

**Tvrtka Medis distributer givinostata - lijeka za DMD čije se  
odobrenje u EU uskoro očekuje kod DMD odobrena u  
Ujedinjenom Kraljevstvu**



## MEDIS

Italfarmaco i Medis objavili ekskluzivni distribucijski sporazum za Givinostat u 17 zemalja srednje i istočne Europe, uključujući i Hrvatsku.

- Medis će imati ekskluzivna distribucijska prava za Givinostat u 17 zemalja EU i izvan EU nakon odobrenja.
- Regulatorna odobrenja za Givinostat kao tretman za Duchenneovu mišićnu distrofiju već su dobivena u SAD-u i Ujedinjenom Kraljevstvu, dok je evaluacija EMA-e još u tijeku.

Italfarmaco S.p.A. i Medis, vodeća tvrtka za komercijalizaciju farmaceutskih proizvoda u srednjoj i istočnoj Europi, danas su objavili ekskluzivni distribucijski sporazum za Givinostat, Italfarmacov lijek za liječenje Duchenneove mišićne distrofije (DMD). Nakon odobrenja od strane EMA-e i relevantnih regulatornih tijela, ovo će partnerstvo omogućiti pristup pacijentima Givinostatu u 17 zemalja EU i izvan EU obuhvaćenih sporazumom. Financijski uvjeti nisu objavljeni.

Givinostat je već dobio regulatorno odobrenje u SAD-u i Ujedinjenom Kraljevstvu, dok je evaluacija od strane Europske agencije za lijekove (EMA) još u tijeku.

Prema uvjetima sporazuma, Italfarmaco dodjeljuje Medisu ekskluzivna distribucijska prava za Givinostat u Poljskoj, Rumunjskoj, Češkoj, Mađarskoj, Bugarskoj, Slovačkoj, Hrvatskoj, Sloveniji, Litvi, Latviji i Estoniji. Među zemljama izvan EU obuhvaćenima sporazumom su Srbija, Albanija, Kosovo, Bosna i Hercegovina, Sjeverna Makedonija i Crna Gora.

Medis će biti odgovoran za potpunu komercijalizaciju Givinostata, uključujući pristup tržištu, medicinske aktivnosti, prodaju, marketing i opskrbu.

Antonio Nardi, potpredsjednik i voditelj poslovnog i portfeljnog razvoja u Italfarmacu, izjavio je: "Razumijemo izazove s kojima se obitelji pogođene DMD-om suočavaju svakodnevno. Osiguravanje pristupa Givinostratu za pacijente u srednjoj i istočnoj Europi nije samo važno – to je nužno. Partnerstvom s Medisom, koji ima bogato iskustvo i snažnu infrastrukturu u području rijetkih bolesti, možemo pomoći u donošenju ovog prijeko potrebnog liječenja pacijentima koji ga najviše trebaju."

Martina Perharič, glavna direktorica za poslovanje u Medisu, dodala je: "Život s DMD-om izuzetno je izazovan za pacijente i njihove obitelji, a pristup učinkovitim liječenjima može značajno poboljšati njihov svakodnevni život. Zahvaljujući našem dubokom poznavanju regije i snažnoj lokalnoj prisutnosti, Medis će osigurati nesmetano i pravovremeno uvođenje Givinostrata u srednjoj i istočnoj Europi čim odobrenja budu izdana. Posvećeni smo podršci pacijentima na svakom koraku njihova puta."

## *O Duchenneovoj mišićnoj distrofiji*

Duchenneova mišićna distrofija (DMD) je progresivni neuromuskularni poremećaj uzrokovan mutacijom u genu DMD, koja utječe na proizvodnju proteina distrofina. Distrofin je ključna komponenta distrofinskog proteinskog kompleksa (DAPC), koji osigurava snagu, stabilnost, funkciju i regeneraciju mišićnih stanica.

Kod DMD-a su mišićna vlakna izrazito osjetljiva na oštećenja, a ta kontinuirana oštećenja dovode do kronične upale, smanjenja sposobnosti regeneracije mišića i zamjene mišićnog tkiva fibrozim i masnim tkivom. Bolest primarno pogađa dječake, a prvi simptomi obično se javljaju između druge i pete godine života. Simptomi se s vremenom pogoršavaju, postupno smanjujući sposobnost hoda. Na kraju dolazi do zahvaćenosti srčanog i dišnog mišića, što su dva glavna uzroka prerane smrti.

DMD je jedan od najtežih i najčešćih oblika dječje mišićne distrofije, s procijenjenom globalnom učestalošću od približno 1 na 5.050 dječaka pri rođenju.

## *O Givinostratu*

Givinostrat je otkriven kroz istraživačko-razvojne napore Italfarmaca u suradnji s Telethonom i Duchenne Parent Projectom (Italija).

Riječ je o oralno primjenjivom inhibitoru histonskih deacetilaza (HDAC). Aktivnost HDAC-a je

pojačana u mišićima oboljelih od DMD-a te može utjecati na ekspresiju određenih gena i bioloških procesa povezanih s regeneracijom mišića i upalom.

## *O Italfarmacu*

Osnovan 1938. godine u Milanu, Italija, Italfarmaco je privatna globalna farmaceutska tvrtka koja je uspješno razvila i dobila odobrenje za mnoge farmaceutske proizvode širom svijeta.

Grupa Italfarmaco posluje u više od 60 zemalja putem izravno kontroliranih ili povezanih tvrtki. Tvrtka je lider u farmaceutskim istraživanjima, razvoju proizvoda, proizvodnji i komercijalizaciji, s dokazanim uspjehom u brojnim terapijskim područjima, uključujući imuno-onkologiju, ginekologiju, neurologiju, kardiovaskularne bolesti i rijetke bolesti.

Jedinica za rijetke bolesti unutar Italfarmaca uključuje programe za Duchenneovu mišićnu distrofiju, Beckerovu mišićnu distrofiju, amiotrofičnu lateralnu sklerozu i policitemiju veru.

## *O Medisu*

Medis je odabrani partner za komercijalizaciju vodećih inovativnih farmaceutskih i biotehnoloških tvrtki, djelujući kao njihov ekskluzivni partner u srednjoj i istočnoj Europi te Grčkoj.

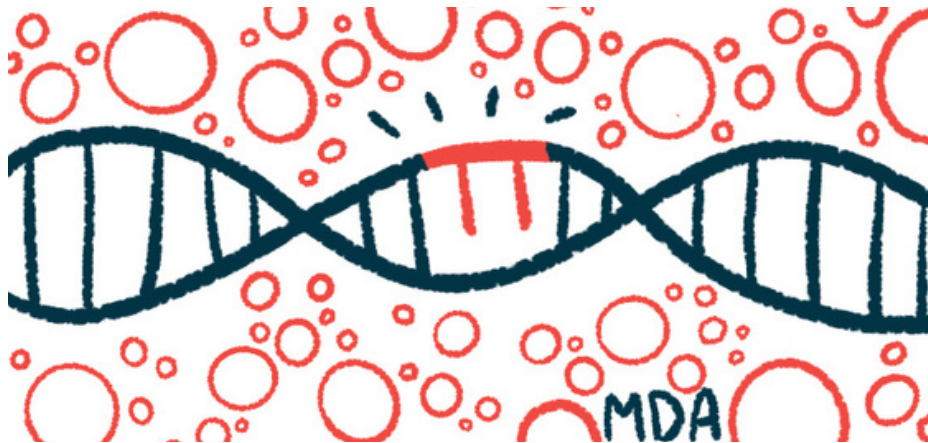
S glavnim uredom u Ljubljani, Slovenija, Medis se specijalizira za sveobuhvatnu komercijalizaciju terapija koje mijenjaju život i inovativnih tretmana, osiguravajući bolji pristup modernim, učinkovitim i sigurnim liječenjima za pacijente u 19 zemalja u regiji.

Snažna lokalna prisutnost u svakoj zemlji i duboko razumijevanje složenih zdravstvenih sustava regije omogućuju Medisu da pomogne svojim partnerima u prevladavanju prepreka u pristupu tržištu i drugih izazova s brzinom i preciznošću. Medis je također ponosni član Svjetske saveza za rijetke lijekove (WODA), globalne mreže distributera s punom uslugom za rijetke i specijalizirane lijekove, koja pokriva 158 tržišta diljem svijeta. [1]

[1] Medis (2025). Italfarmaco and Medis Announce Exclusive Distribution Agreement for Givinostat in 17 Central and Eastern European Countries including the Baltic States.

Dostupno na: <https://www.medis.com/en/news/news-single/news/italfarmaco-and-medis-announce-exclusive-distribution-agreement-for-givinostat-in-17-central-and-eas/>

## Djeca s SMA zadržavaju korist od Zolgensme 10 godina nakon prve primjene



*Podaci iz dugoročnih ispitivanja pokazuju da djeca zadržavaju motoričke miljkaze do deset godina*

Djeca sa spinalnom mišićnom atrofijom (SMA) koja su u dojenačkoj dobi primila gensku terapiju Zolgensma (onasemnogene abeparvovec-xioi) održavaju motoričke prekretnice nakon do deset godina praćenja, prema novim dugoročnim podacima kliničkih ispitivanja.

„Na njihovoj zadnjoj procjeni... djeca (koja su primili sada odobrenu dozu Zolgensme) bila su u mogućnosti pokazati najvišu prekretnicu postignutu na njihovoj prvoj procjeni“, napisali su istraživači, dodajući da su „dva djeteta... nedavno postigla funkciju stajanja uz pomoć“.

Ovi podaci su predstavljeni na 2025. MDA kliničkoj i znanstvenoj konferenciji Muscular Dystrophy Association (američke Udruge za mišićnu distrofiju) koja se održava u Dallasu, a može se pratiti i virtualnim putem.

Nalazi iz studije praćenja koja sada traje već 10 godina od prvog ispitivanja, predstavljeni su na plakatu pod nazivom „Dugoročno praćenje genske terapije onasemnogene abeparvovec za pacijente sa spinalnom mišićnom atrofijom tipa 1 iz START ispitivanja“. Istraživanje je financirao Novartis, koji prodaje Zolgensmu.

Prema riječima istraživača, „nije bilo izvještaja“ o ozbiljnim nuspojavama ili neželjenim efektima među djecom koja su još uvijek uključena u studiju.

*Petoro djece s SMA tipa 1 koja su primila Zolgensmu mogu stajati, dvoje ih može hodati*

SMA je uglavnom uzrokovana mutacijama u genu SMN1. Zolgensma je jedinstvena terapija koja je osmišljena kako bi dostavila zdravu verziju ovog gena u stanice tijela.

Genska terapija odobrena je u SAD-u za liječenje SMA djece mlađe od dvije godine, a sada je dostupna u više od 50 zemalja diljem svijeta, prema Novartis.

Prvo kliničko ispitivanje u kojem je testirana Zolgensma, pokrenuto 2014. godine, zvalo se START (NCT02122952). Testirala se intravenozna terapija na 15 beba s SMA tipa 1 — najčešćim i najtežim oblikom bolesti. Sva djeca su već počela ispoljavati simptome kada su primila gensku terapiju.

Nakon završetka START studije, 13 djece nastavilo je praćenje kao dio dugoročnog istraživanja pod nazivom LT-001 (NCT03421977), koje je još uvijek u tijeku i planirano je do 2030. godine. Troje djece primilo je nisku dozu Zolgensme, dok je drugih 10 dobilo višu dozu — onu koja je sada odobrena. Nakon primanja genske terapije, većina djece započela je dodatnu terapiju SMA lijekovima Spinraza (nusinersen) ili Evrystdi (risdiplam).

Prema najnovijem praćenju, 1. srpnja 2024., sva djeca koja su primila nisku dozu i petoro djece koja su primila terapijsku dozu još uvijek su bila u studiji. Razlozi za prekid sudjelovanja među ostalom petoricom djece uključuju nepoštivanje praćenja i nedostatak pristanka roditelja ili zakonskog staratelja.

**„Jedna intravenozna infuzija Zolgensme i dalje pokazuje povoljan omjer koristi i rizika te trajnu učinkovitost do 10 godina nakon primjene.“**

„Svi pacijenti su preživjeli“, napisali su istraživači u sažetku studije koji se predstavlja na MDA konferenciji. Istraživački tim također je napomenuo da su „svi bili bez trajne ventilacije, osim jednog (koji je primio nižu dozu terapije u ispitivanju)“.

Troje djece koja su primila tu nisku dozu praćeno je u prosjeku oko 10 godina do najnovijeg praćenja. Sva su koristila sondu za hranjenje. Jedno od te djece moglo je sjediti uz podršku; dok drugo dvoje nije postiglo nikakve motoričke prekretnice koje su obično viđene kod tipično razvijene djece, napomenuo je tim.

Za djecu koja su primila terapijsku dozu Zolgensme, prosječno vrijeme praćenja sada je bilo više od devet godina. Sva ta djeca bila su još uvijek živa, bez potrebe za trajnom ventilacijom; šestoro njih koristilo je sondu za hranjenje, dok ostalo četvoro nije.

Svi su mogli sjediti bez podrške. Nadalje, petoro njih moglo je stajati uz pomoć, a dvoje ih je

# SDDH @-BILTEN

moglo hodati samostalno. Na njihovoj najnovijoj procjeni, svi su zadržali najviše motoričke prekretnice koje su postigli u izvornom START ispitivanju.

Što se tiče sigurnosti, nijedna od nuspojava koje su smatrane posebno važnima nije bila povezana s liječenjem Zolgensmom prema mišljenju istraživača studije. Najčešće ozbiljne nuspojave bile su akutno respiratorno zatajenje, dehidracija i upala pluća. Ipak, istraživači su napomenuli da su takve nuspojave „zbog osnovnog procesa bolesti uobičajene kod djece sa SMA.“

Općenito, prema riječima istraživača, „jedna intravenozna infuzija Zolgensme i dalje pokazuje povoljan omjer koristi i rizika te trajnu učinkovitost do 10 godina nakon primjene“. [2]

[2] SMA News Today (2025). MDA 2025: SMA kids maintaining Zolgensma benefits 10 years later.

Dostupno na: <https://smanewstoday.com/news/mda-2025-sma-kids-maintain-zolgensma-benefits-decade-later/>



## MDA 2025: INS1202 genska terapija pokazuje obećavajuće rezultate kod SOD1-ALS miševa



*Jedna doza eksperimentalne terapije poboljšala je motoričku funkciju i preživljavanje*

Jedna doza eksperimentalne genske terapije INS1202 tvrtke Insmmed očuvala je motoričku funkciju i produžila preživljavanje u mišjem modelu amiotrofične lateralne skleroze (ALS) povezane s mutacijama gena SOD1.

Također je utvrđeno da terapija štiti od gubitka živčanih stanica i ima druge korisne učinke na biomarkere povezane s bolešću.

„Ovi predklinički podaci pokazuju vrlo visoku učinkovitost koja se očituje ne samo u poboljšanju preživljavanja i motoričkih sposobnosti, već i u svim biomarkerima koje smo mjerili“, izjavila je Laura Ferraiuolo, dr. sc., izvršna direktorica u odjelu istraživanja i razvoja tvrtke Insmmed, tijekom prezentacije na ovogodišnjoj Kliničkoj i znanstvenoj konferenciji Udruge za mišićnu distrofiju (MDA) u Dallasu. Predavanje je bilo naslovljeno: „Primjena INS1202 AAV9-SOD1-shRNA putem likvora spašava mišićnu funkciju i ključne pokazatelje neurodegeneracije u modelu ALS-a“.

Kod ALS-a gubitak motornih neurona, specijaliziranih živčanih stanica uključenih u kontrolu mišića, dovodi do progresivne slabosti mišića i povezanih simptoma. Do 20% obiteljskih slučajeva ALS-a i oko 2% sporadičnih slučajeva ALS-a povezano je s mutacijama u genu SOD1 koje rezultiraju proizvodnjom toksične verzije proteina SOD1 koji se skuplja i oštećuje motorne neurone.

INS1202 je dizajniran za smanjenje proizvodnje SOD1, uključujući toksičnu verziju koja pokreće ALS neurodegeneraciju, a očekuje se da će to usporiti napredovanje bolesti.

Kada se informacije u genu koriste za stvaranje proteina, prvo se pretvaraju u međumolekulu zvanu glasnička RNA (mRNA) koja može putovati do staničnih strojeva za stvaranje proteina i poslužiti kao obrazac za proizvodnju proteina. INS1202 sadrži laboratorijski izrađenu molekulu nazvanu RNA kratke ukosnice koja se veže na mRNA SOD1 i uzrokuje njezinu razgradnju. Time se sprječava stvaranje SOD1.

Liječenje je upakirano u uobičajeni virusni prijenosnik, nazvan adeno-povezani virus 9 (AAV9), koji pomaže da ga preuzmu i neuroni i ne-neuronske stanice, prema Ferraiuolo. Kod ljudi se na kraju namjerava isporučiti putem jednokratne infuzije u spinalni kanal.

### *Testiranje INS1202 na miševima s ALS-om povezanim sa SOD1*

Znanstvenici su testirali učinke INS1202 na mišjem modelu ALS-a povezanog sa SOD1. U dobi od jednog dana - prije nego što su simptomi ALS-a bili vidljivi - neki miševi su primili jednokratnu injekciju INS1202 izravno u prostore mozga ispunjene tekućinom, a drugi su bili podvrgnuti istom postupku, ali nisu primili nikakvo aktivno liječenje.

Rezultati su pokazali da je INS1202 produžio preživljenje u ALS modelu do 70%. Dok su neliječeni miševi živjeli u prosjeku 129 dana ili oko četiri mjeseca, neki miševi kojima je dat INS1202 preživjeli su do 300 dana, gotovo 10 mjeseci, prema Ferraiuolo.

INS1202 također je doveo do poboljšanja ovisnog o dozi u testu motoričke koordinacije i izdržljivosti, pri čemu je najveća doza značajno poboljšala motoričku funkciju za 90% u odnosu na neliječenu skupinu. Tretman je također povećao snagu mišića u ALS mišjem modelu, što bi moglo biti klinički relevantnija mjera funkcionalnih učinaka INS1202, rekao je Ferraiuolo.

Dok su miševi koji nisu primili INS1202 pokazali do 70% gubitka motornih neurona u leđnoj moždini do vremena kada su bili stari oko 4 mjeseca, te su stanice bile značajno očuvane na razinama sličnim zdravim miševima kod onih koji su primili tretman.

### *Učinak na ALS biomarkere*

Dosljedno, razine u krvi neurofilamentnog lakog lanca (NfL), biomarkera oštećenja živaca koji je povišen kod ALS-a, bile su znatno niže u liječenih miševa, s razinama sličnim onima kod zdravih životinja.

Razine NfL u miševa tretiranih INS1202 prikupljene u kasnijim vremenskim točkama - kada su



njihovi neliječeni parnjaci već bili ozbiljno pogođeni bolešću - još uvijek su bile značajno niže od razina u neliječenih miševa u ranim, presimptomatskim fazama.

"Dakle, ovdje stvarno imamo vrlo duboku učinkovitost", rekala je Ferraiuolo.

Čini se da INS1202 također sprječava aktivaciju glije, klase stanica za potporu živaca uključujući astrocite i mikrogliju koje doprinose neuroupali kod ALS-a.

Iako su motorni neuroni "zvijezda predstave", prema Ferraiuoli, ove druge vrste stanica također značajno pridonose napredovanju bolesti, tako da je sposobnost INS1202 da ih cilja zapažena. Dok AAV9 nije stvarno učinkovit u ciljanju mikroglije, moglo bi doći do "pozitivnog preslušavanja između astrocita i mikroglije", što dovodi do smanjene aktivacije ovih stanica u procesu.

Podaci o korisnoj učinkovitosti proizlaze iz sposobnosti liječenja da značajno smanji razine mutantnog proteina SOD1, za oko 50%, u mozgu i leđnoj moždini. Kod primata koji nisu ljudi i modela ljudskih stanica, čini se da je ovo smanjenje čak i veće, do 80%.

Ferraiuolo navodi da bi krajnji cilj liječenja kod ljudi bio sličan studijama na miševima - rano liječiti osoba s mutacijama SOD1, sprječavajući napredovanje bolesti dok su presimptomatski. Napomenula je, međutim, da u drugim pokusima podaci pokazuju da liječenje može usporiti napredovanje bolesti čak i kada se primjenjuje nakon pojave simptoma, što bi moglo biti u središtu početnih kliničkih ispitivanja. [3]

[3] ALS News Today (2025). MDA 2025: INS1202 gene therapy shows promise in SOD1-ALS mice.

Dostupno na: <https://alsnewstoday.com/news/mda-2025-ins1202-gene-therapy-shows-promise-sod1-als-mouse-model/>

## MDA 2025: Nosivi senzori pomažu u procjeni funkcije CMT-a u svakodnevnom životu



*Mjerenja dobivena kod kuće dobro su povezana s formalnijim testovima na klinici*

Nosivi senzori korišteni u domu učinkovito su bilježili podatke o fizičkoj funkciji koji su bili u korelaciji s mjerama ozbiljnosti bolesti poduzetim u klinici za odrasle osobe s Charcot-Marie-Tooth bolešću (CMT), pokazuju podaci.

Takvi alati za daljinsko praćenje mogu pomoći u razumijevanju kako CMT utječe na osobe u svakodnevnom životu i mogu dopuniti procjene za procjenu učinaka liječenja u kliničkim ispitivanjima.

"Ovi nosivi senzori mogu nam samo dati tu širinu dodatnih informacija u smislu onoga što ljudi rade kod kuće, gdje im je to stvarno važno", rekla je dr. Kayla Cornett sa Sveučilišta u Sydneyu, u usmenom izlaganju na Kliničkoj i znanstvenoj konferenciji Udruženja mišićne distrofije (MDA), nedavno održanoj u Dallasu i virtualno.

Predavanje je bilo pod naslovom "Daljinsko praćenje tjelesne aktivnosti i funkcije gornjih udova kod odraslih osoba s Charcot-Marie-Tooth bolešću."

*Pokušavamo utvrditi kako se osobe s CMT osjećaju kod kuće, tamo gdje je to "najvažnije"*

CMT obuhvaća skupinu stanja koja utječu na periferne živce, živce izvan mozga i leđne moždine koji prenose informacije između tih područja i ostatka tijela.

Simptomi bolesti mogu uključivati motoričke probleme, kao što su slabost mišića i poteškoće u hodanju, i senzorne probleme poput abnormalnih osjeta, kao što su utrnulost, trnci ili bol.

Postoji nekoliko validiranih alata za praćenje progresije bolesti i terapijskih odgovora u CMT-u, u rasponu od testova fizičke funkcije i mjera ishoda koje su prijavili pacijenti ili kliničari, do biomarkera bolesti. Većina se prikuplja tijekom posjeta klinici ili bolnici.

Iako su takvi testovi "bitni" za praćenje CMT-a, "oni samo bilježe izvedbu u jednom danu u vrlo sigurnom i kontroliranom okruženju... a ne kako osobe s CMT funkcioniraju tamo gdje im je to najvažnije u zajednici", rekao je Cornett, znanstveni suradnik u nasljednoj neuropatiji na australskom sveučilištu.

Alati za daljinsko praćenje poput nosivih senzora nude "mogućnosti mjerenja osoba u njihovom kućnom okruženju", dodala je.

Cilj studije bio je ispitati izvedivost daljinskog prikupljanja podataka za odrasle osobe s CMT-om.

*Dvadeset i šest odraslih osoba dobilo je dva nosiva senzora na korištenje kod kuće tijekom 14 dana*

Na događaju Zaklade za nasljednu neuropatiju prošle godine, obučeni klinički evaluatori izveli su funkcionalne testove na osobama s CMT-om, generirajući ocjene ozbiljnosti bolesti u rasponu od nula do 100, pri čemu je 100 označavalo teža oštećenja. U tim početnim procjenama, osobe su također proveli neke testove hoda i ravnoteže pomoću nosivih senzorskih uređaja koje je razvio BioSensics.

Osobe su zatim ponijele dva nosiva uređaja BioSensicsa - privjesak koji se nosio oko vrata i drugi oko zapešća - sa sobom i nosili ih neprekidno dva tjedna.

Prezentacijom je obuhvaćeno 26 odraslih osoba u dobi od 19 do 70 godina koje su do sada završile studiju. Zastupljen je niz tipova CMT-a, a težina bolesti je varirala, s ocjenama težine od 27 do 73.

Sudionici su pokazali vrlo snažnu usklađenost, noseći senzore većinu ili cijeli dan, prema Cornettu.

Podaci o tjelesnoj aktivnosti prikupljeni iz privjeska oko vrata otkrili su niz razina aktivnosti. Na primjer, vrijeme provedeno u šetnji dnevno kretalo se u prosjeku od oko 30 minuta do gotovo dva sata.

# SDDH @-BILTEN

Prema Cornettu, ove mjere aktivnosti "u visokoj su korelaciji" s kliničkim mjerama težine bolesti. "Dakle, što su osobe bile ozbiljnije, što su manje vremena hodali, to su više vremena provodili [ležeći]", objasnio je znanstvenik.

Isto je vrijedilo za broj koraka i kadencu, s tim da su ljudi s težom bolešću napravili manje koraka sveukupno i hodali manje koraka u minuti kada su se kretali. [4]

[4] Charcot-Marie-Tooth News (2025). MDA 2025: Wearable sensors help to assess CMT function in daily life. Dostupno na: <https://charcot-marie-toothnews.com/news/mda-2025-wearable-sensors-help-assess-cmt-function-daily-life/>