

## Započinje treća faza ispitivanja Pfizerove genske terapije za Duchenne

U prijašnjem @biltenu istaknuli smo temu kliničkih ispitivanja vezanih za gensku terapiju Duchenne mišićne distrofije SGT-001 (u fazi 1/2). U nastavku donosimo novosti vezane uz Pfizerovu gensku terapiju PF-06939926 namijenjenu liječenju Duchenne mišićne distrofije (DMD), a čije se ispitivanje nalazi u fazi 3. Prvi dječak primio je gensku terapiju [PF-06939926](#), u fazi 3 ispitivanja navedene genske terapije.

„Pokretanje našeg ključnog ispitivanja, što je prvi program genske terapije DMD - faze 3 koji započinje upisom sudionika koji ispunjavaju uvjete, važna je prekretnica za zajednicu jer trenutno ne postoji odobreno liječenje za sve genetske oblike DMD“ - izjavila je u priopćenju za medije Brenda Cooperstone, glavna razvojna direktorica u tvrtki Pfizer Global Product Development.

Pod nazivom CIFFREO (NCT04281485), ispitivanje će procijeniti sigurnost i učinkovitost terapije za do 99 dječaka s DMD u dobi od četiri do sedam godina koji mogu samostalno hodati. Selekcija se odvija na odabranim mjestima u Italiji, Izraelu i Španjolskoj - informacije su dostupne [ovdje](#). Planira se da se ova faza ispitivanja provede u 55 ustanova u 15 zemalja.

Glavni cilj studije su promjene u rezultatima procjene, godinu dana nakon liječenja, putem skale „The North Star Ambulatory Assessment“ (NSAA). NSAA je test motoričkih funkcija od 17 stavki koji se obično koristi za praćenje napredovanja bolesti i učinaka liječenja djece s DMD.

Ispitanici će, u prvoj godini ispitivanja, intravenskim putem nasumično dobiti gensku terapiju PF-06939926 ili placebo. Ove grupe ispitanika zamijenit će se u drugoj godini ispitivanja te će liječeni genskom terapijom dobivati placebo infuziju, a oni koje su isprva dobivali placebo primat će intravensku infuziju genske terapije. U prvoj godini odnosno na početku ispitivanja gensku terapiju dobit će gotovo dvije trećine dječaka uključenih u ispitivanje. Prihvatljivi ispitanici moraju biti na svakodnevnom liječenju glukokortikoidima-prednisonom, prednizolonom ili Emflazom (deflazacort), najmanje tri mjeseca prije upisa. Tijekom prve dvije godine ispitivanja nastaviti će s navedenim svakodnevnom terapijama. Sudionici će se nastaviti pratiti pet godina nakon tretmana s PF-06939926 (genskom terapijom).

# SDDH @-BILTEN

"Vjerujemo da će ova genska terapija, ukoliko se pokaže uspješnom u fazi 3, imati značajan potencijal poboljšati putanju progresije DMD te stoga radimo sa svjetskim regulatornim tijelima kako bismo pokrenuli ovaj program što je brže moguće u drugim zemljama", izjavila je Cooperstone.

Koristeći modificirani i bezopasni adeno-povezani virus kao vektor (AAV9), eksperimentalna genska terapija u mišićne stanice oboljelih ubacuje kraću, ali funkcionalnu kopiju gena DMD. Stanice čitaju upute na ovom terapijskom genu kako bi proizvele "mini-distrofin", ogoljenu, ali potpuno ispravnu verziju potrebnog proteina distrofina.

Očekuje se da jedna doza PF-06939926 primijenjena izravno u krvotok može usporiti ili zaustaviti progresivno slabljenje mišića karakteristično za DMD. Američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) nedavno je dodijelila genskoj terapiji PF-06939926 oznaku „fast status track“, zasnovanu na pozitivnim rezultatima poput kontinuirane proizvodnje proteina „mini distrofina“ u mišićnim tkivima i poboljšanja motoričke funkcije u ispitivanju faze 1b (NCT03362502) kod dječaka i muškaraca s DMD. Ova oznaka pomaže ubrzati klinički razvoj, regulatorni pregled i ulazak na tržište nakon odobravanja tretmana koji potencijalno mogu riješiti ozbiljna stanja bolesti. FDA je također dodijelila oznaku rijetkih dječjih bolesti za terapiju te zajedno sa Europskom agencijom za lijekove oznaku - orphan drug status (navedeni status označava lijekove koji su namijenjeni liječenju, prevenciji ili dijagnozi rijetkih bolesti ili stanja). Ove oznake donose dodatne razvojne i marketinške poticaje potencijalnim tretmanima rijetkih bolesti.[1]



[1] *Muscular Dystrophy News*. Dosing Begins in Phase 3 Trial of Pfizer's Gene Therapy for Duchenne (2021). Dostupno na: <https://muscular dystrophy news.com/2021/01/14/dosing-begins-pfizer-phase-3-trial-pf-06939926-gene-therapy-duchenne/>

## Trudnoća može pogoršati simptome CMT, ali bez utjecaja na ishode

Prema istraživanju provedenom u Italiji, Charcot-Marie-Tooth bolest (CMT) ne utječe značajno na ishode trudnoće, ali trudnoća može uzrokovati pogoršanje simptoma CMT-a. Istraživanje stoga preporučuje da buduće majke s CMT budu pod pažljivim nadzorom. Iako su ishodi poput pobačaja i zdravlja novorođenčadi bili slični među ženama s CMT i onima bez, istraživači su primijetili veću stopu određenih komplikacija, poput ranijeg poroda među ženama s CMT.

Istraživanje „[Trudnoća kod Charcot-Marie Tooth bolesti](#)“ objavljeno je u časopisu „[Neurology](#)“. Iako su već ranije opisane veće stope komplikacija i pogoršanje simptoma CMT tijekom trudnoće, nijedna velika i sustavna studija nije riješila taj problem. Znanstvenici iz talijanske CMT mreže i sveučilišta širom Italije proveli su veliku analizu slučajeva među ženama s CMT koje su registrirane u talijanskom registru CMT. Sastavili su i analizirali podatke o stopama trudnoće i komplikacijama tokom poroda, zdravlju novorođenčadi i progresiji CMT tijekom trudnoće. Istraživači su istaknuli kako bi posljednji istaknut problem mogao biti posebno važan za žene s CMT1A jer porast razine progesterona tijekom trudnoće povećava ekspresiju gena PMP22, čija dodatna kopija uzrokuje ovaj podtip

Istraživači su prikupili podatke o 139 osoba s CMT te 31 kontrolnom uzorku približne dobi. Budući da je kontrolni uzorak bio mali, istraživači su ispitivali i druge referentne populacije dostupne iz podataka Nacionalnog zdravstvenog sustava i znanstvene literature. Iako veći broj žena s CMT od kontrolne populacije nije zatrudnio te je većina ukazala na CMT kao faktor koji pridonosi odluci da ne rađaju, ukupna stopa trudnoće po ženi bila je slična u obje skupine i u referentnoj populaciji.

Ukupno 86 žena s CMT i 24 iz kontrolne skupine imalo je detaljne informacije o trudnoći. Kod žena s CMT bile su 193 trudnoće, 157 poroda sa 163 novorođenčadi i šest blizanaca, u kontrolnim skupinama bilo je 59 trudnoća i 46 poroda, s jednim blizancima. Otprilike polovica trudnica s CMT imala je CMT1A što je ukupno 109 trudnoća. Drugi najčešći podtipovi CMT bili su CMT1B (sedam žena i 19 trudnoća), CMT2A (šest žena, 12 trudnoća), CMTX1 (pet žena, 10 trudnoća), CMT2I/J (četiri žene, sedam trudnoća) i CMT2F (dvije žene, četiri trudnoće). Žene s CMT u usporedbi s kontrolnom skupinom nisu pokazale značajne razlike u pogledu stope porođaja (81% naspram 78%), spontanog pobačaja (11,4% naspram 15,3%), dobrovoljnog pobačaja (7,3% naspram 6,8%) i carskog reza (hitni i planirani). Težina i zdravlje novorođenčadi nisu se razlikovali među ženama s CMT, kontrolnom skupinom ili širom referentnom populacijom.

Najveće razlike dogodile su se u stopama placente previe (gdje placenta djelomično ili u potpunosti pokriva majčin cerviks: 1,6% žena s CMT, naspram 0,4% u referentnoj populaciji), abnormalni položaji fetusa, što može zakomplicirati porod (8,4% naspram 4,5%) i prijevremeni porod (20,3% prema 6,9%), od kojih se većina dogodila u 34. do 36. tjednu. Iako su istraživači očekivali da će se simptomi CMT pogoršati primarno prije svega kod žena s CMT1A, uočili su pogoršanje statusa bolesti kod 18 trudnoća među 14 žena, s različitim CMT-podtipovima. Osam od 44 žene s CMT1A doživjelo je takvo pogoršanje, kao i dvije od šest žena s CMT2A, jedna od sedam s CMT1B, obje, ujedno i jedine žene s CMT2E i CMT2F te jedna žena s nepoznatim podtipom. Deset od 14 žena imalo je više trudnoća, a od toga četiri žene imale su progresiju bolesti. Simptomi triju žene pogoršali su se u dvije od tri trudnoće dok je jedna žena prijavila pogoršanje simptoma u obje trudnoće. Preostalih šest žena prijavilo je pogoršanje simptoma u samo jednoj trudnoći.

U 14 od 18 slučajeva istaknuto je kako se žene nisu oporavile od progresije bolesti povezane s trudnoćom. Istraživači su upozorili da zbog retrospektivne prirode studije nisu mogli uskladiti sve podatke koje su prikupili s medicinskom dokumentacijom oboljelih, što bi moglo dovesti do predviđanja nekih činjenica. Bez obzira na to, ovo je istraživanje do danas najveće koje je analiziralo odnos između trudnoće i CMT. Znanstvenici su zaključili kako su rezultati ovog istraživanja općenito ohrabrujući s obzirom na tijek i ishod trudnoće kod CMT, ali ističu potrebu za pružanjem podrške oboljelim ženama tijekom i nakon trudnoće, a posebno na kraju, zbog velike stope prijevremenih poroda i uočenih pojava pogoršanja simptoma CMT. [2]



[2] *Charcot-Marie-Tooth News. Pregnancy Can Worsen CMT Symptoms With Outcomes Unaffected, Italian Study Finds (2021).* Dostupno na: <https://charcot-marie-toothnews.com/2021/01/12/pregnancy-outcomes-unaffected-but-cmt-symptoms-can-worsen-italy-study/>

## Cjepiva protiv COVID-19 predstavljaju mali rizik za osobe s rijetkim bolestima

Očekuje se da će dva cjepiva protiv COVID-19, koja su nedavno dobila žurno odobrenje SAD-a i drugih svjetskih regulatornih agencija, predstavljati mali rizik za osobe s rijetkim bolestima, uključujući osobe s ugroženim imunološkim sustavom ili one koji sudjeluju u testiranjima genskih terapija. To je poruka nedavnog webinaru koji je organizirala Nacionalna organizacija za rijetke poremećaje (*National Organization for Rare Disorders - NORD*), a na kojem su službenici američke Uprave za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration - FDA*) i Centri za kontrolu i prevenciju bolesti (*Centers for Disease Control and Prevention - CDC*) odgovorili na zabrinutost osoba s rijetkim bolestima u vezi s novo dostupnim cjepivima protiv COVID-19.

Webinar su organizirale organizacije: *ALS Association*, *Cystic Fibrosis Foundation* i *Muscular Dystrophy Association*. Osobe koje žive s rijetkim bolestima suočile su se s jedinstvenim izazovima u očuvanju tjelesne i emocionalne dobrobiti tijekom pandemije COVID-19 i s njom povezanih izolacija (lockdowna). Prema istraživanju koje je proveo NORD, većina ispitanika (98%) zabrinuta je zbog utjecaja COVID-19 na svoju bolest, a više od dvije trećine (69%) također je zabrinuto zbog nedostatka presudnih lijekova i osobne zaštitne opreme. Značajno je da je 79% ispitanih, otkazalo liječničke preglede kao rezultat pandemije. FDA je nedavno odobrila žurnu uporabu dvaju cjepiva protiv COVID-19: cjepivo [Pfizer](#) i [BioNTech](#) za osobe starije od 16 godina i cjepivo [Moderna](#) za one starije od 18 godina. Do danas je raspoređeno 10-12 milijuna doza. Ova odobrenja za hitnu uporabu značajno skraćuju uobičajeno duge postupke odobravanja novih lijekova i omogućuju im brži ulazak na tržište, ali obično s manje dokaza. Međutim, Peter Marks, direktor FDA Centra za procjenu i istraživanje bioloških lijekova (*Center for Biologics Evaluation and Research, CBER*), jasno je rekao da su dokazi o učinkovitosti potrebni za ova cjepiva protiv COVID-19 "na mnogo načina" slični dokazima o cjepivu odobrenom putem uobičajenog postupka. „Oni imaju jasne i uvjerljive dokaze da su sigurni i učinkoviti. Proučavani su u velikim ispitivanjima, jedno na 44 000 ispitanika, te drugo na 30 000“, objasnio je Marks, stručnjak za internu medicinu, hematologiju i medicinsku onkologiju. Iako mala, postoji određena nesigurnost oko upotrebe cjepiva COVID-19, posebno kod osoba s rijetkim bolestima. To prvenstveno proizlazi iz izazova pronalaženja dovoljnog broja ljudi s takvim bolestima za sudjelovanje u ispitivanjima cjepiva. "Zaista je teško proučavati učinkovitost i sigurnost cjepiva kod jedne rijetke bolesti jer jednostavno nemamo dovoljno ljudi s tim bolestima da bismo mogli donijeti značajne zaključke", izjavio je Stephen Hahn, povjerenik FDA. Ipak, na temelju dosadašnjih dokaza, FDA ne osjeća zabrinutost da će cjepiva protiv COVID-19 nanijeti štetu onima koji imaju rijetku bolest, uključujući one s ugroženim imunološkim sustavom - rekao je Marks. Veće je pitanje, hoće li oni biti jednako učinkoviti među ovom populacijom. U ovom trenutku znanstvenici ne znaju sa sigurnošću odgovor na to pitanje.

No budući da su mnoge osobe s rijetkim bolestima, osobito one s bilo kojim oblikom respiratornog poremećaja ili dijabetesom, u opasnosti od ozbiljnijih infekcija COVID-19, dobrobit može nadmašiti rizik, izjavio je Marks te naglasio važnost razgovora oboljelih sa svojim pružateljima zdravstvenih usluga o pojedinačnim prednostima i rizicima cjepiva. Na pitanje trebaju li osobe s rijetkim bolestima prednost dati jednom cjepivu u odnosu na drugo, Marks je objasnio da su to slična cjepiva, s vrlo bliskim rasporedom doziranja. "Trenutno je najbolje cjepivo ono koje možete pravovremeno dobiti", izjavio je. Dva dostupna cjepiva koriste mRNA - posrednu molekulu koja prenosi informacije iz DNK za proizvodnju proteina kako bi stanice naučile kako stvarati virusne proteine koji pokreću imunološki odgovor na SARS-CoV-2, virus koji uzrokuje COVID-19. Oba cjepiva pokazala su djelotvornost od 94-95%, što znači da su kod tog postotka osoba spriječila razvoj zaraze, u odnosu na placebo tretmane. Za usporedbu, godišnje cjepivo protiv gripe obično je učinkovito oko 70%. Dva cjepiva protiv COVID-19 također su pokazala snažne sigurnosne profile, s alergijskim reakcijama koje su se javljale kod jedne od 100 000 osoba ili manje. Značajno je kako su reakcije koje su se dogodile izazvale jedna od komponenti cjepiva koju FDA i CDC istražuju.

Uz navedeno, posebno se razmatralo i raspravljalo o novim tipovima SARS-CoV-2, poput onog nedavno otkrivenog u Ujedinjenom Kraljevstvu. Iako se čini da se ovaj virus širi brže od ostalih sojeva, dosadašnja cjepiva do sada djeluju učinkovito protiv njega, izjavio je Marks. Još više zabrinjavajući je južnoafrički soj, koji je možda slabije istražen. Iako i FDA i CDC i dalje prikupljaju informacije o ovom novom soju, Marks je komentirao kako će, ukoliko se cjepiva moraju prilagoditi ovom ili drugim novim sojevima, agencije za javno zdravstvo biti bolje pripremljene i sposobne proizvesti cjepivo bez potrebe gubljenja četiri do šest mjeseci u kliničkim ispitivanjima. "Ono što mislim da smo svi naučili, svi koji ove godine živimo s COVID-19, jest da se moramo pripremiti za neočekivano", zaključio je. [3]



[3] Muscular Dystrophy News, COVID-19 Vaccines Pose Little Risk to Rare Disease Patients, FDA, CDC Say (2021). Dostupno na: <https://muscular dystrophy news.com/2021/01/25/covid-19-vaccines-pose-little-risk-to-rare-disease-patients-fda-cdc-officials-say/>

## Neuromuskularne bolesti, mentalno zdravlje i meditacija

Život s neuromuskularnom bolesti (NMB) uključuje specifične izazove koji mogu stvoriti stres i pridonijeti promjenama u fizičkom i mentalnom zdravlju. Može li meditacija na specifične načine pomoći u nošenju s neuromuskularnim bolestima?

Mnogi dokazi upućuju na to kako meditacija mijenja tjelesno stanje osobe, a te se intervencije obično koriste za pomoć ljudima sa svim vrstama fizičkih simptoma, poput kronične boli. Opuštanje i smanjenje stresa mogu smanjiti upale u tijelu, što je u skladu s onime što se ističe u vezi "um-tijelo". Istraživanja pokazuju da meditacija, mindfulness (terapija pune svjesnosti) i slične tehnike smanjenja stresa mogu posebno pomoći održavanju zdravlja srca i dišnog sustava. Ako se osobe uz pomoć meditacije i sličnih tehnika osjećaju ugodnije te su manje uznemirene vjerojatno će se i učinkovitije nositi s tretmanima, hospitalizacijama i drugim aspektima liječenja NMB. Sveukupno, postoji mnoštvo dokaza koji pokazuju da briga o psihološkom zdravlju također može dovesti do pozitivnijih rezultata tjelesnog zdravlja. Postoji mnogo različitih vrsta meditacije i tehnika pune svjesnosti. Cilj obje je biti svjesniji sebe svojih osjetila te isključiti reakciju „fight or flight” (reakcija tijela na strah/opasnost)\* koja je odgovor autonomnog živčanog sustava. Navedene tehnike promiču opuštanje i pomažu nam da vrlo pažljivo pratimo svoje emocije, misli i sve drugo što se u tom trenutku događa. Često uključuju vježbe i poticaje za korištenje vještina poput dubokog disanja ili usmjeravanje naše pažnje na pomažuće misli ili slike. U doba medija i tehnologije postoje brojne skripte, YouTube videozapisi, aplikacije za pametne telefone, audio datoteke i drugi alati online alati koji su izvrsni vodiči za vođenje kroz postupak. Kada se učinkovito primjenjuju, mindfulness i meditacija prirodno izazivaju pozitivne emocije i/ili fizička stanja koja omogućuju bijeg od stresa ili neugodnih fizičkih podražaja.



Drugi alati ili prakse samopomoći namijenjeni osobama s kroničnim bolestima ili invaliditetom

Tehnike opuštanja poput dijafragmatičnog disanja, progresivnog opuštanja mišića i kognitivno-bihevioralnih strategija koje uključuju promjenu nečijeg mišljenja i djelovanja uvijek su korisne. Kognitivne tehnike mogu se koristiti za osvještavanje uobičajenih pogrešaka u razmišljanju (poput katastrofiranja) te promjena misli kako bi bile korisnije. Strategija koja se koristi za liječenje depresije i koja može pomoći u prevenciji depresije naziva se „tehnika bihevioralne aktivacije“ (planiranje rasporeda uz uključivanje aktivnosti koje pružaju užitak ili osjećaj uspjeha). Ova strategija naglašava važnost rasporeda vremena i bavljenja pozitivnim aktivnostima koje jačaju raspoloženje. Kao i kod tjelesnog zdravlja, zdrave navike općenito služe kao temelj i za mentalno zdravlje. Stoga je bitna tjelesna aktivnost, zdrava prehrana, san, a od vitalne je važnosti i podrška zajednice odnosno povezivanje s onima koji su također oboljeli od NMB. Uz potporu osobi s NMB također je bitno i podržati te voditi brigu o mentalnom zdravlju svake osobe unutar obitelji. Važno je tražiti načine za jačanje neovisnosti kad god je to moguće. U doba stresa ljudi imaju koristi od rutine i pristupa ugodnim aktivnostima koje mogu smanjiti tjeskobu i održati osjećaj normalnosti. Profesionalne službe za mentalno zdravlje preporučuju se (i mogu biti izuzetno korisne) ako prilagodba ili suočavanje počnu utjecati na nečiju ukupnu sreću, odnose ili svakodnevno funkcioniranje. [4]



[4] Muscular Dystrophy Association. Living with Muscular Dystrophy - Meditation and Neuromuscular Disease (2021). Dostupno na: <https://strongly.mda.org/meditation-and-neuromuscular-disease/>