

Sarepta dobrovoljno zaustavlja isporuke lijeka Elevidys u SAD-u na zahtjev FDA-e



Potez slijedi nakon smrti osobe u kliničkom ispitivanju druge genske terapije za mišićnu distrofiju

Sarepta Therapeutics dobrovoljno zaustavlja sve isporuke lijeka Elevidys (delandistrogene moxeparvovec-rokl) u SAD-u, nakon zahtjeva Američke agencije za hranu i lijekove (FDA).

Tvrtka je isprva odbila zaustaviti isporuke svoje genske terapije za Duchenne mišićnu distrofiju (DMD) za osobe koje mogu hodati, no naknadno je pristala.

Ova odluka dolazi nakon smrti osobe koja je sudjelovala u kliničkom ispitivanju druge genske terapije koju razvija Sarepta, kao i nakon smrti dvije osobe koje su ranije ove godine primile terapiju Elevidys. FDA navodi kako sada ima značajnih sigurnosnih problema povezanih s nekim molekularnim tehnologijama korištene u ovim genskim terapijama.

Sarepta je u početku tvrdila da ne postoje novi sigurnosni rizici za osobe koje mogu hodati i primaju Elevidys, ali je tvrtka u ponedjeljak objavila da će privremeno zaustaviti sve isporuke kako bi imala vremena surađivati s FDA-om na rješavanju situacije. Informacije o propisivanju lijeka Elevidys sada će se ažurirati kako bi odražavale nove sigurnosne podatke.

„Kao organizaciji usmjerenoj na potrebe pacijenata, odluka o dobrovoljnom i privremenom zaustavljanju isporuka lijeka Elevidys bila je teška, jer osobe s Duchenne mišićnom distrofijom svakodnevno gube mišićnu masu i trebaju terapije koje djeluju na bolest,“ izjavio je Doug Ingram, glavni izvršni direktor Sarepte, u priopćenju za javnost. „Važno je za pacijente kojima pružamo usluge da Sarepta zadrži produktivan i pozitivan odnos s FDA-om, a postalo je jasno da

je za održavanje tog odnosa potrebno ovo privremeno zaustavljanje dok ne odgovorimo na pitanja FDA i ne dovršimo proces dopune informacija o lijeku.“

Elevidys je genska terapija osmišljena za isporuku gena koji kodira mikrodistrofin - skraćene, ali funkcionalne verzije proteina koji je defektan kod DMD-a, u mišićne stanice. Terapija isporučuje svoj genetski teret pomoću virusnog vektora, koji je u osnovi virus koji je konstruiran tako da ne uzrokuje infekcije. Virusni vektor koji se koristi u Elevidysu naziva se AAVrh74, a ima visoki afinitet za mišićno tkivo.

FDA je prošle godine dala odobrenje za korištenje Elevidysa za osobe s DMD-om u dobi od 4 godine i starije koje mogu hodati, na temelju podataka kliničkih ispitivanja koji pokazuju da terapija poboljšava mjere motoričke funkcije. Istodobno, FDA je odobrila ubrzano odobrenje - oblik uvjetnog odobrenja - za Elevidys za upotrebu kod nepokretnih pacijenata s DMD-om u dobi od 4 godine i starijih.

U kliničkim ispitivanjima Elevidysa nisu prijavljeni smrtni slučajevi

U kliničkim ispitivanjima nisu zabilježene smrtonosne reakcije na Elevidys, ali u ožujku je nepokretni tinejdžer s DMD-om umro od akutnog oštećenja jetre nakon liječenja genskom terapijom. Drugi smrtni slučaj od akutnog oštećenja jetre nakon liječenja Elevidysom kod nepokretne osobe s DMD-om zabilježen je u lipnju. U to vrijeme, Sarepta je najavila da će zaustaviti sve isporuke Elevidysa za nepokretne pacijente, ali da će nastaviti isporuke za osobe koje mogu hodati.

Prošlog tjedna, Sarepta je izvijestila o smrti osobe koja ne može hodati, a sudjelovala je u kliničkom ispitivanju genske terapije SRP-9004 za pojasnu mišićnu distrofiju (LGMD) tipa 2D. Tvrtka je ovu smrt prijavila FDA-i u skladu s važećim zakonima.

Sarepta je navela kako se SRP-9004 i Elevidys razlikuju po bolesti koju liječe, dozi i načinu proizvodnje. Međutim, FDA izražava zabrinutost jer i SRP-9004 i Elevidys, kao i druge terapije koje Sarepta razvija, koriste isti virusni vektor AAVrh74. Imunološke reakcije na virusne vektore smatraju se jednim od glavnih uzroka oštećenja jetre pri primjeni genske terapije u krvotok.

Nakon tri prijavljena smrtna slučaja, FDA je u petak objavila da zaustavlja klinička ispitivanja Sareptinih genskih terapija za LGMD. Agencija je također zatražila od Sarepte da zaustavi sve isporuke Elevidysa te je opozvala oznaku tehnološke platforme koja je dodijeljena vektoru AAVrh74.

„Danas smo pokazali da FDA brzo reagira kada je sigurnost osoba ugrožena,“ izjavio je

povjerenik FDA-a, dr. Marty Makary, u priopćenju agencije. „Vjerujemo u pristup lijekovima za nezadovoljene medicinske potrebe, ali nećemo oklijevati poduzeti hitne mjere kada se pojavi ozbiljan sigurnosni signal.“

Sarepta se isprva protivila, navodeći da nema razloga za zaustavljanje isporuka Elevidysa za osobe koje mogu hodati.

„Ne postoje novi ili promijenjeni sigurnosni podaci za ovu skupinu osoba,“ napisala je Wendy Erler, viša potpredsjednica Sarepte za odnose s osobama koje koriste njihove terapije, u pismu zajednici objavljenom u subotu. Tada je istaknula kako je cilj Sarepte „očuvati pristup terapiji Elevidys kako bi osobe, njihove obitelji i liječnici mogli voditi informirane razgovore i donijeti vlastite odluke o liječenju.“

Ali kasno u ponedjeljak, Sarepta je objavila da će do kraja dana zaustaviti isporuke Elevidysa kako bi imala vremena ažurirati informacije o lijeku i odgovoriti na sve zahtjeve FDA-e. Tvrtka je izjavila da se „raduje suradničkom, znanstveno utemeljenom procesu pregleda i dijalogu s FDA-om“.

Sarepta pristaje na novo upozorenje u crnom okviru na oznaci terapije

Sarepta i FDA već su se dogovorili o odluci da dodaju upozorenje crnog okvira u informacijama o propisivanju lijeka Elevidys. Upozorenje će sadržavati informaciju da genska terapija može uzrokovati akutno oštećenje i zatajenje jetre.

FDA je također zatražila od Sarepte da suzi indikaciju terapije samo na pokretne osobe s DMD - što bi učinkovito opozvalo uvjetno odobrenje za nekretajuće osobe s DMD.

Sarepta nije izravno komentirala ovaj zahtjev, ali je naglasila da okuplja stručni odbor koji će razmotriti poboljšani režim imunosupresije za primjenu Elevidysa kod nekretajućih osoba s DMD. Tvrtka je izjavila da će podijeliti preporuke s FDA-om i nastaviti dijalog s agencijom. [1]

[1] Muscular Dystrophy News Today (2025). Sarepta voluntarily halts Elevidys shipments in US after FDA request. Dostupno na: <https://musculardystrophynews.com/news/sarepta-voluntarily-halts-us-shipments-dmd-gene-therapy-elevidys/>

Više doze nusinersena mogle bi dodatno poboljšati ishod liječenja SMA: proizviđač



Kliničko ispitivanje pokazuje napredak u motoričkoj funkciji i usporavanje neurodegeneracije

Režim primjene nusinersena u višoj dozi, koji je trenutačno pred odobrenjem u SAD-u, mogao bi pružiti dodatne koristi osobama sa spinalnom mišićnom atrofijom (SMA) u odnosu na odobreni režim liječenja Spinrazom, prema proizvođaču Biogenu. Nusinersen se na tržištu prodaje pod nazivom Spinraza.

Faza 3 kliničkog ispitivanja DEVOTE (NCT04089566), dio C, pokazala je da režim s višom dozom dodatno poboljšava motoričku funkciju i usporava neurodegeneraciju kod djece i odraslih koji su otprilike četiri godine bili na odobrenoj dozi Spinraze od 12 mg. Rezultati su predstavljeni prošlog mjeseca na Godišnjem sastanku za istraživanje i kliničku skrb o SMA za 2025. godinu, u organizaciji Cure SMA.

„Ovaj napor da se optimizira doziranje [Spinraze] predstavlja važan napredak za ovo područje i ima potencijal preoblikovati strategije liječenja i dodatno poboljšati ishode za osobe sa SMA“, rekla je Stephanie Fradette, voditeljica odjela za neuromuskularni razvoj u Biogenu, u pisanom intervjuu za Spinal Muscular Atrophy News Today.

Eksperimentalni režim uključuje manje početnih doza – dvije doze od 50 mg s razmakom od 14 dana – i doze održavanja od 28 mg svaka četiri mjeseca. Američka uprava za hranu i lijekove (FDA) očekuje se da će donijeti odluku o odobrenju ovog režima nusinersena 22. rujna. Zahtjevi su u postupku ocjene i u Europi, Japanu i drugim zemljama.

"Nalazi iz Dijela C studije DEVOTE dodatno jačaju sve veći broj dokaza koji podržavaju potencijalne dobrobiti režima viših doza nusinersena", rekao je Fradette u priopćenju za tisak tvrtke.

Veće doze nusinersena testirane kod različitih dobnih skupina i težine SMA

SMA je uglavnom uzrokovana mutacijama u genu SMN1 koje dovode do niskih razina SMN proteina i postupnog gubitka motoričkih neurona, živčanih stanica koje upravljaju pokretima. Spinraza je odobrena terapija koja se primjenjuje injekcijom i djeluje tako da povećava razinu SMN proteina proizvedenog iz SMN2 gena, koji djeluje kao zamjena za SMN1.

Prema Fradette, ispitivanje DEVOTE osmišljeno je kako bi testiralo više doze nusinersena kroz cijeli dobnii raspon (od novorođenčadi do 65 godina), različite težine bolesti (dvije do četiri kopije SMN2 gena) i funkcionalnog statusa (oni koji mogu hodati samostalno i oni koji ne mogu). Općenito, veći broj kopija gena SMN2 povezan je s blažim oblikom bolesti.

Prethodno objavljeni rezultati iz ključnog dijela B ispitivanja DEVOTE pokazali su da je skupina s višim dozama imala izraženiji pad razine neurofilamenta lakog lanca (NfL), pokazatelja oštećenja živčanih stanica, i 27% smanjenja rizika od smrti ili trajne potrebe za respiratorom nakon prelaska s odobrenog režima. To je dokazano kod 75 simptomatske dojenčadi s infantilnom SMA (koja se javlja unutar šest mjeseci starosti), koja prethodno nisu liječena terapijama za SMA. Slični rezultati uočeni su u maloj skupini osoba s kasnim početkom SMA (koji se javlja nakon šest mjeseci starosti).

U dijelu C ispitivanja DEVOTE, većina sudionika imala je poboljšanje motoričke funkcije nakon prelaska na režim s višom dozom. Među onima čiji je rezultat na testu gornjih ekstremiteta (RULM) bio ispod maksimalnog na početku ispitivanja, 62% ih je imalo poboljšanje nakon otprilike 10 mjeseci. RULM mjeri motoričku funkciju gornjih udova.

Slično tome, 53% je imalo poboljšanja na proširenoj ljestvici Hammersmith za motoričku funkciju (HFMSE), koja procjenjuje ukupnu motoričku funkciju. Mnogi su ostvarili klinički značajna poboljšanja, što znači napredak od tri boda na HFMSE i dva boda na RULM.

Ljestvica globalnog dojma promjene, kako su je procijenile osobe koje se brinu o ispitanicima, pokazala je poboljšanja kod 71% sudionika od prelaska na režim veće doze nusinersena.

„Ovi novi podaci upućuju na to da su dodatni funkcionalni pomaci mogući čak i kod osoba koje imaju dugogodišnju bolest i već su godinama na terapiji,“ rekao je dr. Richard Finkel, voditelj Centra za eksperimentalne neuroterapije u Dječjoj bolnici St. Jude, u priopćenju za medije.

Režim s višom dozom imao je sigurnosni profil sličan onome kod odobrenog režima. Većina nuspojava bila je blaga do umjerena i uključivala je COVID-19, upalu pluća, infekcije gornjih dišnih putova i glavobolju nakon injekcije.

U dijelu B ispitivanja, bilo je manje ozbiljnih nuspojava kod osoba liječenih višom dozom nego kod onih na dozi od 12 mg Spinraze (60% naspram 72%). U dijelu C, 92,5% sudionika imalo je nuspojave. Niti jedna od ozbiljnih nuspojava zabilježenih kod šest osoba nije bila povezana s terapijom ili njezinom primjenom.

„Znamo da među različitim oblicima SMA – kod onih koji su tek započeli terapiju i onih koji su već liječeni, onih koji mogu hodati i onih koji ne mogu, s 2, 3 ili 4 kopije SMN2 gena – još uvijek postoji potreba koju dostupni standardi skrbi ne zadovoljavaju,“ rekla je Fradette u intervjuu. „Podaci iz ispitivanja DEVOTE podržavaju potencijal viših doza nusinersena za odgovaranje na te potrebe u SMA zajednici.“

Završni podaci iz ispitivanja NURTURE (faza 2)

Tvrtka je također podijelila završne podatke iz faze 2 ispitivanja NURTURE (NCT02386553), koje je procjenjivalo učinkovitost rane intervencije s odobrenim režimom Spinraze kod djece s klinički bezsimptomatskim SMA.

Tijekom osam godina sva djeca su mogla sjediti bez potpore, 96% ih je postalo sposobno samostalno stajati, a 92% je moglo samostalno hodati, mnogi unutar normalnih razvojnih rokova. Nitko nije trebao trajnu mehaničku ventilaciju, a većina nije trebala nikakav oblik ventilacijske potpore tijekom ispitivanja.

Unatoč tome što nisu pokazivali simptome, gotovo sva djeca s dvije ili tri kopije SMN2 gena imala su povišene razine NfL-a, a više razine zabilježene su kod onih s dvije kopije, što je u skladu s težim oblikom bolesti. Ova djeca doživjela su brzo i trajno smanjenje NfL-a nakon početka liječenja Spinrazom. Osim toga, NfL je ostao nizak i kod onih koji su na početku imali vrijednosti u granicama očekivanih za zdravu dojenčad slične dobi. To sugerira „trajno suzbijanje neurodegeneracije“, dodao je Fradette u pitanjima i odgovorima.

Spinraza je općenito bila dobro podnošena u ovoj populaciji, bez novih sigurnosnih zabrinutosti. Svi su sudionici imali barem jednu nuspojavu, većinom blage do umjerene težine, a nijedno dijete nije prekinulo terapiju niti se povuklo iz ispitivanja.

„Ova postignuća su bez presedana u prirodnom tijeku bolesti kod osoba s tipom 1 ili tipom 2 SMA. Iako smo ponosni na izvanredne rezultate ispitivanja NURTURE, prepoznavamo da još

uvijek postoji prostor za više sa svim dostupnim terapijama“, rekla je Fradette. „Zato smo ostali usredotočeni na nastavak istraživanja mogućnosti liječenja osmišljenih za postizanje veće učinkovitosti, kao što su veće doze nusinersena i salanersena.“

Fradette se također osvrnula na utjecaj prve terapije koja modificira tijek bolesti.

„Na dan kada je [Spinraza] odobrena, zajednica osoba sa SMA prvi put je imala više od same nade. Toliko se toga promijenilo od tog dana – s dostupnošću probira novorođenčadi, [tri] odobrene terapije i sljedećom erom liječenja SMA na pragu. Spinraza je pomogla promijeniti značenje života sa SMA i korištena je za liječenje više od 14 000 dojenčadi, djece, tinejdžera i odraslih diljem svijeta.“ [2]

[2] SMA News Today (2025). Higher-dose nusinersen may further improve SMA outcomes: Developer.

Dostupno na: <https://smanewstoday.com/news/higher-dose-nusinersen-further-improve-sma-outcomes-trial/>

Kandidat za gensku terapiju ALS-a KLTO-202 dobiva status orphan lijeka



Liječenje daje upute za protein koji može smanjiti upalu

Američka uprava za hranu i lijekove (FDA) dodijelila je status orphan lijeka (lijeak za rijetke bolesti) kandidatu za gensku terapiju amiotrofične lateralne skleroze (ALS) tvrtke Klotho Neurosciences.

Cilj oznake je potaknuti razvoj potencijalnih tretmana za rijetke bolesti ili one koje pogađaju manje od 200.000 ljudi u SAD-u. Nudi niz pogodnosti i poticaja, poput oslobođenja od određenih naknada, poreznih olakšica za klinička ispitivanja i sedam godina ekskluzivnosti na tržištu nakon odobrenja.

„Dobivanje oznake lijeka za rijetke bolesti za [KLTO-202] za rano liječenje ALS-a naglašava važnost pružanja novih mogućnosti liječenja osobama koje pate od ove rijetke, univerzalno smrtonosne bolesti“, rekao je Joseph Sinkule, izvršni direktor tvrtke Klotho, u priopćenju za javnost tvrtke.

KLTO-202 je eksperimentalna terapija za koju se očekuje da će zaštititi živčane stanice od oštećenja isporukom uputa za protein poznat kao izlučeni alfa-Klotho (s-KL) koji se nalazi na nižim razinama u mišićima i leđnoj moždini mišjih modela ALS-a. Vjeruje se da protein smanjuje upalu i oksidativni stres, odnosno neravnotežu između proizvodnje i uklanjanja štetnih molekula koje sadrže kisik.

Što je KLTO-202?

U KLTO-202, gen koji nosi uputu za proizvodnju s-KL nalazi se unutar modificiranog i bezopasnog virusnog vektora zvanog adeno-asocirani virus (AAV). Gen je dizajniran da bude aktivan samo u neuromuskularnim spojevima, mjestu gdje živčane stanice i mišići komuniciraju, gdje se očekuje da ima mioregenerativna svojstva, što znači da može pomoći u popravljaju ili ponovnoj izgradnji mišićnog tkiva koje slabi kako živčane stanice umiru.

U životinjskim modelima ALS-a, utvrđeno je da genska terapija koja isporučuje gen koji kodira s-KL ima mnoge terapijske učinke, smanjujući upalu i poboljšavajući snagu i koordinaciju mišića. Također je odgodila pojavu simptoma, usporavajući njihovo napredovanje i produžujući preživljavanje.

Tvrtka Klotho dovršava ispitivanja u kojima se KLTO-202 testira na dva životinjska modela ALS-a kod ljudi. Također je započela proizvodnju KLTO-202, kao pripremu za planirane sastanke s regulatornim tijelima u SAD-u i Europi, kako bi razgovarali o daljnjem razvoju ovog terapijskog pristupa. Tvrtka planira pokrenuti prvu studiju s primjenom jedne doze KLTO-202 na ljudima u trećem tromjesečju sljedeće godine.

„Moja rođakinja Karen preminula je od ove strašne bolesti“, rekao je Sinkule. „Nakon što je FDA pregledala podatke koji su doveli do dodjele status orphan lijeka (lijeka za rijetke bolesti), vjerujemo da ta odluka pruža snažnu potvrdu naše znanstvene osnove i pristupa liječenju ove bolesti.“ [3]

[3] ALS News Today (2025). ALS gene therapy candidate KLTO-202 wins orphan drug status.

Dostupno na: <https://alsnewstoday.com/news/als-gene-therapy-candidate-klto-202-wins-fdas-orphan-drug-designation/>

Cure CMT i Tamarack udružuju snage kako bi proširili dostupnost ortopedskih pomagala osobama s CMT-om



Proizvodi tvrtke dostupni putem mrežne stranice neprofitne organizacije

Cure CMT surađuje s Tamarack Habilitation Technologies kako bi proširili dostupnost naprednih ortopedskih pomagala — koja se koriste za ispravljanje i podršku kostiju i mišića — za osobe s Charcot-Marie-Toothovom (CMT) bolešću.

U okviru ovog partnerstva, osobe s CMT-om imat će izravan pristup Tamarackovim uređajima putem platforme web stranice Cure CMT kako bi se smanjile prepreke u pristupu pomoćnim pomagalima. Tamarack je također uložio financijska sredstva za podršku edukativnim i istraživačkim inicijativama Cure CMT-a.

„Ovo partnerstvo predstavlja važan korak naprijed u našoj predanosti povezivanju osoba s CMT-om s alatima i tehnologijama koje im omogućuju da žive punim životom“, rekao je Pat Livney, osnivač Cure CMT-a, u priopćenju za medije. „Tamarackov inovativni pristup dizajnu ortotičkih pomagala savršeno se uklapa u našu misiju poboljšanja kvalitete života osoba koje žive s CMT-om.“

Osobama s CMT-om često su potrebne ortoze za gležanj i stopalo

CMT je skupina genetskih stanja koja zahvaćaju periferni živčani sustav, mrežu živaca koja upravlja pokretima i osjetima u rukama i nogama. To dovodi do simptoma poput mišićne

slabosti, gubitka mišićnog tkiva, trnaca i peckanja u rukama i stopalima te smanjene sposobnosti osjećaja temperature.

Osobe s CMT-om mogu imati poteškoće s hodanjem povezane s oštećenom sposobnošću podizanja stopala s tla ili pes cavusom, visoko savijenim stopalima koja su rezultat gubitka mišića oko zglobova nogu i stopala. To značajno utječe na pokretljivost i svakodnevne aktivnosti, a osobe s CMT-om često trebaju ortoze za gležanj i stopalo kako bi bili neovisni i održali kvalitetu života.

Tamarack je stvorio tehnologiju fleksurnog zgloba za ortoze za gležanj i stopalo kako bi poboljšao stabilnost, ublažio umor i poboljšao funkcionalnost, prema navodima tvrtke. Proizvodi koji koriste ovu tehnologiju imaju visoku čvrstoću i izdržljivost, lagani su i jednostavni za ugradnju te omogućuju glatku artikulaciju, navodi Tamarack.

Fleksibilni zglobovi mogu se ugraditi u prilagođene termoplastične, kompozitne i 3D printane ortopedске uređaje. Tvrtkine navlake za fleksibilne zglobove namijenjene su maksimiziranju performansi zglobova i kliničkih ishoda te poboljšanju dorzalne fleksije, odnosno kretanja stopala prema gore prema potkoljenici.

„Partnerstvo s tvrtkom Cure CMT omogućuje nam da izravno služimo zajednici koja može značajno imati koristi od naših naprednih ortotskih tehnologija“, rekao je Cole Carson, vlasnik i izvršni direktor tvrtke Tamarack. „Ponosni smo što podržavamo i njihov zagovarački rad i njihove napore da pacijente povežu s rješenjima za mobilnost koja mijenjaju život.“ [4]

[4] Charcot-Marie-Tooth News Today (2025). Cure CMT, Tamarack join to expand patient access to orthotic devices. Dostupno na: <https://charcot-marie-toothnews.com/news/cure-cmt-tamarack-expand-patient-access-orthotic-devices/>