

Duvyzat uvjetno odobren od strane Europske komisije za liječenje Duchenneove mišićne distrofije



Nedavna prezentacija pokazuje da terapija produljuje vrijeme do gubitka sposobnosti hodanja

Europska komisija je uvjetno odobrila Duvyzat (givinostat) za uzimanje zajedno s kortikosteroidima za liječenje osoba starijih od 6 godina koje imaju Duchenne mišićnu distrofiju (DMD).

„Ova prekretnica znači da širok raspon pacijenata s DMD-om ima pristup novom liječenju“, rekao je Francesco De Santis, predsjednik Italfarmaco Holdinga i predsjednik Italfarmaco Grupe, u priopćenju za medije. „U Italfarmacu ovo postignuće potvrđuje našu usmjerenost na razvoj terapija koje mogu imati stvaran utjecaj na živote ljudi.“

U Europi je „bilo vrlo malo odobrenih tretmana koji ciljaju temeljnu patologiju [proces bolesti] DMD-a u širokoj populaciji pacijenata“, rekla je Paola Bettica, dr. med., doktorica znanosti, glavna medicinska direktorica u Italfarmaco Grupi. „To se mijenja odobrenjem Duvyzata, koji usporava napredovanje bolesti i očuva mišićnu funkciju — bez obzira na gensku mutaciju — ciljajući mehanizme bolesti.“

Italfarmaco surađuje s nacionalnim tijelima i partnerima za distribuciju kako bi olakšao pristup terapiji u 27 država članica Europske unije, zajedno s Islandom, Lihtenštajnom i Norveškom. Uvjetno odobrenje omogućit će pacijentima pristup lijeku dok se provode daljnja klinička ispitivanja radi potvrde koristi Duvyzata.

„Osobe koje žive s DMD-om u Europi dugo su čekale nove terapijske opcije koje mogu

promijeniti tijek ove razarajuće bolesti“, rekla je Bettica. „Predani smo bliskoj suradnji sa zdravstvenim vlastima i DMD zajednicom kako bismo osigurali pravovremeni pristup ovom važnom novom liječenju diljem Europe.“

Duvyzat je prošle godine odobren u SAD-u, a Ujedinjeno Kraljevstvo je ubrzo slijedilo.

Što je Duvyzat?

DMD je oblik mišićne distrofije kod kojeg mutacije u DMD genu čine mišiće podložnima oštećenju. To dovodi do progresivne slabosti i propadanja mišića, što može rezultirati poteškoćama s hodanjem i disanjem, kao i drugim simptomima.

Duvyzat, mala molekula koja se uzima oralno, namijenjen je usporavanju gubitka mišića, smanjenju upale i usporavanju napredovanja bolesti kod osoba s DMD-om. Djeluje tako što blokira enzime iz obitelji histon deacetilaza (HDAC), koji su uključeni u stanične procese koji reguliraju gensku aktivnost. Konkretno, blokiranje HDAC enzima povećava proizvodnju folistatina, proteina koji pomaže u izgradnji mišićne mase. Smanjenje enzima može povećati razinu folistatina, suprotstavljajući se učincima miostatina, proteina koji sprječava rast i obnovu mišića.

Podaci pokazuju da je terapija smanjila upalu, ožiljkasto tkivo i prodiranje masti u mišiće.

Odobrenja za Duvyzat temeljena su na ispitivanju Faze 3 EPIDYS (NCT02851797), koje je uključivalo 179 dječaka u dobi od 6 godina i starijih koji su mogli hodati. Dječaci su primali Duvyzat ili placebo dvaput dnevno tijekom 18 mjeseci, zajedno s kortikosteroidima. Glavna mjera ishoda bila je vrijeme potrebno za penjanje uz četiri stepenice, što je standardna procjena kod koje niži rezultati ukazuju na bolju funkciju.

Nakon liječenja, skupina koja je primala Duvyzat mogla se popeti uz stepenice u prosjeku 1,78 sekundi brže od placebo skupine, što je bila značajna i klinički važna razlika, prema Italfarmacu. Na North Star Ambulatory Assessment (NSAA), standardnom testu motoričke funkcije, sudionici koji su primali Duvyzat zabilježili su 40% manji pad ukupnog rezultata tijekom razdoblja ispitivanja, što ukazuje na sporije napredovanje bolesti.

Produženo ispitivanje (NCT03373968) za sudionike EPIDYS-a nastavlja pratiti sigurnost i učinkovitost. Rezultati predstavljeni u ožujku pokazali su da su dječaci koji su primali Duvyzat u produženom ispitivanju izgubili sposobnost hodanja u prosječnoj dobi od 18,1 godinu, u usporedbi s 15,2 godine u kontrolnoj skupini iz prirodne povijesti bolesti. Nuspojave Duvyzata uključivale su proljev, bolove u trbuhu, povišene masnoće u krvi i niske razine trombocita.

Tvrtka provodi i druga klinička ispitivanja u široj skupini sudionika.

SDDH @-BILTEN

Ispitivanje Faze 3 (NCT05933057), koje uključuje lokacije u Europi i Kanadi, testira lijek u usporedbi s placebom kod dječaka s DMD-om u dobi od 9 do 17 godina koji ne mogu hodati. Ispitivanje Faze 2 (NCT06769633), također u Europi, testira lijek kod dječaka u dobi od 2 do 5 godina. [1]

[1] Muscular Dystrophy News Today (2025). Duvyzat conditionally approved by EC to treat Duchenne MD.
Dostupno na: <https://musculardystrophynews.com/news/duvyzat-conditionally-approved-ec-treat-duchenne-md/>

Salbutamol može poboljšati snagu gornjih ekstremiteta kod djece sa SMA: studija



Liječenje nudi jeftinu opciju za osobe u nerazvijenim regijama

Upotreba salbutamola mogla bi sigurno poboljšati snagu gornjih ekstremiteta, kao i pružiti druge koristi, kod osoba sa spinalnom mišićnom atrofijom (SMA), osobito među malom djecom, prema podacima nove metaanalize — iako su istraživači napomenuli da su potrebna kontrolirana ispitivanja kako bi se ove spoznaje potvrdile.

Dvoje djece sa SMA koja su primala ovaj oralni lijek postigla su nove razvojne prekretnice, ustanovio je tim, pri čemu su istraživači napomenuli da je „pokazano kako salbutamol poboljšava respiratornu funkciju i pridonosi povećanju tjelesne mase kod određene mlađe djece“.

Ovi nalazi analize sugeriraju da upotreba salbutamola predstavlja „isplativu i održivu opciju“ za osobe u sredinama gdje noviji i skuplji oblici liječenja nisu dostupni, napisali su istraživači u dijelu sažetka studije nazvanom „Što je novo“.

„Salbutamol predstavlja sigurnu terapijsku opciju koja ima znatan potencijal u liječenju SMA“, napisali su istraživači, ističući važnost ovog lijeka za „osobe u nerazvijenim regijama koje nemaju pristup ili si ne mogu priuštiti oblike liječenja koji mijenjaju tijek bolesti“.

Rezultirajuća studija, „Salbutamol kod 5q spinalne mišićne atrofije: sustavni pregled i metaanaliza učinkovitosti i sigurnosti“, objavljena je u časopisu European Journal of Pediatrics od strane istraživača iz Kine.

SMA je uglavnom uzrokovana mutacijama u genu SMN1, koji kodira protein zvan SMN. Bez dovoljno tog proteina, motorički neuroni — specijalizirane živčane stanice koje kontroliraju voljne pokrete — postaju oštećeni. Kao rezultat, mišići prestaju primati odgovarajuće signale od motoričkih neurona i postupno slabe s vremenom.

Salbutamol je lijek koji pomaže mišićima da se opuste. Iako se najčešće koristi za liječenje astme, također se propisuje za potporu disanju kod djece sa SMA.

Vjeruje se da salbutamol povećava proizvodnju SMN proteina iz gena SMN2. Inače, SMN2 proizvodi samo oko 10 % funkcionalnog SMN proteina u usporedbi s SMN1 zbog male razlike u genetskoj sekvenci. Osobe s više kopija SMN2 obično imaju blaže simptome bolesti.

Analiza proučila sigurnost i učinkovitost salbutamola kod djece i odraslih sa SMA

U ovoj studiji, istraživači s tri kineske ustanove nastojali su bolje razumjeti koliko je salbutamol siguran i učinkovit za djecu i odrasle sa SMA. Tim je kombinirao podatke iz osam studija koje su uključivale 154 osobe. Jedna osoba imala je dijagnozu SMA tip 1, 106 osoba SMA tip 2, a 47 osoba SMA tip 3. Sve su primale oralni salbutamol u dnevnoj dozi od 6 do 12 mg.

Mnoge od ovih osoba izjavile su da su se osjećale bolje tijekom korištenja salbutamola, a koristi su uključivale manji umor, povećanu izdržljivost i poboljšano gutanje. Također je zabilježeno manje respiratornih infekcija. Nadalje, dvije studije su uočile povećanje tjelesne mase kod mlađe djece.

Dvoje djece je doživjelo poboljšanja u motoričkim prekretnicama nakon godinu dana liječenja salbutamolom. Jedno je moglo samostalno sjediti, a drugo hodati bez pomoći. Prije liječenja, to su mogla samo uz pomoć.

Detaljnija analiza dviju studija pokazala je da su djeca mlađa od 6 godina pokazala jasna poboljšanja u snazi gornjih ekstremiteta. To je mjerila standardna klinička ljestvica nazvana Revidirani modul gornjih ekstremiteta (RULM). Prosječno poboljšanje bilo je 3,89 bodova, što je bilo značajno prema ocjeni istraživača.

Porast RULM rezultata održan je i nakon 12 mjeseci i nakon 18 mjeseci praćenja, što je bilo osobito izraženo kod mlađe djece. Jedna studija također je zabilježila izraženiji porast rezultata na Proširenoj ljestvici funkcionalne motorike po Hammersmithu (HFMSE) kod djece mlađe od 6 godina.

Poboljšanja motoričke funkcije kod osoba koje su primale salbutamol

U četiri studije, terapija salbutamolom nije poboljšala plućnu funkciju tijekom razdoblja od šest

do 12 mjeseci. Međutim, u jednoj drugoj studiji, liječenje u trajanju od najmanje godinu dana poboljšalo je mjere respiratorne funkcije i snagu respiratornih mišića kod osoba sa SMA tip 2.

Salbutamol je također povećao razine SMN2 transkripata pune duljine, genetskih uputa za proizvodnju SMN proteina, naveli su istraživači. Porast je bio statistički značajan nakon šest mjeseci i ostao je visok i nakon 12 mjeseci liječenja, pokazali su podaci.

Sveukupno, „metaanaliza ... pokazala je da se motorička funkcija osoba sa SMA poboljšala nakon liječenja salbutamolom“, napisali su istraživači, napominjući „statistički značajna poboljšanja“ na nekim procjenama.

Tri osobe prekinule su liječenje salbutamolom zbog nuspojava, a to su bili: tremor ruku, vrtoglavica i crvenilo kože. Općenito, nuspojave tijekom liječenja bile su blage i spontano su nestajale.

S obzirom na „doživotnu potrebu“ za liječenjem, „lijekovi koji poboljšavaju mišićnu snagu imaju znatan istraživački potencijal“, napisao je tim.

Istraživači su također napomenuli da u mnogim regijama novi — i skuplji — oblici liječenja koji mijenjaju tijek bolesti možda nisu dostupni svima.

„Salbutamol, s obzirom na svoju dostupnost, pristupačnost i povoljan sigurnosni profil, nudi znatnu vrijednost za osobe sa SMA“, napisali su.

Ipak, „daljnje studije su ključne za rigoroznu potvrdu učinkovitosti i sigurnosti [salbutamola], pojašnjenje njegovih bioloških učinaka te određivanje personaliziranih strategija primjene za različite podskupine SMA“, zaključili su istraživači. [2]

[2] SMA News Today (2025). Salbutamol may improve upper limb strength in SMA children: Study.

Dostupno na: <https://smanewstoday.com/news/salbutamol-use-aid-upper-limb-strength-sma-children-study/>

SDDH @-BILTEN

**9 od 10 osoba s ALS-om liječenih NurOwn terapijom
živjelo je dulje pet godina**



Srednje preživljenje – gotovo sedam godina nakon pojave simptoma

Devet od deset osoba s amiotrofičnom lateralnom sklerozom (ALS) koje su primale eksperimentalnu staničnu terapiju NurOwn (debamestrocel) u sklopu programa proširenog pristupa (EAP) nakon randomiziranog kliničkog ispitivanja faze 3, preživjelo je najmanje pet godina nakon pojave prvih simptoma.

Te podatke objavila je tvrtka Brainstorm Cell Therapeutics, proizvođač NurOwne, ističući da bi terapija mogla povećati šanse za preživljenje, budući da prosječno samo oko 10 % osoba s ALS-om preživi pet godina od pojave simptoma.

„Činjenica da je 9 od 10 osoba u EAP programu preživjelo više od pet godina od pojave prvih simptoma – u kontrastu s vrlo skromnim očekivanim obrascem preživljenja kod ALS-a – predstavlja klinički značajnu spoznaju“, rekao je dr. Bob Dagher, glavni medicinski direktor Brainstorma, u priopćenju za medije.

Srednje vrijeme preživljenja za ovih 10 osoba bilo je nešto manje od sedam godina nakon pojave simptoma, a „6 od 10 osoba i dalje je živo, čak i nakon više od sedam godina od pojave bolesti“, dodao je Dagher.

Raniji podaci iz EAP programa pokazali su da je srednje vrijeme preživljenja kod tih 10 osoba već bilo značajno dulje nego kod kontrolne skupine osoba koje su sudjelovale u prijašnjim kasnofaznim ispitivanjima. U vrijeme te analize, osobe u EAP programu živjele su gotovo dvije

godine – otprilike pet mjeseci dulje od podudarnih kontrola.

Terapija NurOwn uključuje uzimanje mezenhimalnih matičnih stanica osobe – to su specijalizirane stanice koje se mogu neograničeno dijeliti i razviti u druge vrste stanica – te njihovo genetsko programiranje kako bi proizvodile signalne molekule koje potiču preživljenje živčanih stanica. Tako izmijenjene stanice zatim se ubrizgavaju u likvor (tekućinu oko kralježnične moždine) kako bi izravno djelovale u blizini živaca oštećenih ALS-om, s ciljem usporavanja progresije bolesti.

Primijećene koristi u preživljenju kod osoba uključenih u program proširenog pristupa

Deset osoba uključenih u EAP prethodno je završilo sedmomjesečno kliničko ispitivanje Faze 3 (NCT03280056), koje nije uspjelo dokazati da je NurOwn učinkovitiji od placeba u usporavanju napredovanja ALS-a.

Nakon završetka tog ispitivanja, šest osoba koje su primale NurOwn i četiri koje su dobile placebo odlučile su se uključiti u program proširenog pristupa, u kojem su svi dobivali eksperimentalnu terapiju izvan okvira kliničkog ispitivanja. Novi rezultati iz EAP programa snažno ukazuju na potencijalne koristi u preživljenju – 90 % osoba preživjelo je više od pet godina, a 60 % još je uvijek živo nakon više od sedam godina.

Jedina smrt unutar EAP skupine „nastupila je nakon dobrovoljne eutanazije“, navodi se u priopćenju.

„Ovi podaci o preživljenju pružaju ohrabrujući uvid u dugoročna iskustva osoba s ALS-om koje su liječene terapijom NurOwn u okviru proširenog pristupa“, izjavio je Chaim Lebovits, predsjednik i izvršni direktor Brainstorma.

Iako kliničko ispitivanje faze 3 nije ispunilo svoj primarni cilj, Brainstorm je unatoč tome podnio zahtjev američkoj Agenciji za hranu i lijekove (FDA) za odobrenje NurOwna, temeljeći se na dostupnim podacima. Tvrtka je tvrdila da skala korištena za mjerenje funkcionalnog opadanja nije mogla precizno mjeriti promjene kod osoba s uznapredovalom bolešću. Međutim, FDA nije pronašla dokaze koji bi podržali tu tvrdnju, a nakon što je savjetodavni odbor glasao da nema dovoljno podataka za dokazivanje učinkovitosti terapije, Brainstorm je povukao svoju prijavu.

Nakon dodatnih konzultacija s FDA-om, tvrtka je odlučila pokrenuti novo ispitivanje faze 3b pod nazivom ENDURANCE (NCT06973629), koje će uključiti oko 200 osoba s blagim do umjerenim oblikom ALS-a. Nakon završetka placebo-kontroliranog dijela studije, sudionici će moći ući u otvoreni nastavak ispitivanja, u kojem će svi primati NurOwn tijekom duljeg

razdoblja. Prema navodima Brainstorma, novi podaci iz EAP programa podržavaju nastavak istraživanja kroz studiju ENDURANCE.

„Vjerujemo da ovi nalazi dodatno potvrđuju potrebu za nadolazećim ispitivanjem faze 3b za NurOwn“, rekao je Lebovits. „Naš je cilj prikupiti kvalitetne i konačne podatke kako bismo dokazali koristi terapije NurOwn za osobe koje žive s ALS-om.“ [3]

[3] ALS News Today (2025). 9 of 10 NurOwn-treated ALS patients surpass five-year survival.

Dostupno na: <https://alsnewstoday.com/news/9-10-nurown-treated-als-patients-surpass-five-years-survival/>

Položaj mutacija gena GJB1 povezan s težinom CMTX1: Studija



Više vrijednosti za regije proteina koneksina-32 koje prolaze kroz staničnu membranu

Mutacije u genu GJB1 koje utječu na transmembranske, odnosno dijelove proteina koneksina-32 koji prolaze kroz staničnu membranu, povezane su s težim oblikom bolesti kod osoba s X-vezanom Charcot-Marie-Tooth bolešću tip 1 (CMTX1).

Prema studiji provedenoj u Francuskoj, osobe s mutacijama koje zahvaćaju druge dijelove proteina uglavnom imaju blaže simptome. Međutim, specifični tip mutacije ne određuje nužno težinu simptoma.

„Genotip [genetski sastav] stoga može imati prognostičku ulogu uz dijagnostičku,” napisali su istraživači. „Ključno je da buduća klinička ispitivanja uzmu u obzir specifičnu mutiranu domenu proteina, uz tradicionalne čimbenike poput dobi i spola, pri izradi usporednih skupina.“

Studija pod nazivom „Korelacija fenotipa i genotipa kod X-vezane Charcot-Marie-Tooth bolesti: Studija francuske kohorte” objavljena je u časopisu European Journal of Neurology.

Istraživači se fokusirali na missense varijante

Charcot-Marie-Tooth bolest obuhvaća skupinu bolesti koje zahvaćaju periferni živčani sustav, mrežu živaca koja kontrolira pokrete i osjete u udovima. Simptomi uključuju slabost mišića, poteškoće pri hodanju i gubitak sluha.

Iako je dokumentirano više od 400 varijanti gena GJB1, „trenutni podaci o korelaciji genotipa i fenotipa kod CMTX1 su ograničeni“, naveli su istraživači. Fenotip se odnosi na vidljive osobine pojedinca.

Kako bi saznali više, istraživači su proveli retrospektivnu analizu osoba s CMTX1 iz 13 referentnih centara u Francuskoj. U analizu je uključeno ukupno 275 osoba iz 162 obitelji, s 87 različitih genetskih varijanti.

Većina ispitanih osoba, njih 230 iz 134 obitelji, imala je 73 missense mutacije, koje nastaju kada zamjena jedne nukleotidne baze u DNK rezultira zamjenom aminokiseline u konačnom proteinu. Ostali tipovi mutacija uključivali su „frameshift“ varijante, koje remete način na koji se gen čita za proizvodnju proteina, i „nonsense“ varijante koje dovode do prijevremenog prekida proizvodnje proteina, što rezultira djelomičnom ili potpunom inaktivacijom proteina.

Kako bi dodatno istražili povezanost mutacija s karakteristikama bolesti, istraživači su se fokusirali na missense varijante. Te su varijante pronađene u transmembranskoj domeni (35 %), u dijelovima proteina izvan stanice – izvanstanično (34 %), te u dijelovima unutar stanice – unutarstanično (31 %).

Rezultati su pokazali da su osobe čije su mutacije zahvatile transmembranske domene koneksina-32 imale znatno izraženije simptome od onih s mutacijama u unutarstaničnim ili izvanstaničnim domenama.

To se očitovalo u rezultatima mjerenja težine bolesti, uključujući Charcot-Marie-Tooth ispitni rezultat (CMTE), koji je iznosio 10,5 kod osoba s mutacijama u transmembranskim regijama, naspram 8,7 kod onih s mutacijama u izvanstaničnim regijama i 7,3 kod onih s mutacijama unutar stanica. Viši CMTE rezultat ukazuje na teži oblik bolesti. Sličan rezultat zabilježen je i kod ukupnog rezultata ograničenja neuropatije.

Osoba u studiji imala je potpuni gubitak GJB1 gena

Dodatno, brzina provođenja živčanih signala, odnosno koliko brzo se signali prenose, bila je značajno niža u ruci osoba s transmembranskim mutacijama. Te osobe češće su trebale ortoze – vanjske potpore za udove – i imale su raniji početak bolesti (prosječna dob 13 godina naspram 20 do 22 godine u ostale dvije skupine).

Međutim, nisu pronađene značajne razlike u kliničkim parametrima između osoba s missense mutacijama i onih s „nonsense“ ili „frameshift“ varijantama, kao ni kod osoba s mutacijama u nekodirajućim regijama.

Istraživači su zatim opisali slučaj 27-godišnjeg muškarca koji je imao potpuni gubitak gena GJB1. Imao je grčeve u mišićima koji su se pojavili s 20 godina, a iako je koristio ortoze, mogao je hodati bez pomoći. Ukupni klinički profil bio mu je sličan onome kod mladih odraslih osoba s CMT-om koje imaju missense mutacije.

„Ovi nalazi upućuju na nedostatak značajne povezanosti između tipa mutacije i kliničke slike, što dodatno komplicira naše razumijevanje odnosa između genotipa i fenotipa kod neuromuskularnih bolesti koje uključuju mutacije koneksina 32,“ naveli su istraživači.

Klasificiranje mutacija prema tome uzrokuju li bolest – patogene (uzrokuju bolest), vjerojatno patogene, varijante neizvjesnog značaja i varijante koje se smatraju benignima – nije pokazalo značajne kliničke razlike među tim skupinama.

„Usvajanjem nijansiranijeg pristupa pri odabiru sudionika, temeljenog na ovim korelacijama genotipa i fenotipa, možemo osmisliti učinkovitija i znanstveno utemeljenija klinička ispitivanja,“ napisali su istraživači. „To će zauzvrat ubrzati naš napredak u pronalaženju novih terapijskih intervencija za ovo onesposobljavajuće stanje.“ [4]

[4] Charcot-Marie-Tooth News (2025). Location of GJB1 gene mutations tied to CMTX1 severity: Study. Dostupno na: <https://charcot-marie-toothnews.com/news/location-gjb1-gene-mutations-linked-cmtx1-severity-study/>