

Terapija preskakanja egzona za Duchenne mišićnu distrofiju dobila "orphan" status od FDA-e



Cilj liječenja koje razvija NS Pharma je stabilizirati ili poboljšati mišićnu funkciju

Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) dodijelila je orphan status terapiji NS-051/NCNP-04, koja se temelji na preskakanju egzona i namijenjena je liječenju određenih osoba s Duchenne mišićnom distrofijom (DMD).

FDA dodjeljuje ovu oznaku eksperimentalnim terapijama razvijenima radi unaprjeđenja skrbi za rijetke poremećaje, odnosno za stanja koja pogađaju manje od 200.000 osoba u SAD-u. Cilj je potaknuti dodatne pogodnosti za tvrtke koje ulažu u razvoj liječenja rijetkih poremećaja, čije je tržište po definiciji ograničeno, što često otežava ostvarivanje dobiti. Među ostalim pogodnostima, terapije koje dobiju orphan status (lijeka za rijetke bolesti) imaju zajamčenu sedmogodišnju tržišnu ekskluzivnost ako na kraju budu odobrene.

Ova oznaka objavljena je u priopćenju za medije tvrtke NS Pharma, podružnice Nippon Shinyakua, koja razvija NS-051/NCNP-04. Tvrtka je navela kako je cilj terapije stabilizirati ili poboljšati mišićnu funkciju.

Preskakanje egzona

Duchenne mišićna distrofija uzrokovana je mutacijama u DMD genu koji daje upute za stvaranje mišićnog proteina distrofina. Osobe s DMD gotovo uopće ne proizvode funkcionalni distrofin, i kao rezultat toga, njihovi mišići akumuliraju više oštećenja uzrokovanih trošenjem nego što je normalno, što dovodi do simptoma MD-a poput mišićne slabosti i trošenja.

Kao i drugi geni koji kodiraju proteine, gen DMD sastoji se od dijelova koji se nazivaju eksoni isprepletenih s drugim dijelovima genetskog koda koji se nazivaju introni. Kada se gen očitava kako bi proizveo protein, pojedini egzoni se spajaju u niz koji kodira protein, slično kao što se pojedine riječi slažu u rečenicu. Brojne mutacije koje uzrokuju DMD dovode do brisanja jednoga ili više egzona iz tog niza. To dovodi do toga da se eksoni nakon mutacije ne poravnaju, zbog čega se ne može proizvesti funkcionalni protein distrofin.

Ideja terapija koje se temelje na preskakanju egzona kod Duchenne mišićne distrofije jest preskočiti jedan ili više egzona kako bi se ponovno uskladilo povezivanje preostalih egzona, čime se omogućuje stvaranje skraćene, ali funkcionalne verzije proteina distrofina. Ova strategija koristi kratke lance nukleinskih kiselina (koje čine DNK i RNK), a nazivaju se antisense oligonukleotidi. Nekoliko terapija koje se temelje na preskakanju egzona već je uvjetno odobreno za liječenje osoba s DMD-om u SAD-u.

NS-051/NCNP-04 osmišljena je da omogući preskakanje egzona 51 u DMD genu za liječenje osoba s Duchenne mišićnom distrofijom koje ispunjavaju uvjete.

Ranije ove godine FDA je terapiji NS-051/NCNP-04 dodijelila status lijeka za rijetke dječje bolesti, oznaku namijenjenu eksperimentalnim terapijama za ozbiljna, rijetka stanja koja pretežno pogađaju djecu. [1]

[1] Muscular Dystrophy News Today (2025). Exon-skipping DMD therapy gets FDA orphan drug status.

Dostupno na: <https://musculardystrophynews.com/news/exon-skipping-dmd-therapy-gets-fda-orphan-drug-status/>

Krvna pretraga može pomoći u praćenju odgovora na liječenje spinalne mišićne atrofije (SMA) lijekom Evrysdi



Studija otkriva da razine SMN proteina u krvnim stanicama odražavaju učinkovitost liječenja

Mjerenje razine proteina motoričkog neurona za preživljavanje (SMN) u krvnim stanicama može pomoći u praćenju odgovora osoba sa spinalnom mišićnom atrofijom (SMA) na liječenje lijekom Evrysdi (risdiplam), pokazalo je studija iz Japana.

Osobe koje su uzimale lijek imale su značajan porast razine SMN proteina u krvi nakon mjesec dana terapije. Tijekom sljedeće godine razine su varirale, ali su ostale iznad početnih vrijednosti. Motorne funkcije znatno su se poboljšale pet mjeseci nakon početka liječenja.

Rezultati pokazuju da je “SMN protein prikladan biomarker za praćenje i procjenu učinkovitosti liječenja Evrysdiom kod SMA,” napisali su istraživači.

Studija pod naslovom „Protein preživljavanja motornih neurona optimalni je biomarker za procjenu liječenja risdiplamom“ objavljena je u časopisu Brain and Development.

SMA u većini slučajeva nastaje zbog mutacija u genu SMN1 koji nosi upute za stvaranje SMN proteina. Kod SMA nedostatak SMN proteina uzrokuje da motorički neuroni – specijalizirane živčane stanice koje upravljaju pokretom – postupno slabe, propadaju i odumiru. To rezultira simptomima SMA poput slabosti i propadanja mišića.

Potrebni biomarkeri

Tipovi SMA razlikuju se prema težini bolesti i dobi pojave simptoma. Kod SMA tipa 1, najtežeg

oblika, simptomi se pojavljuju unutar prvih šest mjeseci života. Osobe s tipom 2 imaju nešto manje teške simptome koji se javljaju između 6. i 18. mjeseca, dok se simptomi tipa 3 pojavljuju tek kasnije u djetinjstvu ili adolescenciji.

Evrysdi je dnevna terapija koja mijenja tijek bolesti, dostupna kao aromatizirana otopina ili oralna tableta. Cilja na gen SMN2, koji, poput SMN1, sadrži upute za stvaranje SMN proteina. Uobičajeno, proces koji se naziva spajanje dovodi do stvaranja kraćeg, manje stabilnog i slabo funkcionirajućeg SMN proteina iz SMN2. Evrysdi ispravlja spajanje gena kako bi povećao funkcionalni SMN stvoren od SMN2.

Unatoč napretku u liječenju SMA, i dalje postoji potreba za pouzdanim metodama praćenja odgovora na liječenje koji su pouzdani tijekom cijelog života i neovisni o težini bolesti. “Sve je veća potreba za biomarkerima koji olakšavaju donošenje odluka tijekom kliničkog tijeka bolesti te služe kao objektivne mjere terapijskih učinaka,” napisali su istraživači.

Istraživački tim ranije je razvio tehniku mjerenja razine SMN pomoću uzoraka krvi. U novoj studiji primijenili su ovu metodu kod osoba sa SMA koje su primale Evrysdi, promatrajući motoričku funkciju, elektrofiziološko testiranje (s fokusom na aktivnost mišićnih stanica) i krvne pretrage.

Promatrali su 25 osoba u dobi od 6 mjeseci do 68 godina. Većina je imala SMA tipa 2 ili 3 i mogla je sjediti. Jedna osoba imala je SMA tipa 1. Dvanaest sudionika prethodno je primilo drugo liječenje za SMA: jedanaest Spinrazu (nusinersen), a jedan Zolgensmu (onasemnogene abeparvovec-xioi).

Kontrolni pregledi provedeni su nakon otprilike jednog, dva, pet, osam i dvanaest mjeseci od početka terapije.

Među sudionicima koji su imali vidljivo poboljšanje bila je i osoba koja je ranije izgubila mogućnost pokretanja glave i trebala nazogastričnu sondu za prehranu. “Osoba je povratila kontrolu glave unutar mjesec dana od početka liječenja i nakon četiri mjeseca više nije trebala nazogastričnu sondu,” naveli su istraživači.

Poboljšanja motoričkih sposobnosti mjerena ljestvicom Hammersmithovom proširenom funkcionalnom motoričkom skalom (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded - HFMSE) postala su statistički značajna nakon osam mjeseci liječenja. U tom trenutku svi sudionici imali su značajno poboljšanje na elektrofiziološkim pretragama. Koristi su zabilježene i u mjerama funkcije gornjih udova i kapaciteta za vježbanje.

Srednja razina SMN proteina značajno je porasla nakon mjesec dana terapije. Četrnaest sudionika

imalo je trostruko ili veće povećanje, a još osam peterostruko ili veće povećanje. Poboljšanja su se održala tijekom svih 12 mjeseci studije.

„Možda postoji mehanizam kojim se ekspresija [proizvodnja] proteina SMN povećava nakon početka uzimanja [Evrysdi], ali se zatim degradira, smanjuje i potom stabilizira“, primijetili su istraživači.

Kod tri sudionika koji su redovito uzimali terapiju zabilježeno je smanjenje razine SMN proteina u određenom trenutku u odnosu na vrijeme prije početka uzimanja Evrysdi. Prema istraživačima, to je moglo značiti da lijek nije uspješno povećao stvaranje funkcionalnog SMN-a ili da metoda mjerenja ima ograničenja.

“Budući da je studija provedena na raznolikoj skupini s različitim tipovima i težinom bolesti, teško je samo na temelju ovih rezultata tvrditi da je mjerenje SMN proteina dovoljno da se procijeni učinkovitost Evrysdi,” napisali su istraživači.

“Mjerenje SMN proteina može poslužiti kao pokazatelj podnošljivosti terapije i pridržavanja režima liječenja, kao i kao mjera odgovora na terapiju. Kod osoba kod kojih se kliničko poboljšanje možda neće jasno vidjeti, povećane razine SMN proteina može ih motivirati na nastavak liječenja,” zaključili su istraživači. [2]

[2] SMA News Today (2025). Blood test may help track response to SMA treatment Evrysdi.

Dostupno na: <https://smanewstoday.com/news/blood-test-help-track-response-sma-treatment-evrysdi/>

U ispitivanju Neuronata-R donosi pomaže osobama s ALS-om sa sporijim napredovanjem bolesti



Razvojni programer planira iduće godine podnijeti zahtjev FDA-i za odobrenje terapije

Kod odraslih osoba s amiotrofičnom lateralnom sklerozom (ALS) koji imaju sporiju progresiju bolesti, terapija matičnim stanicama Neuronata-R (lenzumestrocel) – uvjetno odobrena u Južnoj Koreji za liječenje ALS-a – pokazala se korisnom u očuvanju svakodnevnih funkcija i kapaciteta disanja, a istovremeno smanjuje znakove oštećenja živaca i upale.

To pokazuju cjeloviti podaci iz ALSUMMIT-a (NCT04745299), kliničkog ispitivanja faze 3 koje je u tijeku na pet južnokorejskih lokacija, a koje testira sigurnost i učinkovitost terapije. Studija je procjenjivala koliko dobro Neuronata-R djeluje, čak tri godine, na usporavanje napredovanja bolesti kod ovih pacijenata.

Proizvođač Corestemchemon planira do kraja godine zatražiti sastanak s američkom Agencijom za hranu i lijekove (FDA) radi rasprave o ovim rezultatima, prema priopćenju tvrtke. Biotehnološka tvrtka zatim očekuje da će iduće godine podnijeti zahtjev za odobrenje biološkog lijeka, tražeći ubrzano odobrenje za Neuronata-R u Sjedinjenim Američkim Državama.

Ova se strategija nadovezuje na ranije regulatorne odluke, poput odobrenja koje je FDA dala Biogenovu lijeku Qalsody (tofersen) za liječenje ALS-a, navodi se u priopćenju.

Novi podaci predstavljeni su početkom mjeseca na konferenciji PACTALS 2025 u Australiji, a iznio ih je glavni istraživač ALSUMMIT-a Ki-Uk Oh, dr. med., dr. sc., i profesor na

Sveučilišnoj bolnici Hanyang u Seulu. Prema riječima proizvođača, „značajna poboljšanja potvrđena su u podskupini sporoprogresivnih pacijenata“ u ispitivanju.

ALS je progresivna bolest kod koje motorički neuroni, živčane stanice odgovorne za upravljanje pokretima mišića, postupno propadaju i odumiru, što dovodi do gubitka snage i kontrole mišića. S vremenom to može ograničiti svakodnevne aktivnosti poput hodanja, hranjenja i govora te skratiti životni vijek.

Neuronata-R koristi mezenhimske matične stanice, vrstu odraslih matičnih stanica koje se mogu uzeti iz koštane srži. Te stanice imaju sposobnost obnavljanja i razvoja u različite vrste stanica, što može pomoći u obnovi oštećenih motoričkih neurona.

Nakon uzgoja u laboratoriju stanice se pomiješaju s cerebrospinalnom tekućinom koja okružuje mozak i kralježničnu moždinu, a zatim se vraćaju u organizam putem intratekalne injekcije, izravno u spinalni kanal.

ALSUMMIT je pokrenut 2021. godine nakon ranijeg ispitivanja faze 1/2 (NCT01363401) u kojem je sudjelovalo 72 odraslih osoba s ALS-om i koje je pokazalo da Neuronata-R ima potencijal usporiti napredovanje bolesti. Kliničko ispitivanje faze 3 osmišljeno je kako bi se potvrdile koristi Neuronata-R-a kod procijenjenih 115 osoba kojima je dijagnosticiran obiteljski ili sporadični oblik ALS-a unutar prethodne dvije godine.

Sudionici, u dobi između 25 i 75 godina, nasumično su raspoređeni u tri skupine. Jedna skupina primila je dvije intratekalne injekcije Neuronata-R, a zatim tri placeba (skupina 1), dok je druga primila pet intratekalnih injekcija Neuronata-R (skupina 2). Treća skupina, kontrolna skupina, primila je samo placebo.

U svim skupinama prve dvije injekcije davane su u razmaku od 26 dana, a preostale nakon četiri, sedam i deset mjeseci.

Neuronata-R nije ostvario glavni cilj poboljšanja rezultata Kombinirane procjene funkcije i preživljavanja (CAFS) - mjere koja kombinira rezultate ALS funkcionalne ocjenjivačke ljestvice - revidirane (ALSFRS-R) i preživljavanja - nakon šest mjeseci. Međutim, koristi su uočene kod osoba čija je bolest sporije napredovala.

Nakon 12 mjeseci osobe sa sporijim napredovanjem bolesti koje su primile terapiju Neuronata-R-om imale su u prosjeku znatno više rezultate na skali ALSFRS-R od onih koje su primale placebo (31,2 naspram 26,4 boda). Skala ALSFRS-R procjenjuje sposobnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti, a viši rezultat znači bolju funkcionalnost.

Koristi uočene samo kod osoba s sporijom progresijom bolesti

Ova podskupina osoba također je ostvarila značajno više rezultate na CAFS-u nakon jedne godine (20,95 u skupini 1 i 24,78 u skupini 2 u usporedbi s 17,92 boda u skupini s placebo), što potvrđuje da su osobe liječene lijekom Neuronata-R imale bolje svakodnevne funkcije i dulje živjele u boljem zdravlju u usporedbi s onima koji su primali placebo.

Funkcija pluća testirana je korištenjem sporog vitalnog kapaciteta, koji mjeri koliko zraka osoba može polako izdahnuti nakon dubokog udaha. Osobe u skupini 2 koji su primali Neuronata-R imali su značajno veći spori vitalni kapacitet od onih koji su primali placebo (62,2% naspram 50,6%), što sugerira da terapija pomaže u očuvanju funkcije pluća.

Istraživači su također proučavali razine lakog lanca neurofilamenta, biomarkera oštećenja živčanih stanica, i monocitnog kemoatraktantnog proteina 1, biomarkera upale. Oba biomarkera bila su snižena kod pacijenata liječenih Neuronatom-R, što sugerira da terapija može zaštititi motorne neurone i smanjiti upalu.

„[Ovi] nalazi potvrđuju potencijal Neuronata-R za očuvanje funkcije i respiratornog kapaciteta kod ALS-a - ishodi izravno povezani s kvalitetom života i preživljavanjem“, navodi se u priopćenju. [3]

[3] ALS News Today (2025). In trial, Neuronata-R benefits ALS patients with slower progression.

Dostupno na: <https://alsnewstoday.com/news/neuronata-r-benefits-als-patients-slower-progression-trial-data/>

SDDH @-BILTEN

**Zagovaratelji nastoje povećati vidljivost CMT-a
tijekom Mjeseca svjesnosti**



„Bolest je nevidljiva jer nitko o njoj ne govori”, poručuje udruga

Rujan je Mjesec svjesnosti o Charcot-Marie-Tooth (CMT) mišićnoj distrofiji, a organizacije rade na povećanju njezine vidljivosti – bolesti koja često ostaje neprimijećena.

„CMT nije nevidljiva zato što je rijetka. Ona je nevidljiva zato što nitko o njoj ne govori”, stoji na mrežnoj stranici Udruge za Charcot-Marie-Tooth u povodu Mjeseca svjesnosti.

Udruga je pozvala zagovaratelje „da se uključe u razgovor, podijele svoju priču i pomognu drugima da vide stvarnost života s CMT-om, kakva god ona bila“.

Tijekom rujna udruga će prikupljati sredstva kako bi ojačala svoju misiju pružanja podrške osobama s CMT-om i ubrzavanja istraživanja novih tretmana. Svaka donacija u ovom mjesecu bit će udvostručena.

Udruga također potiče osobe koje žive s CMT-om da govore o svojim iskustvima na društvenim mrežama koristeći oznaku #NowYouSeeCMT, kako bi se podigla vidljivost CMT-a u zajednicama. Članovi obitelji, stručnjaci i suradnici mogu izraziti podršku korištenjem oznake #NowISeeCMT. Udruga je izradila i posebni okvir za profile na društvenim mrežama kako bi se poruka dodatno širila.

SDDH @-BILTEN

Fotoizazov osmišljen da pokaže nevidljive učinke bolesti

Zaklada za nasljedne neuropatije (HNF) također radi na povećanju vidljivosti CMT-a u ovogodišnjem Mjesecu svjesnosti. Zaklada provodi fotoizazov #CMTUnseen, čiji je cilj prikazati načine na koje CMT utječe na osobe, a koji nisu očiti promatračima izvana.

Izazov potiče osobe s CMT-om da podijele dvije fotografije jednu do druge: jednu koja prikazuje vidljive učinke CMT-a, a drugu koja ističe one učinke koji često ostaju neprimijećeni. Zaklada potiče članove zajednice da objavljuju fotografije s oznakama #CMTUnseen, #HNF4CMT, #CMTAwarenessMonth i #CMTweGotThis, uz poveznicu na stranicu za prikupljanje sredstava zaklade ili na vlastite objave za prikupljanje sredstava na društvenim mrežama.

Zaklada je također izradila okvir za društvene mreže i plakat kako bi pomogla u širenju točnih informacija o CMT-u tijekom Mjeseca svjesnosti.

„Ovog rujna zajedno možemo osvijetliti CMT, educirati druge o nasljednim neuropatijama i nadahnuti nadu u našoj zajednici”, poručila je zaklada.

CMT označava skupinu rijetkih genetskih poremećaja obilježenih neuropatijom (oštećenjem živaca), što dovodi do poteškoća s kretanjem i osjetima. Procjenjuje se da s CMT-om živi više od 3 milijuna ljudi u svijetu. Mjesec svjesnosti o CMT-u obilježava se svakog rujna s ciljem podizanja svijesti o ovoj često nevidljivoj bolesti. [4]

[4] Charcot-Marie-Tooth News Today (2025). Advocates aim to raise visibility of CMT during Awareness Month. Dostupno na: <https://charcot-marie-toothnews.com/news/advocates-aim-raise-visibility-cmt-awareness-month/>