	Idebenone (SIDEROS)	Arruolamento iniziato			
	Givinostat	Appena avviato			
	BMS-986089	Arruolamento iniziato (fase II / III)			
	Domagrozumab	Arruolamento completato			
	Ezutromid	Arruolamento completato			
	Pamrevlumab (antiCTGF)	Arruolamento in corso in USA			
	Edasalonexent	In corso in USA			
	Vamorolone (steroidi)	In corso (fase IIa)			
	Cellule staminali cardiache	Arruolamento completato (fase I / II)			
	HT-100(dosaggi minore)	Inizio entro fine 2017 (fase I / II)			
	MA-0211	In corso (volontari sani)			
	WVE-210201 (exon 51 skip)	Appena avviato			
	AAV-micro-dystrophin	Hakim et al 2017			

Maggio 2018

Distrofia di Duchenne: terapie, sperimentazioni e qualità della vita

Duchenne, utilizzata per la prima volta su un bimbo la terapia genica con mini-distrofina sperimentale

Autore: Redazione , 16 Aprile 2018

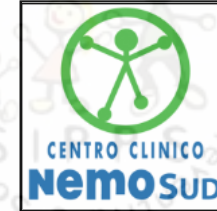
New York - Pfizer Inc. ha avviato uno studio clinico di fase 1b con il suo prodotto sperimentale per la **terapia genica con mini-distrofina**, PF-06939926, nei ragazzi affetti da **distrofia muscolare di Duchenne (DMD)**. Il primo bambino ha ricevuto un'infusione del gene mini-distrofina il 22 marzo, somministrato sotto la supervisione dello sperimentatore principale, Edward Smith, MD, Professore Associato di Pediatria e Neurologia presso il Duke University Medical Center. Si prevede che lo screening e l'arruolamento dei pazienti venga esteso fino a quattro siti di ricerca clinica negli Stati Uniti. I primi dati di questo studio sono attesi nella prima metà del 2019, dopo che tutti i pazienti saranno stati valutati per un anno intero post-trattamento.

"A nome della comunità di persone e famiglie che vivono con la distrofia muscolare di Duchenne, salutiamo con favore l'importante passo che Pfizer ha intrapreso per promuovere un'opzione di **trattamento potenzialmente in grado di impattare sulla vita dei ragazzi colpiti da questa terribile malattia**", ha detto Debra Miller, CEO e fondatrice di Cure Duchenne . "L'impulso che stiamo vedendo nel campo della terapia genica evidenzia le opportunità di progresso offerte dalla scienza. Oggi ci sono opzioni di trattamento molto limitate per i nostri ragazzi. Attraverso la collaborazione e il dialogo continuo con aziende come Pfizer, speriamo di riuscire a trovare terapie che possano cambiare radicalmente l'esito per le persone con DMD ".

Lo studio multicentrico, in aperto, non randomizzato, con dose ascendente di una singola infusione endovenosa di PF-06939926 **arruolerà circa 12 ragazzi di età compresa tra 5 e 12 anni** con DMD. Oltre a valutare la sicurezza e la tollerabilità, lo studio misurerà l'espressione e la distribuzione della distrofina, oltre a valutare la forza, la qualità e la funzione muscolare. Come parte del processo di screening, i potenziali candidati al trattamento saranno valutati per confermare la negatività per gli anticorpi contro il capsido del virus adeno-associato sierotipo 9 (AAV9) e per la risposta (immunitaria) dei linfociti T alla distrofina.



Centro Clinico NEMO SUD
 Davide Milone
 Claudia Stancanelli
 Maria Sframeli
 Irene Aricò
 Gianluca Vita
 Massimo Russo
 Claudia Profazio
 Stefania La Foresta
 Cristina Faraone
 Ketty Donato
 Chiara Consulo
 Vincenzo Di Bella
 Alessandra Neri



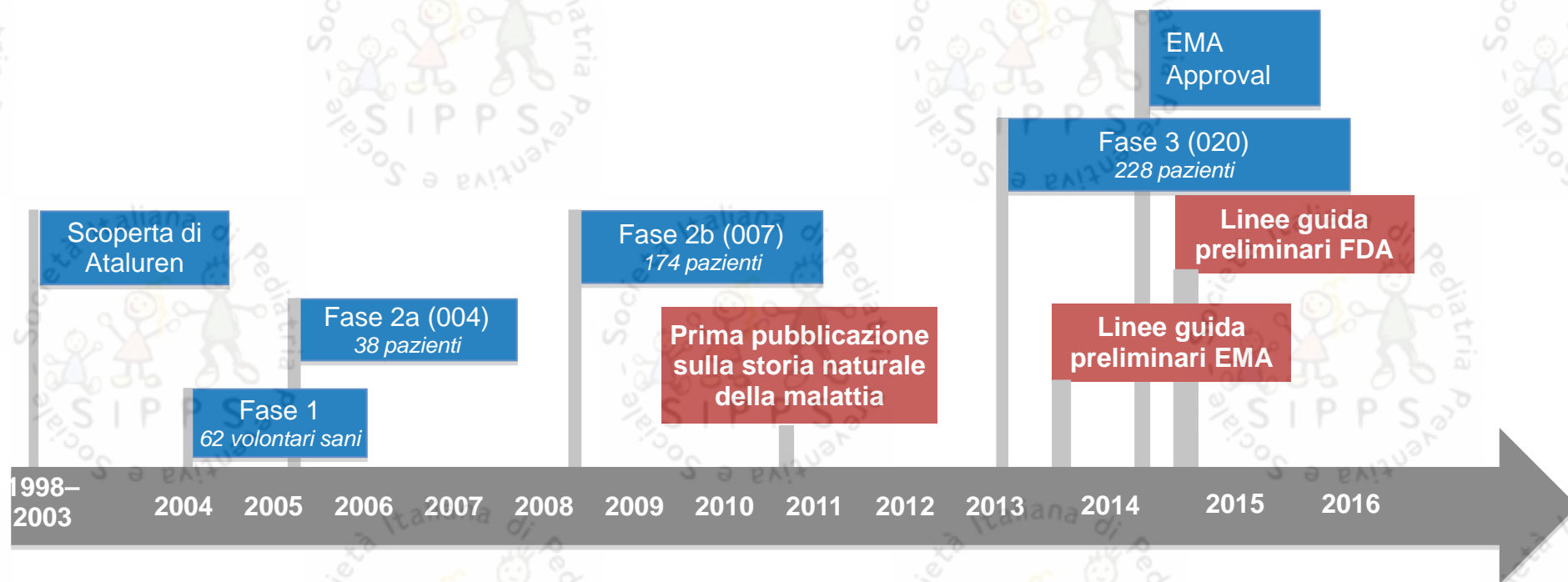
E-mail: gianlucavita81@gmail.com infonemosud@centrocliconemo.it
Centro prenotazioni Centro Clinico Nemo Sud Tel. 0902217191 0902217065

UOC Neurologia e Malattie Neuromuscolari

Costanza Barcellona
 Luca Gentile
 Maria Grazia Distefano
 Alba Migliorato
 M'Hammed Aguenouz
 Sonia Messina
 Olimpia Musumeci
 Anna Mazzeo
 Carmelo Rodolico
 Antonio Toscano



18 anni di studi clinici con Ataluren hanno contribuito all'avanzamento della conoscenza della storia naturale della DMD



- Ataluren è un **farmaco specifico per la causa della malattia** poiché consente il *readthrough* dei codoni nonsense nel mRNA, rendendo possibile la sintesi della proteina della distrofina completa.
- Ataluren rappresenta la **prima terapia farmacologica approvata** specificamente nella Distrofia Muscolare di Duchenne con mutazione nonsense
- Oltre 900 soggetti sono stati esposti/trattati con TRANSLARNA ed il farmaco è risultato in generale ben tollerato.