The background of the slide is a microscopic image of muscle fibers, showing a network of interconnected cells with thin, dark outlines and lighter, translucent interiors. The overall color palette is a range of blues, from light sky blue to a deeper teal. A solid teal rectangular block is positioned on the left side of the slide, containing the title and author information in white text. A vertical light beige bar is visible on the far right edge of the slide.

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

LUIS FERNANDO
GROSSKLAUSS

CRM SP 105 836

CONFLITOS DE INTERESSE

- MEDICO NEUROLOGISTA CONTRATADO TDN /AFIP
- MEDICO NEUROPEDIATRA VOLUNTARIO UNIFESP
- MEDICO CREDENCIADO HOSPITAL SABARA , ALBERT EINSTEIN, REDE D'OR SÃO LUIS.
- De acordo com a Resolução 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina e RDC 96/08 da ANVISA, declaro que:
- ►-Participo de advisory boards/aulas/consultoria para: PTCBio, SAREPTA, BIOGEN, NOVARTIS, ROCHE, AXIABIO, HCD ECONOMICS .
- ►-Já recebi honorários pelas empresas acima.
- ►Os meus pré-requisitos para participar destas atividades são a autonomia do pensamento científico, a independência de opiniões e a liberdade de expressão

DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

- A Distrofia muscular de Duchenne (DMD) é a mais freqüente das distrofias na infância, afetando 1 para 3500 a 6000 meninos nascidos vivos, por isso é o protótipo das doenças neuromusculares.
- A DMD é causada pela mutação no gen da distrofina no Xp21. O locus da distrofina tem 79 exons.
- A distrofina é uma proteína que se localiza no citoplasma do sarcolema.
- O gene alterado é responsável pela produção da distrofina, uma proteína de 400 quilodaltons, sendo a distrofina a SEGUNDA maior proteína do corpo humano,
- A distrofina se liga ao complexo glicoproteína no sarcolema pela carboxila terminal e a actina do citoesqueleto pelo amino terminal.

- LIGADO AO X DE FORMA RECESSIVA
- TEM A MAE COMO PORTADORA TRANSMITINDO AOS SEUS FILHOS HOMENS
- 30% DOS CASOS SÃO MUTAÇÕES NOVAS PORTADORAS
- CK ALTO 30 X o NORMAL
- NÃO HÁ TRIAGEM NEONATAL
- DIAGNOSTICO HOJE É FEITO PELO
- CK ALTERADO +
- EXAME DE MPLA OU SEQUENCIAMENTO



Figura 1. Hipertrofia gemelar.



INFÂNCIA

Desenvolvimento motor com retardo, por ex., atraso para começar a caminhar ou falar.



PRIMEIRA INFÂNCIA

Incapaz de acompanhar colegas e subir degraus. Levanta-se do chão usando a manobra de Gowers.



ALTERAÇÃO DE MARCHA

(Por ex., anda cambaleando, anda na ponta dos pés).



PERDA DE DEAMBULAÇÃO INDEPENDENTE

(Aumento do uso de cadeira de rodas).



ALTERAÇÃO DE MARCHA MAIS ACENTUADA

Caminhar se torna cada vez mais difícil. Pode precisar de um carrinho ou cadeira de rodas depois de andar longas distâncias.



DEPOIS DA PERDA DE DEAMBULAÇÃO

Perde a função da parte superior do corpo e se tornam totalmente dependentes de um cuidador.



DEPOIS DA PERDA DA FUNÇÃO DA PARTE SUPERIOR DO CORPO

Deixa de se alimentar sozinho, complicações respiratórias, ortopédicas e cardíacas.



MORTE PREMATURA

Insuficiência respiratória e cardíaca levam à morte prematura.

EVOLUÇÃO DA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE

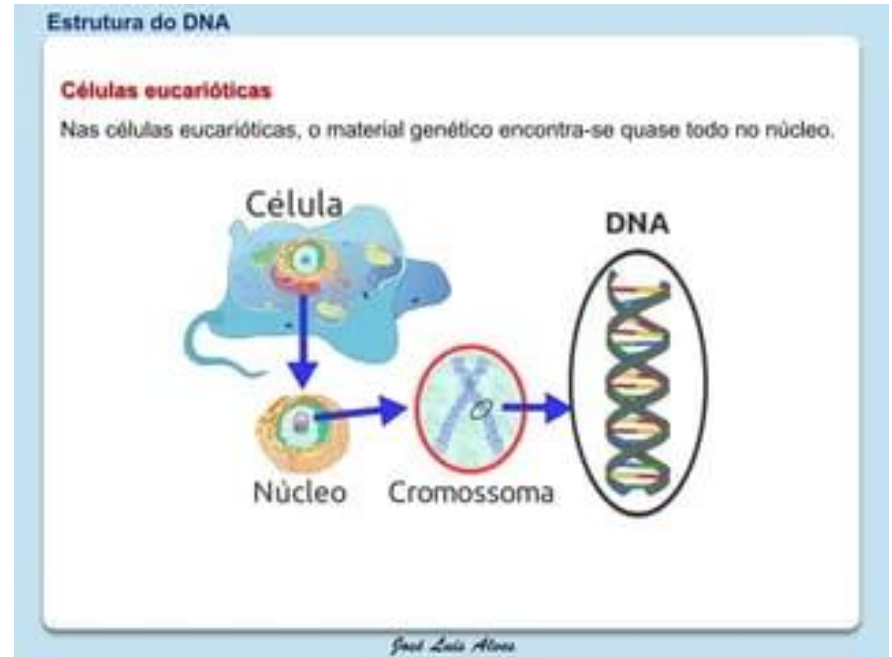
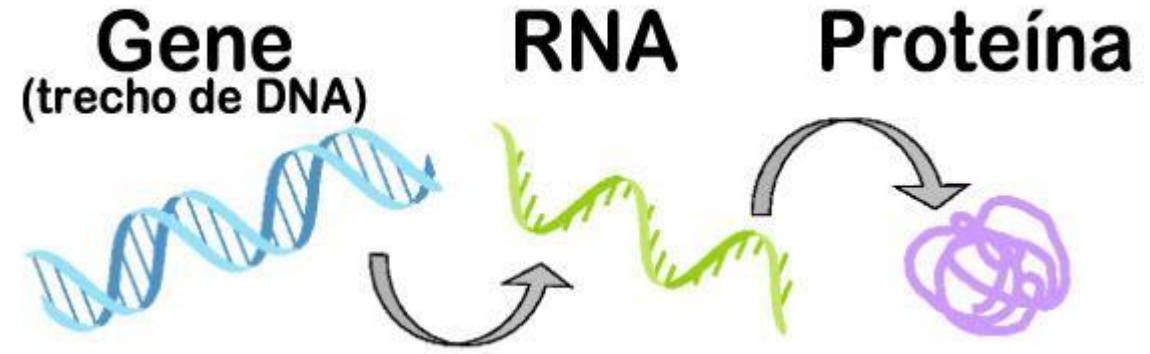
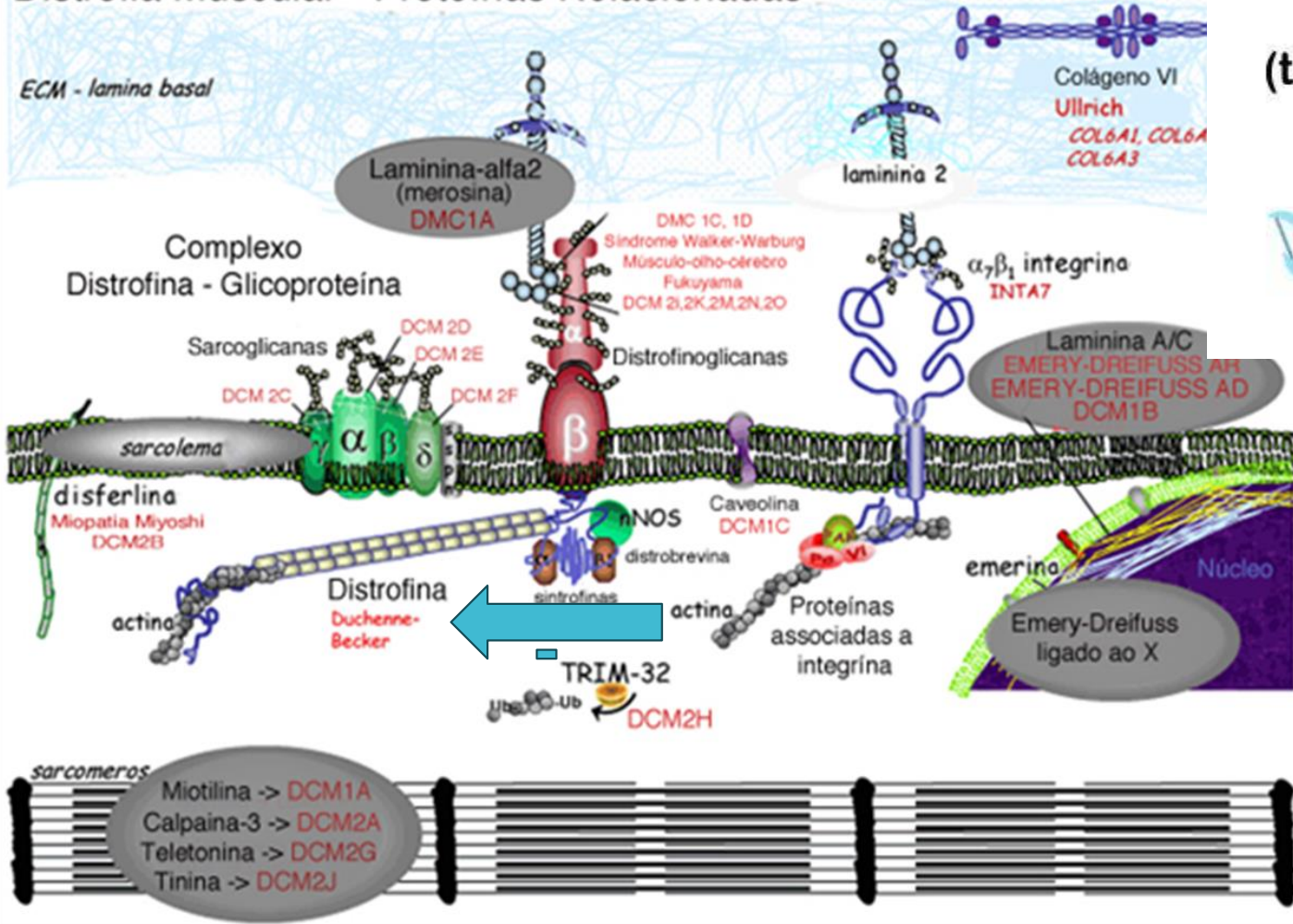
- Início dos sintomas aos 3 anos :
- Perda da marcha aos 9-10 anos
- Fase cadeirante
- Escoliose
- Osteoporose por desuso
- Comprometimento cardíaco- taquicardia, cardiomiopatia dilatada, prolapso valvar e bloqueio de ramo
- Insuficiência respiratória- ambu e bipap
- Óbito por volta dos “20 anos de idade” hoje 40 anos

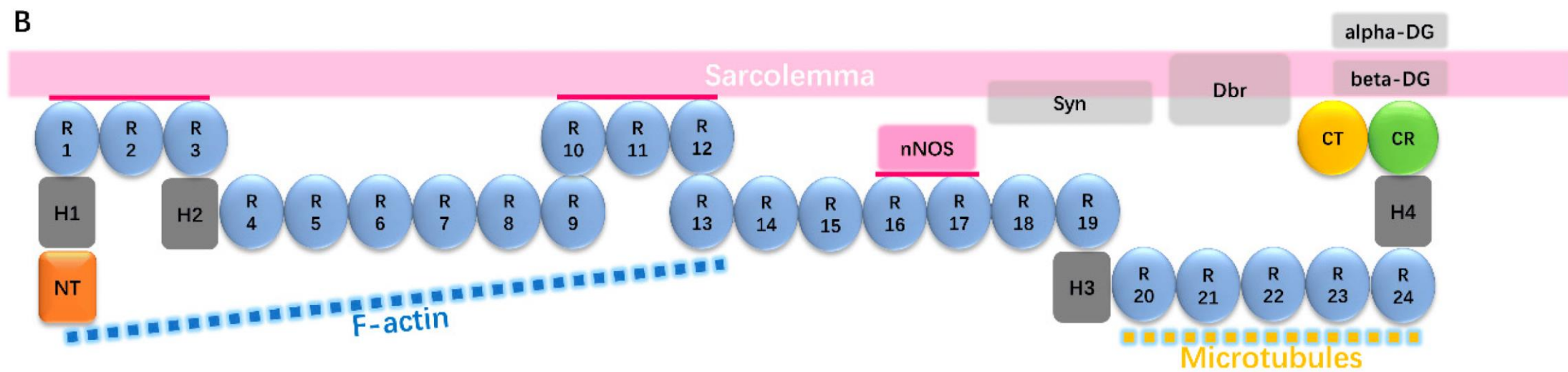
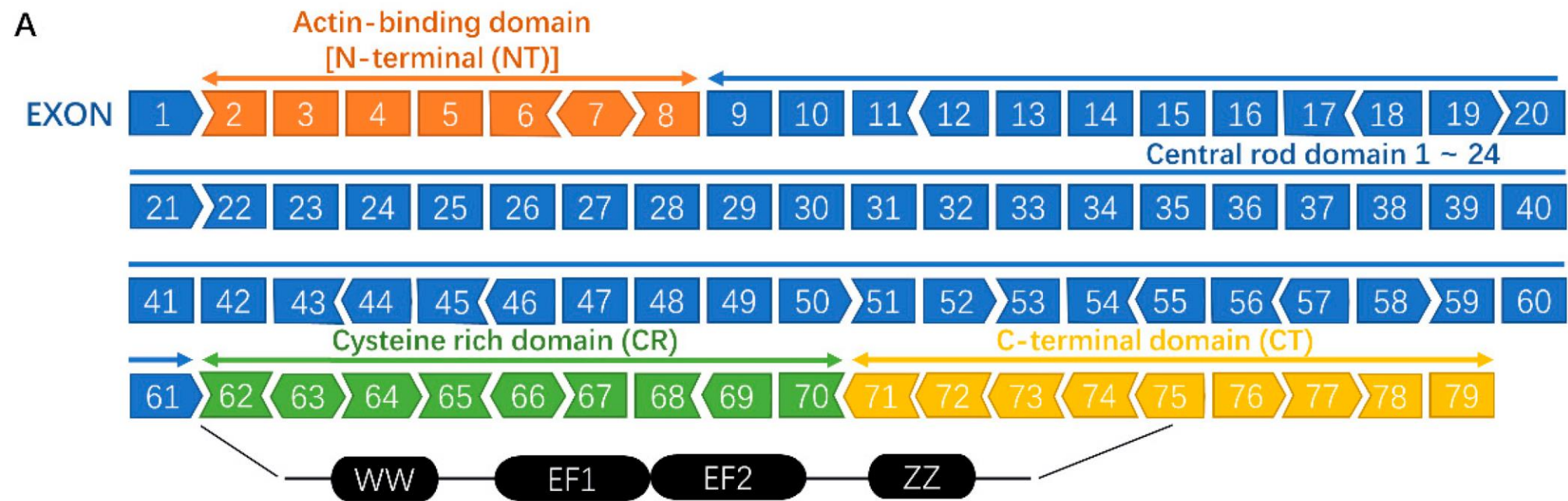
TRATAMENTO HOJE :

- EXAME DNA : NÃO DISPONIVEL PELO SUS
- PREDINISOLONA DISPONIVEL PELO SUS
- DEFLAZACORT NÃO DISPONIVEL PELO SUS
- MEDICAMENTOS PARA OSTEOPOROSE : REGRAS DO SUS NÃO CONTEMPLA DUCHENNE
- MEDICAMENTOS CARDIOPROTEÇÃO : MAIORIA FORNECIDO PELO SUS
- BIPAP : FORNECIDO PELA TDN
- RESPIRADOR VOLUMETRICO NÃO DISPONIVEL PELO SUS
- REABILITAÇÃO: NA PRATICA POR TEMPO DETERMINADO – APENAS 10 SECCOES.



Distrofia Muscular - Proteínas Relacionadas





Takeda S, Ok T. Progress and Challenges in AAV-Mediated Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy [Internet]. Viral Gene Therapy. InTech; 2011. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/18624>

Elevidys (delandistrogene moxeparvovec)



- ELEVIDYS é uma terapia genética prescrita usada para tratar crianças ambulatoriais de 4 a 5 anos de idade com distrofia muscular de Duchenne (DMD) que apresentam uma mutação confirmada no gene da distrofina.
- ELEVIDYS foi aprovado sob aprovação acelerada. A aprovação acelerada permite que os medicamentos sejam aprovados com base em um marcador considerado razoavelmente provável de prever um benefício clínico.
- O tratamento com ELEVIDYS aumentou o marcador microdistrofina ELEVIDYS em pacientes tratados com ELEVIDYS.

ESTUDO 102

- Estudo 102 Um ensaio de Fase 2 (NCT03769116) inscreveu 41 pacientes com DMD com idades entre 4 e 7 anos para avaliar a segurança e eficácia do Elevidys.
- O ESTUDO está dividido em três partes. As duas primeiras partes foram projetadas para durar 48 semanas (quase um ano).
- A primeira parte visa monitorar as alterações nos níveis de microdistrofina, bem como na pontuação NSAA. Os resultados desta parte mostraram que os pacientes que receberam Elevidys alcançaram uma atividade média de microdistrofina de 28,1% após 12 semanas. **Houve também uma melhoria significativamente maior na pontuação total da NSAA entre os rapazes com idades entre os 4 e os 5 anos que tomaram Elevidys, em comparação com os rapazes desta idade no grupo do placebo.**

ESTUDO 102

- O estudo também encontrou alterações nas pontuações NSAA de meninos tratados com idades de 6 e 7 anos. Esses pacientes apresentaram uma melhora de 2,9 pontos em relação ao valor basal às 48 semanas em relação aos pacientes pareados em um grupo de história natural. Dois anos após a terapia genética, a pontuação média da NSAA entre todos os rapazes tratados com Elevidys na primeira parte do estudo melhorou 1,6 pontos. Isto contrastou com piores pontuações NSAA num grupo externo não tratado, refletindo uma piora gradual da função motora
- Na segunda parte do estudo, os pacientes que receberam placebo na primeira parte receberam Elevidys e foram avaliados por medidas semelhantes. Os resultados do ensaio mostraram que aqueles tratados com Elevidys tiveram uma pontuação NSAA que foi em média 2 pontos maior do que um grupo externo pareado por variáveis, incluindo idade e uso de esteróides. Particularmente, o grupo tratado com Elevidys aumentou a sua pontuação NSAA em 1,3 pontos, enquanto os controles registraram uma diminuição de 0,7 pontos. Na Parte 3, os pacientes entrarão em uma extensão aberta.

Safety and efficacy of delandistrogene moxeparvovec versus placebo in Duchenne muscular dystrophy (EMBARK): Pivotal Phase 3 primary results

Jerry R. Mendell,^{*,1,2,†} Francesco Muntoni,³ Craig M. McDonald,⁴ Eugenio M. Mercuri,⁵ Emma Ciafaloni,⁶ Hirofumi Komaki,⁷ Carmen Leon-Astudillo,⁸ Andrés Nascimento,⁹ Crystal Proud,¹⁰ Ulrike Schara-Schmidt,¹¹ Aravindhan Veerapandiyan,¹² Craig M. Zaidman,¹³ Maitea Guridi,¹⁴ Alexander P. Murphy,¹⁵ Carol Reid,¹⁵ Christoph Wandel,¹⁴ Damon R. Asher,¹⁶ Eddie Darton,¹⁶ Stefanie Mason,¹⁶ Rachael A. Potter,¹⁶ Teji Singh,¹⁶ Wenfei Zhang,¹⁶ Paulo Fontoura,¹⁴ Jacob S. Elkins,¹⁶ Louise R. Rodino-Klapac¹⁶ on behalf of the EMBARK Study Group

¹Center for Gene Therapy, Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH, USA; ²The Ohio State University, Columbus, OH, USA; ³The Dubowitz Neuromuscular Centre, NIHR Great Ormond Street Hospital Biomedical Research Centre, Great Ormond Street Institute of Child Health and Institute of Neurology, University College London, & Great Ormond Street Hospital Trust, London, UK; ⁴UC Davis Health, Sacramento, CA, USA; ⁵Pediatric Neurology Institute, Catholic University and Nemo Pediatrico, Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS, Rome, Italy; ⁶University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, USA; ⁷Translational Medical Center, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Tokyo, Japan; ⁸Department of Pediatrics, University of Florida, Gainesville, FL, USA; ⁹Neuromuscular Unit, Neuropaediatrics Department, Hospital Sant Joan de Déu, Fundacion Sant Joan de Déu, CIBERER – ISC III, Barcelona, Spain; ¹⁰Children's Hospital of the King's Daughters, Norfolk, VA, USA; ¹¹Department of Pediatric Neurology, Center for Neuromuscular Disorders in Children and Adolescents, University Clinic Essen, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany; ¹²Department of Pediatrics, Division of Neurology, University of Arkansas for Medical Sciences, Arkansas Children's Hospital, Little Rock, AR, USA; ¹³Department of Neurology, Washington University in St Louis, St Louis, MO, USA; ¹⁴F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland; ¹⁵Roche Products Ltd, Welwyn Garden City, UK; ¹⁶Sarepta Therapeutics, Inc., Cambridge, MA, USA

*Presenting on behalf of the author group (email address: medinfo@sarepta.com); †At the time of study.

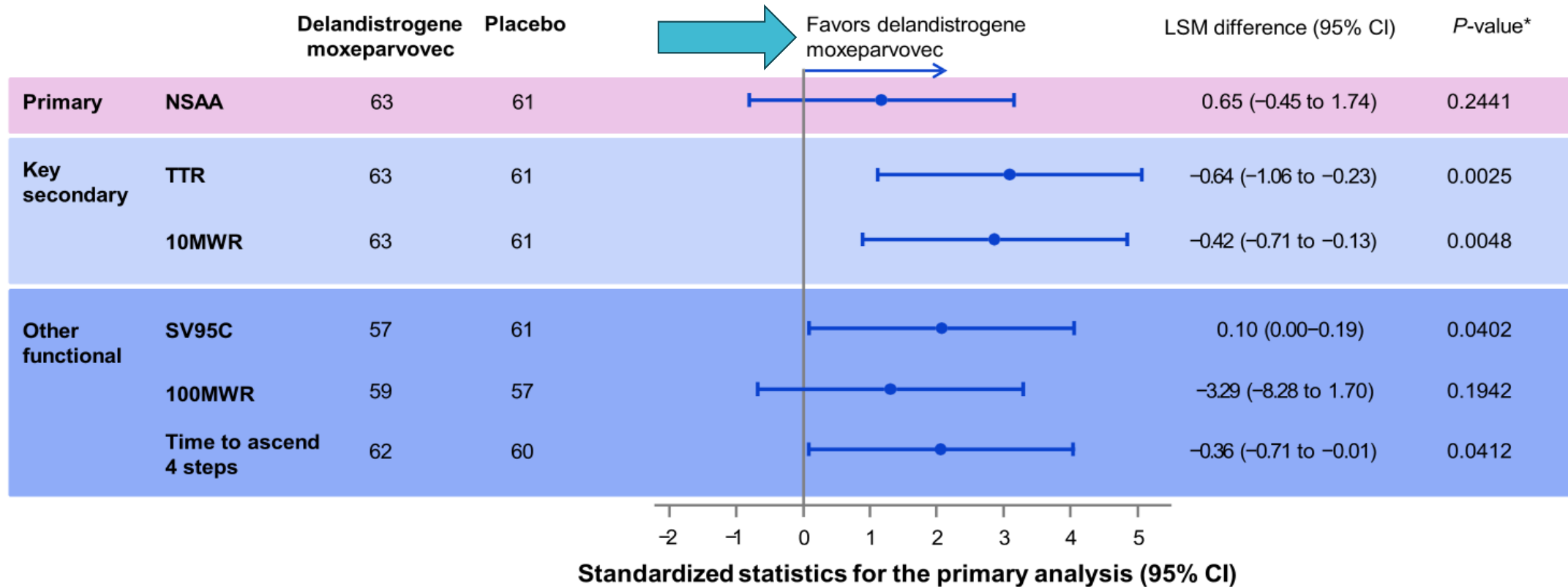
Please scan using your QR reader application to access this presentation. NB: there may be associated costs for downloading data. These costs may be high if you are using your smartphone abroad. Please check your mobile data tariff or contact your service provider for more details.



EMBARC FASE 3

- EMBARK (NCT05096221) é uma Fase 3, estudo de duas partes, multinacional, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que avalia a segurança e eficácia de delandistrogene moxeparvovec em pacientes com DMD com idade ≥ 4 a < 8 anos
- 162 crianças = 63 tratadas com ELEVIDYS

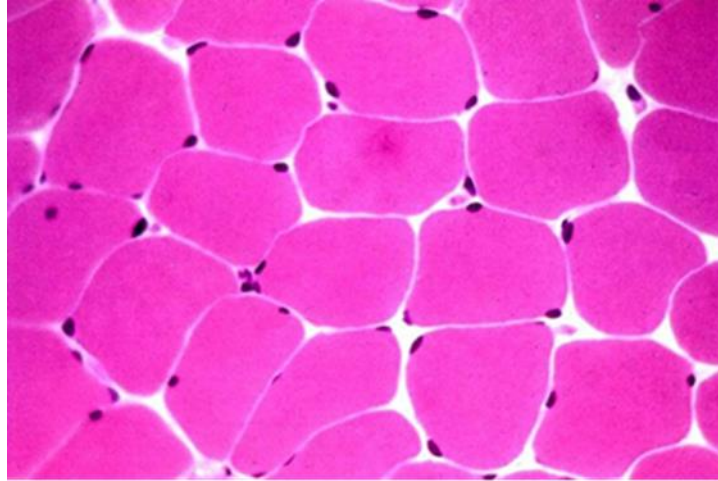
RESULTADOS DO EMBARK APÓS 52 SEMANAS



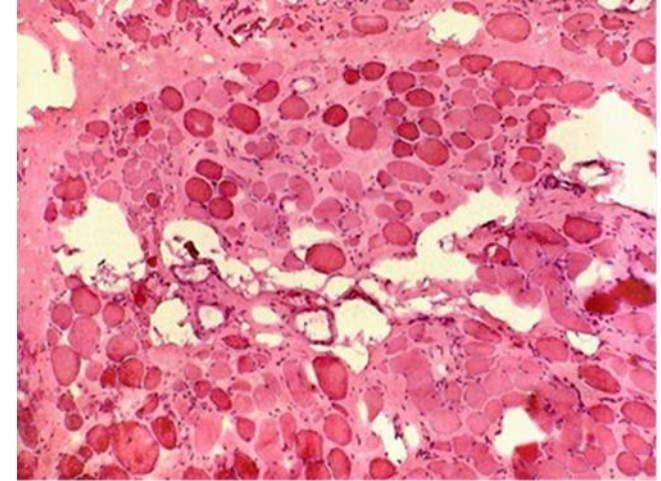
*Since the primary endpoint did not meet statistical significance, all *P*-values resulting from subsequent hierarchical testing are presented with no multiplicity adjustment (nominal). The widths of CIs have not been adjusted for multiplicity and cannot be used to infer definitive treatment effects

LSMs (of change from baseline) and CIs were standardized by dividing by the SE. Negative values for timed function tests (TTR, 10MWR, 100MWR, and time to ascend 4 steps) show an improvement in the time taken to achieve these endpoints. LSM differences are on original scale (without SE adjustment). Signs of timed function tests were reversed in the forest plot to align favorable directions among endpoints. Numerical results of LSM difference kept the original signs. 10MWR, 10-meter Walk/Run; 100MWR, 100-meter Walk/Run; CI, confidence interval; LSM, least-squares mean; NSAA, North Star Ambulatory Assessment; SE, standard error; SV95C, stride velocity 95th centile; TTR, Time to Rise.

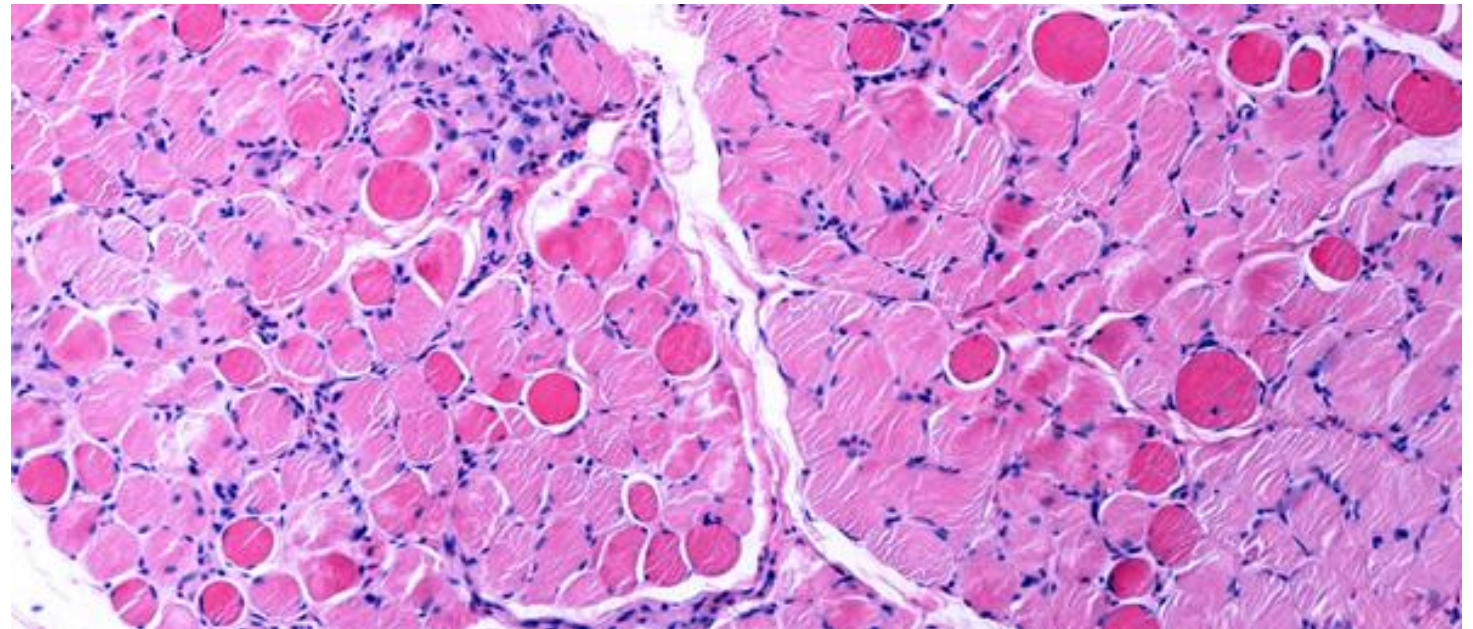
MUSCULO NORMAL



MUSCULO DISTROFICO

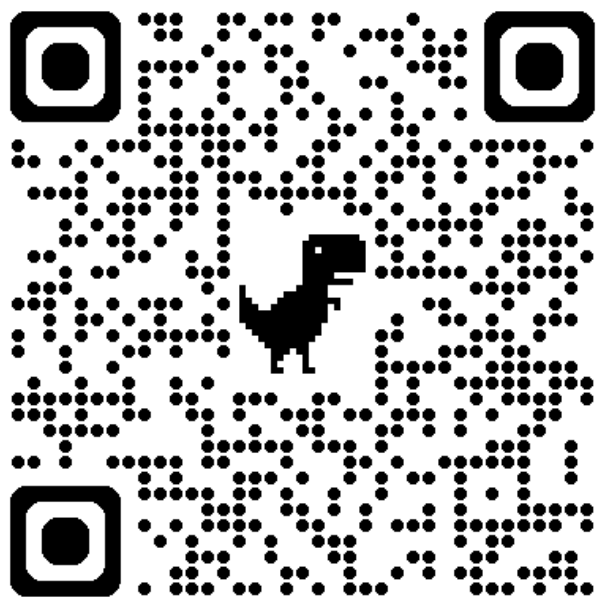


MUSCULO TRATADO COM ELEVIDYS



EFEITOS INDESEJÁVEIS

- •ELEVIDYS é contraindicado em pacientes com qualquer deleção no éxon 8 e/ou no éxon 9 no gênero DMD devido ao risco aumentado de uma reação grave de miosite imunomediada
- Estão disponíveis dados para o tratamento com ELEVIDYS em doentes com mutações no gene DMD nos exons 1 a 17 e/ou exons 59 a 71. Os doentes com deleções nestas regiões podem estar em risco de uma reação de miosite auto-imune.
- Vômito , Náusea, Pirexia (FEBRE)
- Teste de função hepática aumentados- LESAO HEPATICA
- MIOCARDITE – LESAO NO CORAÇÃO
- Trombocitopenia- QUEDAS DE PLAQUETAS
- PODE HAVER REINTERNAÇÃO: PULSOTERAPIA OU ATE PLAMAFERESE.



- TDN/AFIP : SUPORTE VENTILATORIO : TERÇA A SEXTA DAS 7 AS 12 H : AGENDA REGULADA SIGA SAUDE
- UNIFESP : QUARTA FEIRA A PARTIR DAS 13 H : AGENDA PELO SISTEMA CROSS
- Site: www.consultorioneuromuscular.com.br
- E MAIL: consultorio.neuromuscular@gmail.com