



Associazione Gli Amici di Emanuele
Fondo DMD - ONLUS C.F. 93550270156



Centro Dino Ferrari per la diagnosi e la terapia delle malattie neuromuscolari e neurodegenerative,
Fondazione Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano, Via Francesco Sforza
35, Milano

Per tutto l'anno 2018, grazie al contributo triennale da parte **dell'Associazione Gli amici di Emanuele - Fondo DMD - Onlus** è proseguito il contratto triennale per la Dott. Alessandra Govoni, medico neurologo a tempo pieni, che ha garantito di dare continuità e sviluppo alla nostra attività di sperimentazione clinica nelle malattie neuromuscolari

Questa attività si è articolata principalmente in tre malattie: la Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD), la Distrofia Muscolare di Becker (BMD) e le Atrofie Muscolari Spinali (SMA Tipo I, II e III).

Sperimentazioni cliniche nelle patologie neuromuscolari in corso.

1. DSC/14/2357/48 "Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Givinstat in Ambulant Patients With Duchenne Muscular Dystrophy"
2. PTC124-GD-025o-DMD "Long-Term Observational Study of Translarna Safety and Effectiveness in Usual Care"
3. DSC/14/2357/51 "Open label, long-term safety, tolerability, and efficacy study of GIVINOSTAT in all DMD patients who have been previously treated in one of the GIVINOSTAT studies" Protocollo
4. DSC/15/2357/53 "A randomised, double blind, placebo controlled study to evaluate the micro-macroscopic effects on muscles, the safety and tolerability, and the efficacy of givinstat in patients with Becker Muscular Dystrophy"
5. BP39056 "A Two Part Seamless, Open-label, Multicenter Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7034067 in Infants With Type 1 Spinal Muscular Atrophy" Protocollo
6. BP39055 "A Two-Part Seamless, Multi-Center Randomized, Placebo-Controlled, Double-blind Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7034067 in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy Patients"
7. "Studio di coorte retrospettivo sulla storia naturale dell'Atrofia Muscolare Spinale di tipo 1 utilizzando i dati delle cartelle cliniche" / Numero di Protocollo: BP39859 – ANCHOVY"
8. AVXS-101 Terapia genica con vettore virale scAAV9.CB.SMN in pazienti affetti da Atrofia Muscolare Spinale tipo 1.



Associazione Gli Amici di Emanuele - Fondo DMD - ONLUS
Sede Legale c/o Studio Muliari Commercialisti Associati viale Rimembranze 21/7 – 20020 Lainate (MI)
Sede Operativa Via Caldara, 21 – 20020 Lainate (MI)
www.fondodmd.it info@fondodmd.it +39 333 68 38 999
IBAN IT52 Y034 4020 5000 0000 0711 100



Associazione Gli Amici di Emanuele
Fondo DMD - ONLUS C.F. 93550270156



Associazione Accreditata presso

Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



Distrofia Muscolare di Duchenne

Per quanto riguarda la distrofia muscolare di Duchenne sono proseguite le sperimentazioni con il farmaco **Translarna**, farmaco in grado di promuovere il reading through di stop codon patologici. Presso la nostra U.O. hanno partecipato alla sperimentazione 11 pazienti, seguiti nell'ambito di sperimentazioni internazionali con valutazioni periodiche ormai da più di quattro anni. I risultati di questi studi, pubblicati e presentati a congressi internazionali hanno consentito di dimostrare che questa molecola è in grado di rallentare la progressione della patologia. Questo ha portato alla autorizzazione alla messa in commercio del farmaco da parte di AIFA per pazienti affetti da DMD portatori da mutazioni nonsense e deambulantanti. E' questo un passo molto importante in quanto Translarna rappresenta il primo farmaco approvato per la Distrofia Muscolare di Duchenne. Il nostro gruppo di ricerca è attualmente coinvolto in uno studio osservazionale durante il quale verranno raccolti dati dei pazienti precedentemente trattati nelle sperimentazioni al fine di valutare anche l'efficacia a lungo termine del farmaco.

Sempre in pazienti affetti da Distrofia Muscolare di Duchenne è proseguito lo studio di fase II con farmaco **Givinostat**, molecola che agisce come inibitore dell'istone deacetilasi. Questo studio aveva l'obiettivo di dimostrare la sicurezza del farmaco e i suoi effetti sulla biopsia muscolare ed ha evidenziato dopo un anno di terapia, nei 19 bambini sottoposti al trattamento, un miglioramento a livello del tessuto bioptico, in particolare un aumento del calibro delle fibre e della rigenerazione del tessuto. Questi risultati incoraggianti hanno portato al disegno di uno studio internazionale in doppio cieco di fase III, iniziato da settembre, che prevede l'arruolamento di 200 pazienti a livello internazionale al fine di dimostrare l'efficacia del farmaco anche dal punto di vista funzionale e confermare la sua sicurezza, a cui partecipiamo.

Distrofia Muscolare di Becker

Sulla scorta dei risultati promettenti derivati dal trattamento di soggetti affetti da DMD con farmaco Givinostat, abbiamo avviato un progetto finanziato dalla regione Lombardia presentando un progetto che prevede il trattamento con farmaco Givinostat di pazienti affetti da Distrofia Muscolare di Becker, forma di distrofinopatia più lieve della DMD.

Si tratta di uno studio di fase due in doppio cieco contro placebo che prevede la partecipazione di un gruppo di 50 pazienti affetti da BMD deambulantanti. I pazienti verranno trattati con il farmaco sperimentale per 12 mesi



Associazione Gli Amici di Emanuele - Fondo DMD - ONLUS
Sede Legale c/o Studio Muliari Commercialisti Associati viale Rimembranze 21/7 – 20020 Lainate (MI)
Sede Operativa Via Caldara, 21 – 20020 Lainate (MI)
www.fondodmd.it info@fondodmd.it +39 333 68 38 999
IBAN IT52 Y034 4020 5000 0000 0711 100



Associazione Gli Amici di Emanuele
Fondo DMD - ONLUS C.F. 93550270156



Associazione Accreditata presso

Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



L'obiettivo principale di questo studio è verificare se vi sia un miglioramento nella struttura del muscolo, mentre obiettivi secondari saranno la valutazione di eventuali effetti sulle abilità motorie e sul quadro di risonanza muscolare. I pazienti verranno sottoposti a valutazioni funzionali periodiche. Lo studio prevede inoltre all'inizio e alla fine del trattamento l'esecuzione di una biopsia e risonanza muscolare al fine di valutare gli effetti istologici e macroscopici.

Lo studio vuole dimostrare se anche in quest'altra forma di distrofia, il Givinostat, sia in grado di rallentare l'evoluzione della patologia. E' uno studio innovativo perché al momento attuale sono poche o inesistenti le sperimentazioni cliniche su forme di distrofie come la Distrofia Muscolare di Becker e se efficace potrebbe essere applicato anche ad altre forme di distrofia muscolare. Ad oggi sono stati reclutati e seguiti 25 pazienti. Si tratta di uno dei più ampi studi monocentrici mai condotti in questa malattia. La Dott. Govoni è study coordinator.

Atrofia Muscolare Spinale

Sperimentazioni cliniche per il trattamento dell'atrofia muscolare spinale.

In seguito alla recente approvazione durante il 2017 dell'Agenzia Europea per i Medicinali e dell'AIFA all'utilizzo del farmaco oligonucleotide antisense Spinraza per il trattamento di pazienti affetti da SMA, il nostro centro è stato selezionato fra quelli dedicati in Lombardia alla somministrazione del farmaco.

Si tratta di una somministrazione intratecale, tramite rachicentesi periodiche di Spinraza, oligonucleotide antisense, che coinvolge attualmente 7 pazienti

Il nostro centro è risultato idoneo per la partecipazione alla sperimentazione clinica con la molecola RO7034067 impiegata negli studi Sunfish e Firefish e allo studio clinico di fase 3 con terapia genica per pazienti con SMA I: sono attualmente seguiti con risultati significativi 2 bambini dell'età di 7 e 8 mesi affetti da SMA 1 e 6 pazienti affetti da SMA 3.

Particolare rilevanza è l'approvazione da parte del Ministero della Salute del nostro Ente, come luogo in cui poter sperimentare la terapia genica nel contesto della terapia endovenosa per SMA tipo I. Questa autorizzazione è stata resa possibile da un lavoro di un team multidisciplinare diretto dalla Prof. Corti e coordinato dalla Dott. Govoni, aprendo la strada all'utilizzo della gene therapy in altre forme, inclusa la DMD. Il trial ha preso inizio il 5 novembre 2018.

Il raggiungimento di questi traguardi dopo tanti anni di sperimentazione rappresenta un importante incoraggiamento per i pazienti e le famiglie e un invito a perseverare per la comunità medica e scientifica.



Associazione Gli Amici di Emanuele - Fondo DMD - ONLUS
Sede Legale c/o Studio Muliari Commercialisti Associati viale Rimembranze 21/7 – 20020 Lainate (MI)
Sede Operativa Via Caldara, 21 – 20020 Lainate (MI)
www.fondodmd.it info@fondodmd.it +39 333 68 38 999
IBAN IT52 Y034 4020 5000 0000 0711 100



Associazione Gli Amici di Emanuele
Fondo DMD - ONLUS C.F. 93550270156



Associazione Accreditata presso

Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



Infine la Dott. Govoni risulta coinvolta nella partecipazione a congressi per la condivisione con gli altri centri responsabili a livello nazionale ed internazionale delle strategie terapeutiche ed organizzative per la somministrazione e gestione delle terapie emergenti. In questo contesto, ha svolto una presentazione orale all'ultimo meeting dell'Academy of Neurology, a Los Angeles, sul tema inibitori delle istone deacetilasi nella terapia della DMD.

I progressi della ricerca nella DMD al Policlinico di Milano

Sono ormai anni che al Policlinico di Milano l'UO di Neurologia è protagonista di un costante impegno nella ricerca per la distrofia muscolare di Duchenne. Tramite la stretta collaborazione con pediatri, specialisti del settore e la Nostra Famiglia di Bosisio Parini, abbiamo raccolto i dati di un'ampia casistica di ragazzi che regolarmente vengono visitati e seguiti nel corso degli anni, permettendoci di conoscere in modo sempre più approfondito le sfaccettature di questa malattia. E'ormai noto di quanto sia fondamentale l'approccio multidisciplinare per garantire una corretta cura dei ragazzi con DMD. Gli studi di popolazione associati alla ricerca di base permettono di amplificare sempre più le conoscenze circa i meccanismi implicati nella patogenesi della malattia, che oltre alla mutazione del gene della distrofina vede coinvolti fattori che agiscono sui meccanismi di rigenerazione e degenerazione delle cellule muscolari. Le molecole terapeutiche in auge e in sperimentazione presentano quindi target d'azione differenti. Durante il trascorrere degli anni e al passo con le scoperte scientifiche abbiamo preso parte a diverse sperimentazioni cliniche. Ricordiamo il trial clinico con Ataluren (molecola che agisce a livello dei ribosomi e consente di "ignorare" le mutazioni che danno un segnale di STOP della trascrizione del gene) che ha permesso di dimostrare che l'assunzione quotidiana di questo farmaco è in grado di rallentare il decorso della malattia. In seguito ai risultati positivi raggiunto il farmaco è stato riconosciuto dalle agenzie del farmaco e viene regolarmente prescritto ai ragazzi con le suddette mutazioni. Continuiamo a seguire presso il nostro ambulatorio 8 ragazzi che hanno iniziato ad assumere il farmaco in forma sperimentale durante la prima infanzia (McDonald CM Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017). Attualmente in corso sono le sperimentazioni cliniche con la molecola Givinstat, un inibitore dell'isotone deacetilasi che agisce sulle cellule del muscolo favorendo la replicazione delle miocellule e contrastando i fenomeni infiammatori e di fibrosi che conducono alla sostituzione fibro-adiposa del muscolo. Vi è uno studio in aperto, nel quale sono arruolati i ragazzi che avevano già partecipato precedentemente ad uno studio clinico con assunzione di Givinstat (DSC/14/2357/51) e uno studio multicentrico di fase III in doppio cieco ancora disponibile per il reclutamento di pazienti (DSC/14/2357/48). Gli studi eseguiti sui primi pazienti trattati avevano dimostrato importanti potenzialità di questo farmaco nel modificare l'aspetto istologico del muscolo che presentava una minor quota di sostituzione fibro-adiposa (Bettica P et al, Histological effects of givinstat in boys with Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 2016). Al momento attuale stiamo raccogliendo i dati dei pazienti che assumo il farmaco per valutare sul lungo periodo se le modifiche istologiche riscontrate



Associazione Gli Amici di Emanuele - Fondo DMD - ONLUS
Sede Legale c/o Studio Muliari Commercialisti Associati viale Rimembranze 21/7 – 20020 Lainate (MI)
Sede Operativa Via Caldara, 21 – 20020 Lainate (MI)
www.fondodmd.it info@fondodmd.it +39 333 68 38 999
IBAN IT52 Y034 4020 5000 0000 0711 100



Associazione Gli Amici di Emanuele
Fondo DMD - ONLUS C.F. 93550270156



Associazione Accreditata presso

Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



a livello del muscolo si traducono in un miglioramento della forza muscolare e nel rallentamento del decorso della malattia.

Incoraggiati dai positivi risultati ottenuti dalle sperimentazioni in pazienti con DMD abbiamo scritto in collaborazione con Italfarmaco un progetto che ha ottenuto il finanziamento da parte della Regione Lombardia per la realizzazione della sperimentazione in doppio cieco per la somministrazione di Givinsostat in pazienti affetti da Distrofia Muscolare di Becker e che è attualmente in corso.

L'avvento della terapia genica nelle malattie neuromuscolari

Fra le più importanti e recenti innovazioni terapeutiche vi è l'impiego della terapia genica, che consiste nell'utilizzo di vettori virali per trasportare il gene sano all'interno delle cellule dei pazienti che soffrono di una determinata malattia genica. Il gene della distrofina è il gene più lungo del genoma umano e a causa delle sue dimensioni non può essere veicolato dai vettori virali conosciuti ed utilizzati. Gli scienziati sono riusciti ad individuare le sequenze chiave del gene al fine di produrre la proteina funzionante e hanno creato una versione del gene di dimensioni inferiori chiamata micro-distrofina che presenta la grandezza adeguata per essere introdotta nel vettore virale. È stata quindi progettata una sperimentazione clinica all'ospedale Nationwide Children Hospital di Columbus in Ohio (USA) per ragazzi affetti da DMD di età compresa fra 4 e 7 anni che verranno trattati con una singola dose di vettore virale per via endovenosa (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03375164>).

Nell'ambito delle malattie neuromuscolari quest'anno partecipiamo alla sperimentazione clinica che vede l'impiego della terapia genica per la cura dell'Atrofia Muscolare Spinale di tipo I. Questo passo rappresenta l'inizio di un'era innovativa e l'apertura anche del nostro ospedale all'utilizzo di terapie rivoluzionarie che si stanno facendo strada per il trattamento delle malattie neuromuscolari e che mirano alla cura direttamente a livello genico. L'impiego della terapia genica c/o la Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano ne fa un centro di riferimento per la somministrazione anche per altre malattie neuromuscolari e qualora si renderà efficace e disponibile, anche per la Distrofia Muscolare di Duchenne.

Comitato Scientifico

Associazione Gli Amici di Emanuele
Fondo DMD - Onlus



Associazione Gli Amici di Emanuele - Fondo DMD - ONLUS
Sede Legale c/o Studio Mulari Commercialisti Associati viale Rimembranze 21/7 – 20020 Lainate (MI)
Sede Operativa Via Caldara, 21 – 20020 Lainate (MI)
www.fondodmd.it info@fondodmd.it +39 333 68 38 999
IBAN IT52 Y034 4020 5000 0000 0711 100