



FN MOTOL



2. LF UK

Studie ActiLiège Next

"Chytré hodinky" jako digitální biomarker motorických funkcí u pacientů s Duchennovou svalovou dystrofií: klinické hodnocení parametru SV95C - výsledky studií ActiLiège-Next a EMBARK.

MUDr. Anežka Dolanská

Nervosvalové centrum Kliniky dětské neurologie 2. LF UK a FN Motol, Praha



FN MOTOL



2. LF UK

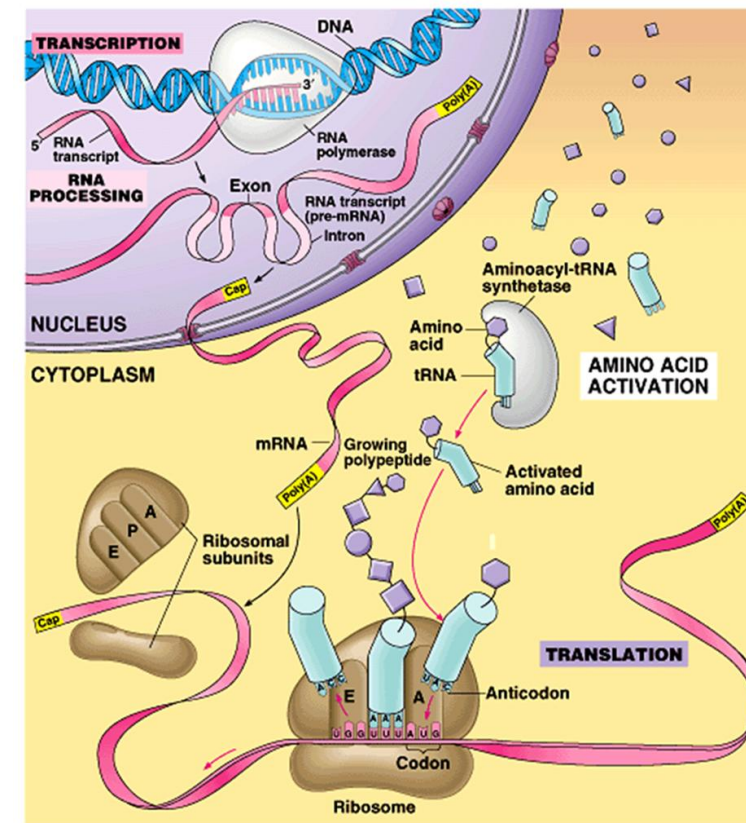
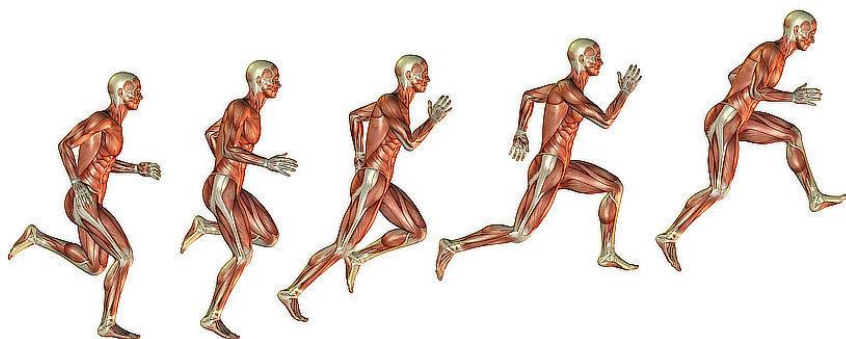
Duchennova svalová dystrofie

- **nejčastější** sval. dystrofie dětí
- **XR** dědičnost (chlapci) - **out-frame mutace** v genu *DMD/BMD* pro **dystrofin** - absence dystrofinu - ztráta sval. vláken
- **progresivní sval. slabost** (max. pletencově) - **ztráta motor. fcí, KMP**
- věk dožití cca **35 let**
- **th:** chron. KS, ACEi
- další možní účastníci studie: FSHD, DM1, NM, CNM, CMT, zdravé kontroly



Léky nové generace

- protizánětlivá terapie: Calcort (deflazacort), Vamorolone, Pamrevlumab, Duvyzat (givinostat)
- modulace na úrovni RNA: Translarna (ataluren), Exondys 51 (eteplirsen), Vyondis 53 (golodirsen), Amondys 45 (casimersen)
- genová léčba: Elevidys (delandistrogen moxeparvovec)
- celosvětově až stovky klin. studií s dg. DMD
- prokázat efekt terapie je často komplikované
 - podstatou je analýza pohybu



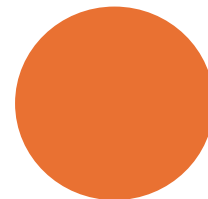
Tradiční hodnocení motor. funkcí

- **fyzioškály** (NSAA, 6MWT, 10mWT, 4SC, TRF..)
- **aktuální výkon** během návštěvy v kontrolovaném prostředí
- **nevýhody:**
 - **subjektivní** hodnocení
 - **mnoho faktorů:** únava, spolupráce, motivace, nálada, soustředění, nechut'..



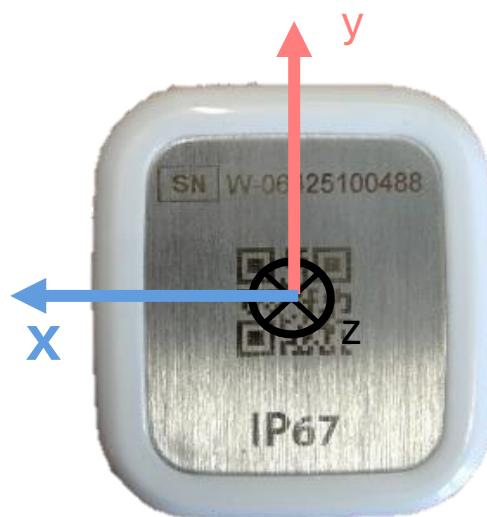
Syde® zařízení (nositelné senzory, „chytré hodinky“)

- **zdravotnický prostředek** (digitální zdravot. technologie, označení CE) - holter pohybu
- **monitorace denní aktivity** pacienta s NMD mimo zdravot. zařízení - zesílení statistické významnosti měření
- přiroz. průběh NMD, hodnocení účinnosti th.
- žádný individuální benefit a NÚ

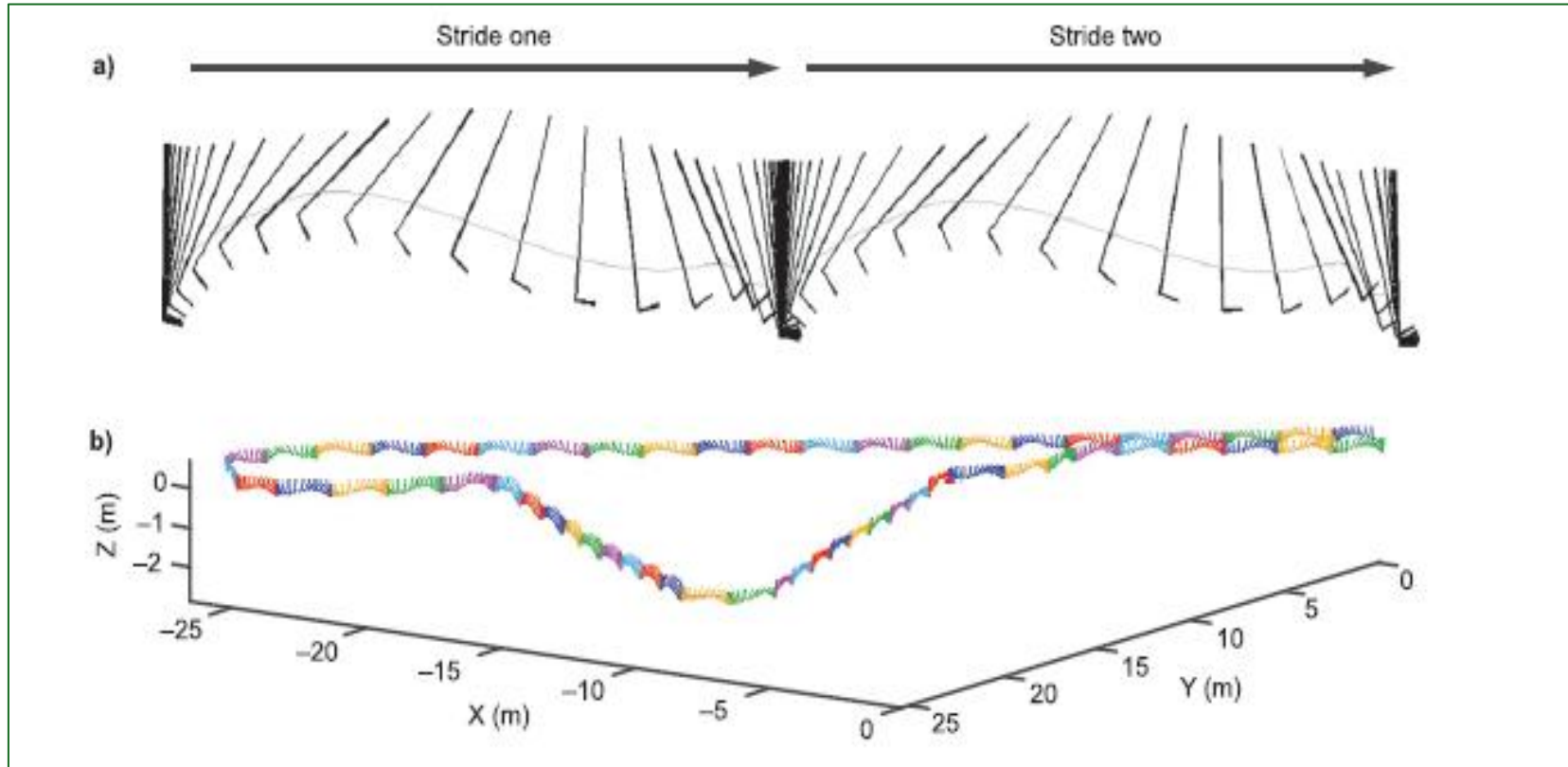


Snímání kvalit pohybu

- **magneto-inerciální technologie** (Synsav, franc. deeptech spol.) - gyroskopy, akcelerometry a magnetometry
- **vysoká přesnost** (chyba menší než 1 cm/s) a **frekvence měření** (125/s) → snímání aktivity končetin
- rekonstrukce **trajektorie pohybu** (např. chůze)



Trajektorie pohybu kotníku při chůzi



Konfigurace - 3 typy

- 1) **vozík** + dominantní **zápěstí** - apedální pacienti
- 2) dominantní **zápěstí** + stejnostranný **kotník**
- 3) **kotník** + **kotník**

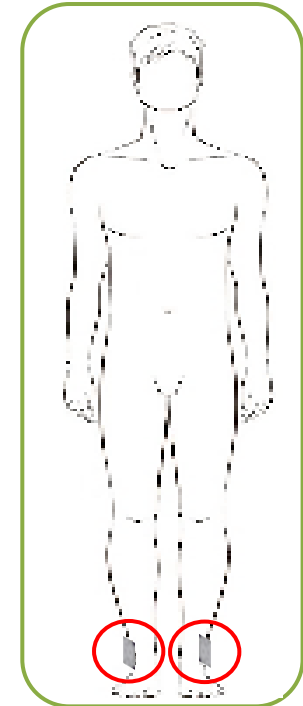
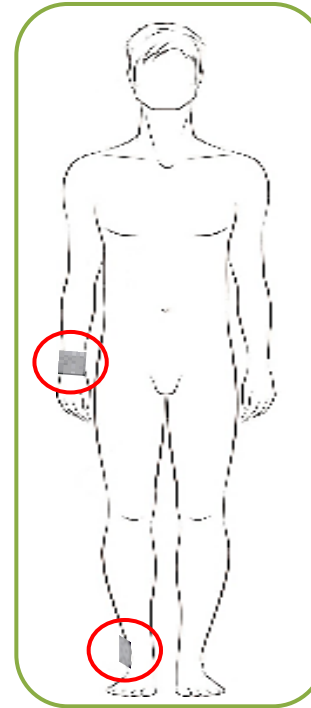
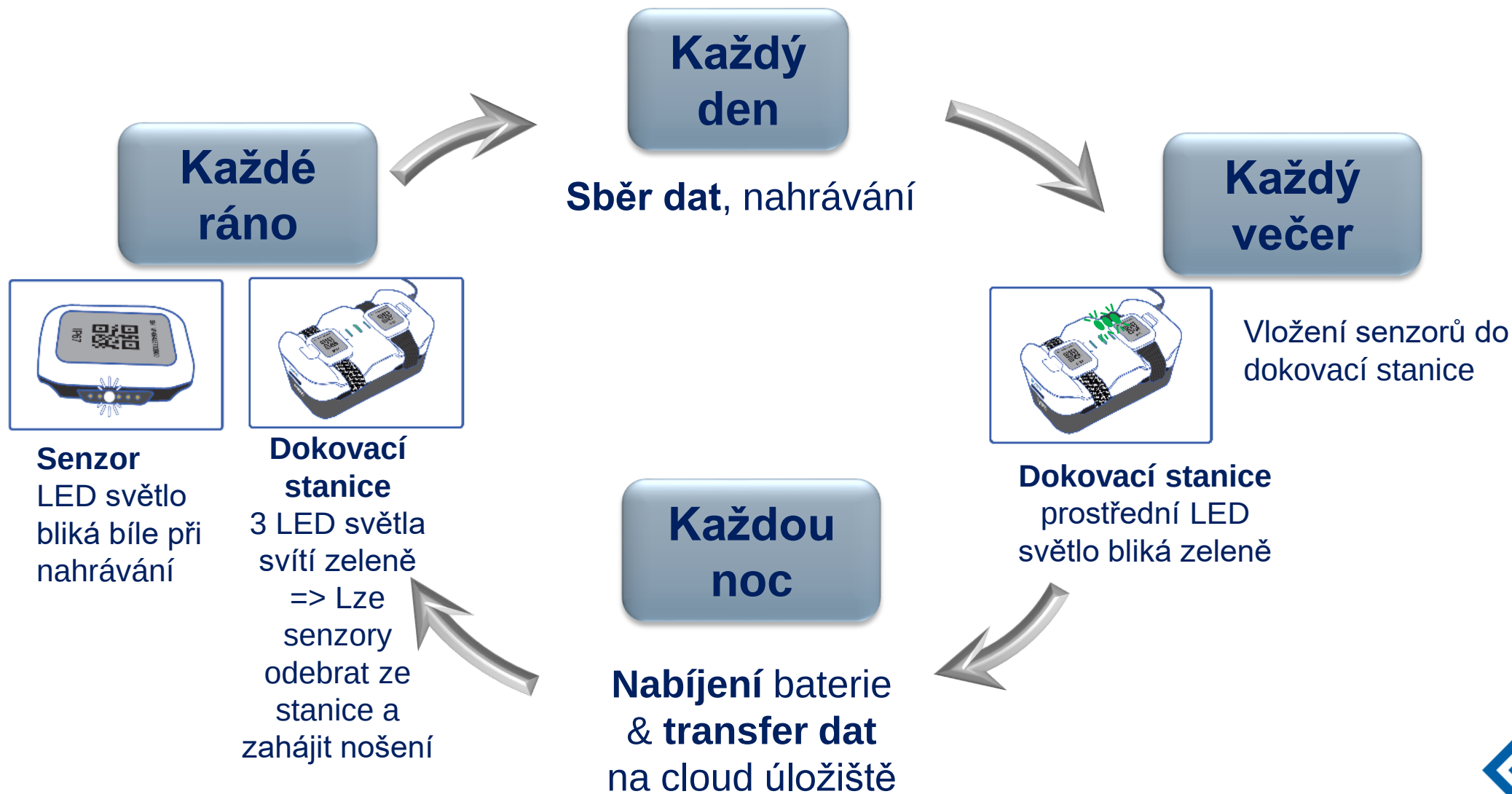


Schéma užívání



Parametr SV95C (stride velocity 95th centile)

- = rychlost 5 % nejrychlejších kroků pacienta během záznam. období 180 hod (**objektivní ukazatel max. výkonu**)
- **vyšší citlivost** než jiné parametry odvozené z nositelných zařízení (např. medián délky kroku nebo rychlosti)
- **1. digitální prim. endpoint schválený EMA pro klin. studie u pac. s dg. DMD ≥ 4roky**
 - technologie užita ve studiích ActiLiege Next a EMBARK



ActiLiège-Next studie

- longitudinální (**3letá**) multicentrická observační studie
- **7 zemí:** Belgie, Rumunsko, Maďarsko, Polsko, Slovinsko, ČR, Egypt
- 9/2020 1. pacient; 7/2024: 111 chodících pacientů s dg. DMD a 67 zdravých kontrol
- **cíle studie:**
 - **blížeší porozumění** ukazateli SV95C
 - **kvalifikace FDA** (validace SV95C u chodících pacientů DMD ve věku 2–15 let)
 - **prozkoumat parametry u dětí s DMD mladších 4 let** (proveditelnost, robustnost a citlivost SV95C)



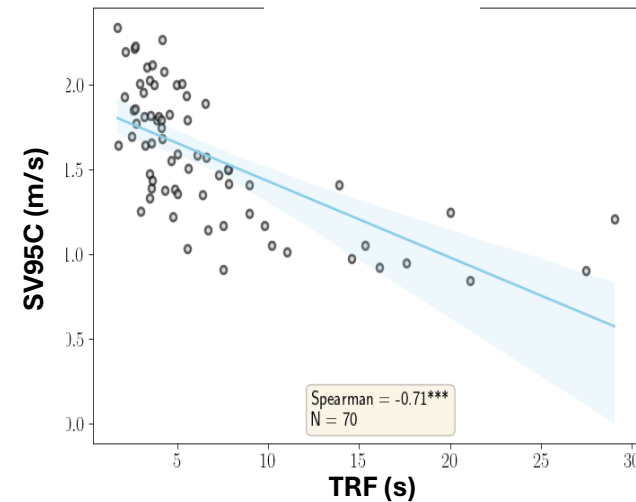
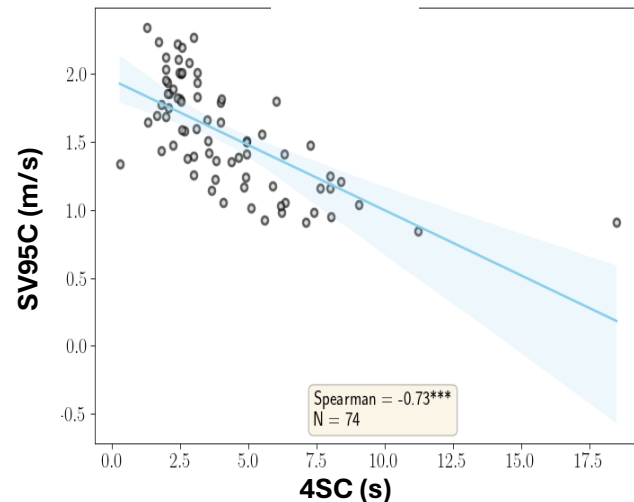
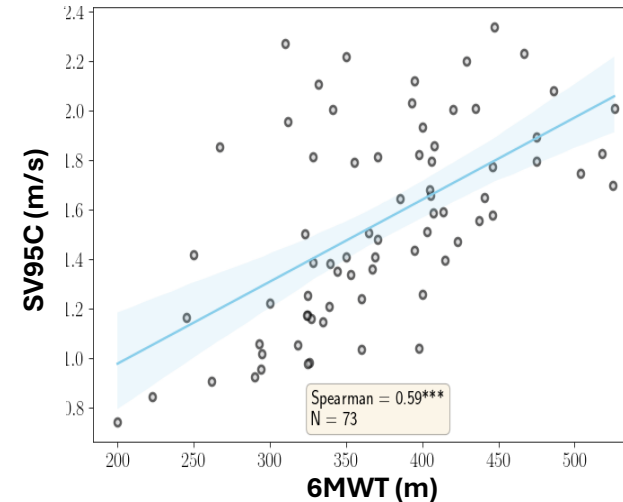
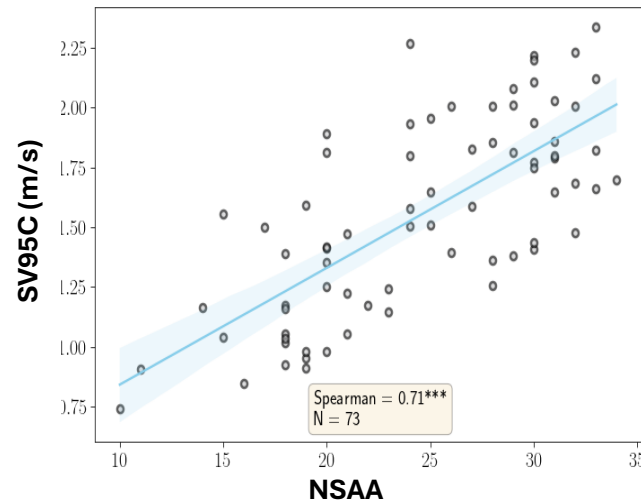
ActiLiège-Next study – výsledky 1

- **SV95C** vykázal **dobrou compliance** a **vynikající spolehlivost** (ICC2K >0.9) u pacientů s dg. DMD
- **mladší pacienti** (1-4 roky) vykázali **srovnatelnou spolehlivost** s staršími (≥5 let) - více než 95 % pacientů ve věku ≤4 roky poskytlo ≥50 hodin záznamů

		Compliance with DHT wear		SV95C reliability
Population	Subgroup	<50h	>50h	ICC2K
Patient	[1-4]	1 (4%)	27 (96%)	0.99
Patient	[5-14]	5 (6%)	78 (94%)	0.97
Control	[1-4]	0 (0%)	35 (100%)	0.98
Control	[5-14]	1 (3%)	31 (97%)	0.90

ActiLiège-Next study – výsledky 2

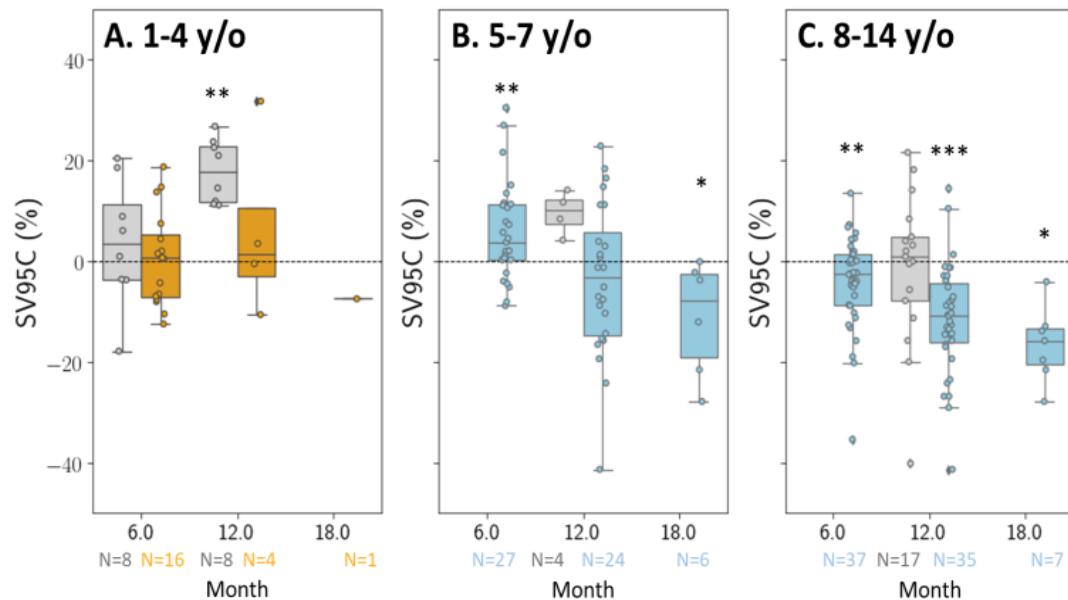
- dobrá korelace SV95C s jinými testy založenými na výkonu



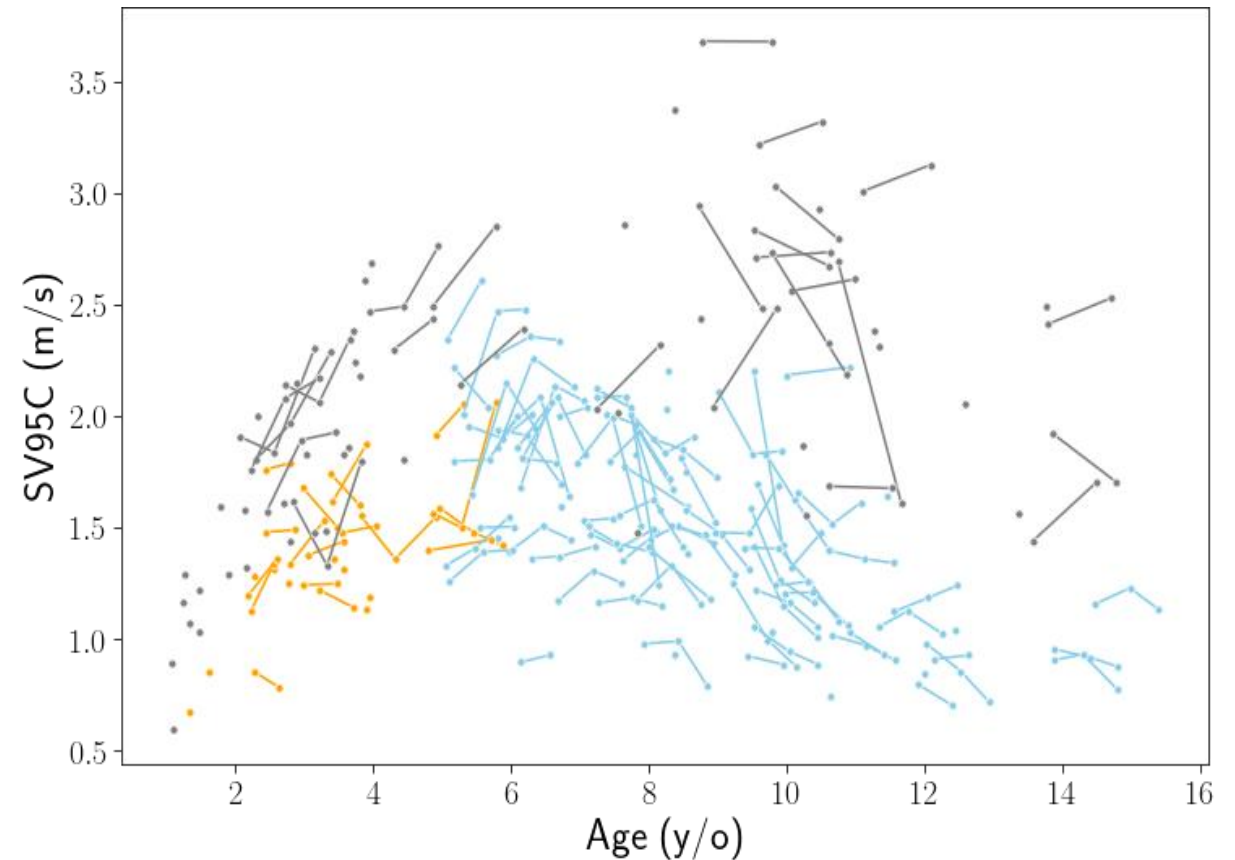
Spearmanův korelační koeficient >0,7 pro všechna měření kromě 6MWT. V.s. vliv jiných faktorů (např. nedostatek motivace při délce trvání testu)

ActiLiège-Next study – výsledky 3

- **SV95C se významně liší mezi pacienty a kontrolami ve všech věkových kategoriích**
- tzn. SV95C dokáže rozlišit pacienty s DMD od kontrol



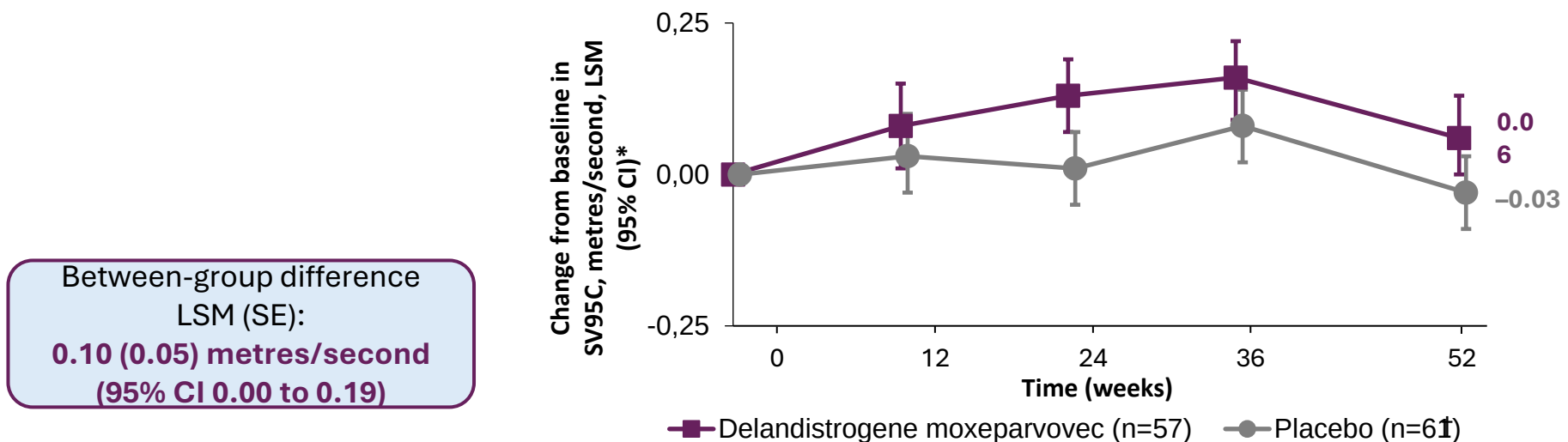
Patients [1-4] y/o | Patients [5-14] y/o | Controls



Patients [1-4] y/o | Patients [5-14] y/o | Controls

Studie EMBARK

- použití parametru SV95C k **měření efektu th.**
- fáze 3, mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrol. studie - bezpečnost a účinnost **delandistrogen moxeparvovec (= Elevidys, genová th., mikrodystrofin, AAVrh74)** u chodících pacientů s dg.DMD ve věku ≥ 4 až < 8 let. – **příznivý efekt na motor. fce**
 - **prim. endpoint:** změna celkového skóre **NSAA** od výchozí hodnoty do 52. tý
 - **sek. endpoint:** změna **SV95C** od výchozí hodnoty do 52. tý



Závěr

- Parametr **SV95C** je vysoce **spolehlivý** a **citlivý digitální endpoint**, který může sloužit jako **objektivní** nástroj pro hodnocení motor. funkcí u pacientů s dg. DMD.
- Díky možnosti **kontinuálního měření** motor. funkcí **v běžném životě**, bez vlivu aktuálních faktorů jako únava nebo motivace, se ukázal jako **vynikající alternativa k tradičním klinickým testům**.
- Data ze studií ActiLiège-Next a EMBARK potvrzují jeho **schopnost monitorovat průběh onemocnění a účinnost léčby**.

Co-authors:

Margaux Poleur,¹ Guillaume Parinello,² Eva Vrščaj,³ Anezka Dolanska,⁴ Karolina Aragon-Gawińska,⁵ Piotr Nowakowski,⁵ Cristina Anghelescu,⁶ Aurore Daron,¹ Lena Szabo,⁷ Madalina Leanca,^{8,9,10} Andrada Mirea,^{8,9,10} Sherry Kodsy,¹¹ Areej Saleh,¹¹ Damjan Osredkar,³ Jana Haberlova,⁴ Anna Potulska-Chromik,⁵ Niculina Butoianu,^{6,8} Paul Delmar,¹² Paul Strijbos,¹² Damien EggenSpieler,² and Laurent Servais^{13,14}

Affiliations: 1. University department of neurology, CHR Citadelle, Liège, Belgium; 2. SYSNAV, Vernon, France; 3. University Children's Hospital, Ljubljana, Slovenia; 4. Motol University Hospital, Prague, Czech Republic; 5. Department of Neurology, Medical University of Warsaw, Poland, Warsaw, Poland; 6. Department of Paediatric Neurology, Alexandru Obregia Clinical Hospital, Bucharest, Romania; 7. Pediatric Center, Semmelweis University, Budapest, Hungary; 8. University of Medicine and Pharmacy Carol Davila, Bucharest, Romania; 9. National Clinical Hospital for Children Neurorehabilitation "Dr. Nicolae Robanescu", Bucharest, Romania; 10. Neuromuscular Disease Academy from Romania; 11. Galaa Military Medical Complex, Cairo, Egypt; 12. F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Switzerland; 13. University of Oxford, United Kingdom; 14. Department of Paediatrics, University and University Hospital of Liège, Belgium.

This study was funded by F. Hoffmann-La Roche.

Zdroje

- Sysnav Healthcare. (2023). *Syde platform*. <https://healthcare.sysnav.com/syde/>
- Servais, L., Yen, K., Guridi, M., Lukawy, J., Vissière, D., & Strijbos, P. (2022). Stride velocity 95th centile: Insights into gaining regulatory qualification of the first wearable-derived digital endpoint for use in Duchenne muscular dystrophy trials. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 9(2), 335–346. <https://doi.org/10.3233/JND-210743>
- Poleur, M., Parinello, G., Vrščaj, E., Kumhera, M., Bisson, C., Aragon-Gawińska, K., Anghelescu, C., Daron, A., Szabo, L., Leanca, M., Mirea, A., Kodsy, S., Saleh, A., Osredkar, D., Haberlova, J., Potulska-Chromik, A., Butoianu, N., Eggenpieler, D., Strijbos, P., & Servais, L. (2024). *Longitudinal evaluation of ambulatory function with ankle wearable technology in ambulant DMD* [Poster]. Kongres WMS 2024, Praha, Česká republika.
- Národní zdravotnický informační portál. (n.d.). Proč naše tělo potřebuje pohyb. <https://www.nzip.cz/clanek/1557-proc-nase-telo-potrebuje-pohyb>
- Haberlová, J. (2024). *Assessing progression and outcomes in DMD, Wearable technologies in ambulatory patients with DMD*. Prezentace na konferenci.
- Lauerová, B. (2024). *Neuromuskulární onemocnění u dětí* [Prezentace].
- https://aurora.roche.com/media/Post-MDA+Roche+Webinar+27+March+2025+-+Recording/1_va4f166r

Děkuji za pozornost



Klinika dětské neurologie,
FN Motol a 2. LF UK



Nervosvalové centrum KDN FNM
anezka.dolanska@fnmotol.cz

