

Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

1	 <p>Exploring Next-Generation Therapies to Mitigate Disease Progression in POMPE DISEASE</p>	<p>Priya Kishnani: Oggi parleremo di terapie di nuova generazione per ridurre i bisogni insoddisfatti della glicogenosi di tipo 2, nota anche come malattia di Pompe.</p>
2	<p>Faculty</p>  <p>Priya Kishnani, MD, MBBS (Course Director) Duke University Medical Center Durham, NC</p> <p>Professor Dr. med. Benedikt Schoser, FEAN Ludwig-Maximilians-University Munich Munich, Germany</p> <p>Prof. Antonio Toscano University of Messina Messina, Italy</p>	<p>Sono davvero onorata di dare il mio contributo, mi chiamo Priya Kishnani e vengo dalla Duke University, e di aver accanto a me il Dott. Benedikt Schoser di Monaco di Baviera, in Germania, Professore di neurologia, e il Dott. Antonio Toscano di Messina, anche lui Professore di neurologia.</p>
3	<p>This program is jointly provided by AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare and Catalyst Medical Education, LLC</p> <p>ACTIVITY OVERVIEW Pompe disease (PD) is a rare lysosomal storage disorder where early diagnosis and treatment intervention with enzyme replacement therapy (ERT) are key to successful patient outcomes. This activity will discuss the keys to recognizing clinical presentations suggestive of PD, particularly in the absence of newborn screening, and the necessary steps for diagnosis. The clinical utility of ERT and the role of next generation formulations will be discussed alongside decision-making strategies for ERT initiation, selection, and ongoing management.</p> <p>TARGET AUDIENCE This initiative is intended for neuromuscular specialists, neurologists, clinical geneticists, genetic counselors, inherited metabolic disease/lysosomal storage disorder specialists, physical medicine and rehabilitation clinicians, orthopedists, pulmonologists, pediatricians, primary care/family medicine clinicians, as well as cardiologists, hepatologists, and other healthcare providers involved in the diagnosis and management of PD.</p> <p>COMMERCIAL SUPPORT This activity is supported by educational grant from Amicus Therapeutics, Inc.</p>	<p>E dopo le presentazioni, inizio con il dire che questo programma è stato possibile grazie ad una borsa di studio di Amicus ed è stato realizzato da Catalyst Education.</p>
4	<p>Learning Objectives</p> <p>Upon successful completion of this activity, participants should be better able to:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ RECOGNIZE unmet diagnostic and treatment needs of patients with PD ▪ ASSESS the efficacy and safety of next-generation ERT and ERT/enzyme stabilizer formulas for PD, including how they compare with first-generation therapy ▪ EVALUATE methods to assess and monitor PD severity and progression to inform treatment decision-making ▪ IDENTIFY PD clinical scenarios in which an ERT/enzyme stabilizer or second-generation ERT is likely to be beneficial 	<p>E questi sono gli obiettivi di apprendimento.</p>

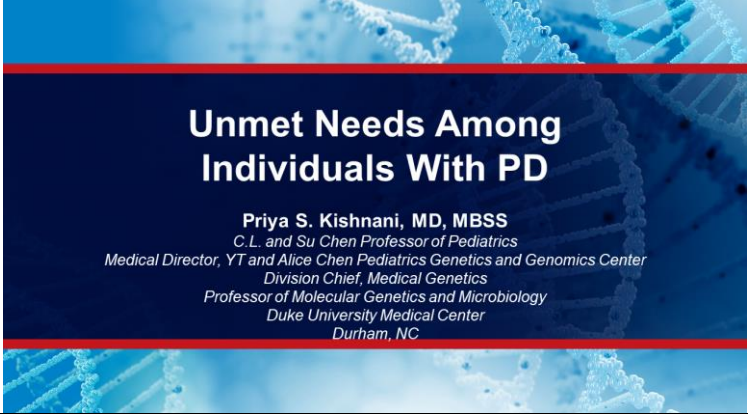
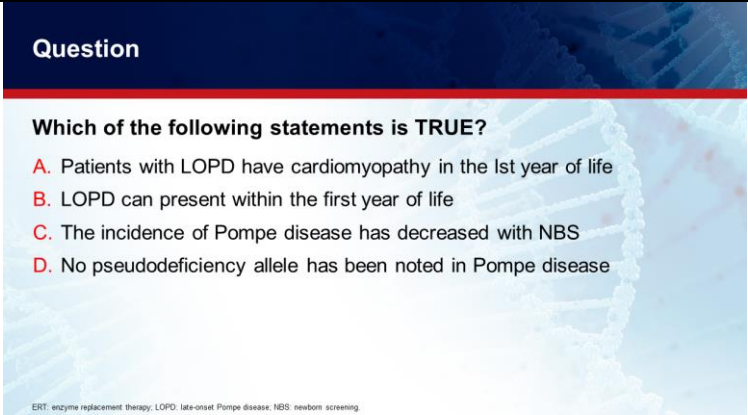
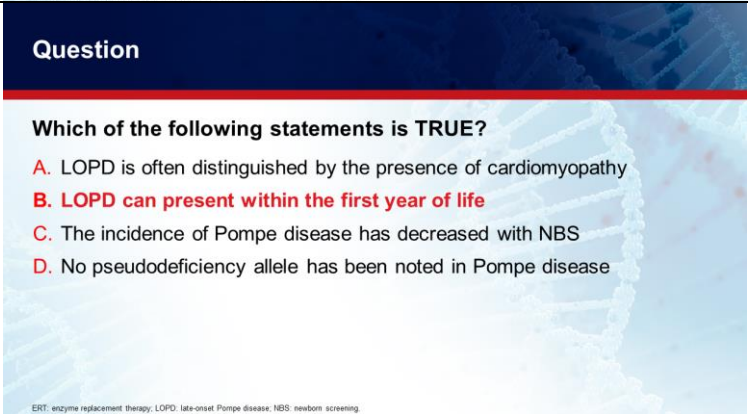
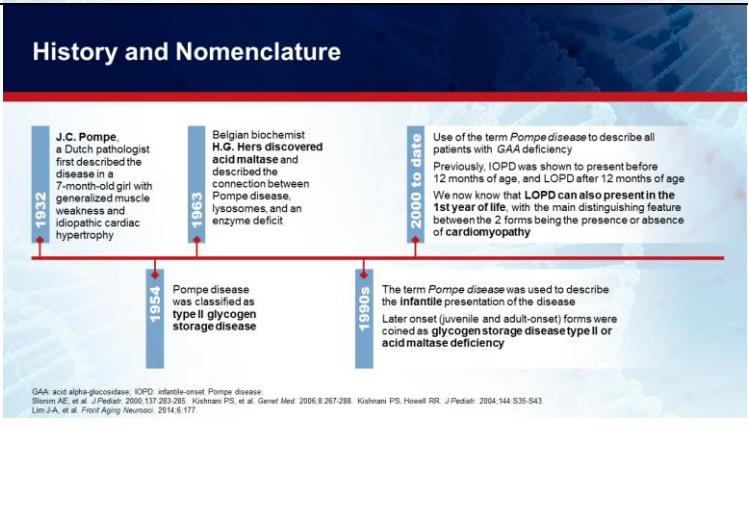
Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

5	<h2 style="background-color: #0056b3; color: white; padding: 5px;">Agenda</h2> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unmet Needs Among Individuals With PD ▪ Exploring Next-Generation ERT Formulas in Addressing Unmet PD Needs ▪ Tailoring Therapy to Disease Progression—Featuring a Clinical Case Challenge ▪ Q&A and Closing Remarks 	Questo è il nostro programma.
6	<p>Criteria For Success Certificates of completion will be awarded based on the participant's attendance and submission of the activity evaluation/claim credit form. You must participate in the entire activity to receive credit. There is no fee to participate in this activity. If you have questions about this activity, please contact AKH Inc. at tbrignoni@akhcme.com.</p> <p>AKH Credit provided by AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare</p> <p>In support of improving patient care, this activity has been planned and implemented by AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare and Catalyst Medical Education, LLC. AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare is jointly accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME), the Accreditation Council for Pharmacy Education (ACPE), and the American Nurses Credentialing Center (ANCC), to provide continuing education for the healthcare team.</p> <p>Physicians AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare designates this live activity for a maximum of 1.0 <i>AMA PRA Category 1 Credit(s)</i>[™]. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity.</p> <p>Genetic Counselor CEUs To apply for National Society of Genetic Counselors Category 1 CEU, please go to https://www.nsgc.org/p/us/in</p>	
7	<p>Disclaimer This course is designed solely to provide the healthcare professional with information to assist in his/her practice and professional development and is not to be considered a diagnostic tool to replace professional advice or treatment. The course serves as a general guide to the healthcare professional, and therefore, cannot be considered as giving legal, nursing, medical, or other professional advice in specific cases. AKH Inc. specifically disclaim responsibility for any adverse consequences resulting directly or indirectly from information in the course, for undetected error, or through participant's misunderstanding of the content.</p> <p>Disclosure of Unlabeled Use and Investigational Product This educational activity may include discussion of uses of agents that are investigational and/or unapproved by the FDA. Please refer to the official prescribing information for each product for discussion of approved indications, contraindications, and warnings.</p> <p>Disclosure It is the policy of AKH Inc. to ensure independence, balance, objectivity, scientific rigor, and integrity in all of its continuing education activities. The author must disclose to the participants any significant relationships with ineligible companies whose products or devices may be mentioned in the activity or with the commercial supporter of this continuing education activity. Identified conflicts of interest are mitigated by AKH prior to accreditation of the activity. AKH planners and reviewers have no relevant financial relationships to disclose.</p>	
8	<h2 style="background-color: #0056b3; color: white; padding: 5px;">Disclosures</h2> <p>FACULTY</p> <p>Priya S. Kishnani, MD, MBBS (Chairperson), has disclosed the following relevant financial relationships: Advisor - member of the Pompe and Gaucher Disease Registry Advisory Board for Sanofi Genzyme, Amicus Therapeutics, and Baebies Consultant - consulting fees and honoraria from Sanofi Genzyme, Amicus Therapeutics, Maze Therapeutics, JCR Pharmaceutical and Asklepios Biopharmaceutical, Inc. (AskBio), Ownership Interest - Equity in Asklepios Biopharmaceutical, Inc. (AskBio), Researcher - Sanofi Genzyme and Amicus Therapeutics</p> <p>Professor Dr. med. Benedikt Schoser, FEAN, has disclosed the following relevant financial relationships: Consultant - Amicus, Argenex, Avrobio, Audentes, Spark, Sanofi, Taysa</p> <p>Prof. Antonio Toscano, has received honoraria for advisory boards from Amicus, Bayer, Sanofi Genzyme, and Spark Therapeutics; honoraria for teaching activities from Amicus, Sanofi Genzyme, and Spark Therapeutics</p> <p>STAFF/REVIEWERS</p> <p>Dorothy Caputo, MA, BSN, RN, AKH VP, Healthcare CE and Operations, has no financial relationships to disclose. Trish Brignoni, AKH Manager, Operations & Compliance, has no financial relationships to disclose. Stephanie S. Wenick, MPH, Medical Writer, has no financial relationships to disclose. AKH and Catalyst Medical Education, LLC Planners and Reviewers, has no financial relationships to disclose. All of the relevant financial relationships listed for these individuals have been mitigated.</p>	Presentazione del Prof. Toscano - Il Prof. Antonio Toscano ha prestato i propri servizi presso i comitati consultivi di Amicus, Bayer, Sanofi Genzyme e Spark Therapeutics e ha partecipato ad attività di formazione presso Amicus, Sanofi Genzyme e Spark Therapeutics

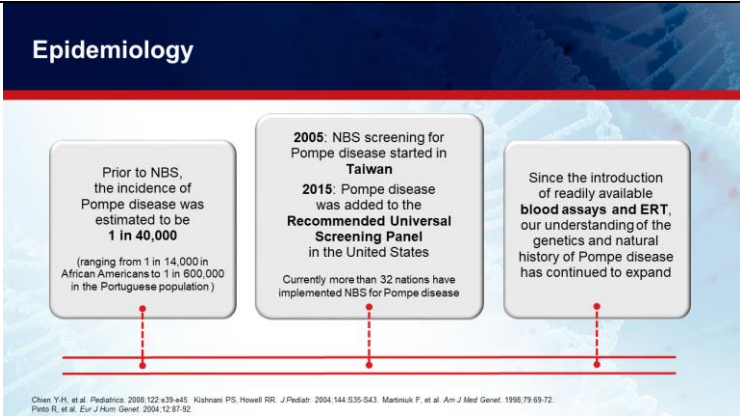
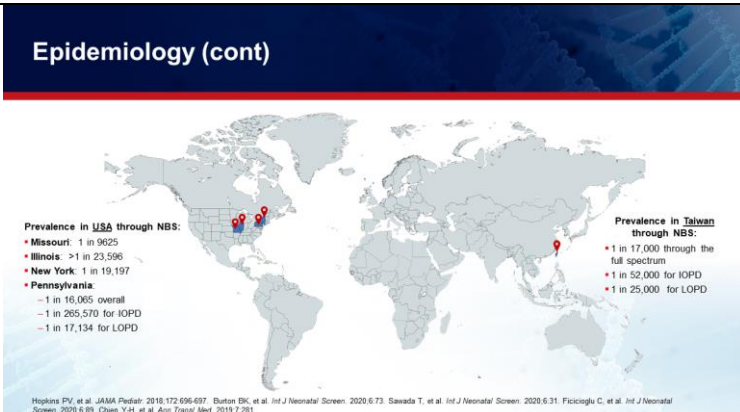
Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

9		
10		
11		
12		<p>Ed ora iniziamo.</p> <p>Oggi ho pensato di iniziare questa giornata con una prospettiva generale, dall'inizio ai giorni nostri, partendo dalla nomenclatura. Tanto per cominciare, quando nel 1932 J.C. Pompe, un patologo olandese, descrisse la malattia di Pompe, si trattava della malattia di Pompe infantile. Poi, nel corso degli anni, sono state attribuite diverse nomenclature, come deficit di maltasi acida, malattia da accumulo di glicogeno di tipo 2. Tuttavia, dal 2000 a oggi, il termine <i>Pompe</i> viene utilizzato per descrivere i pazienti lungo tutto il continuum della malattia. In precedenza sapevamo, e vale ancora</p>

Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

		<p>oggi, che la malattia di Pompe infantile è quella che si presenta prima dei 12 mesi di età con una cardiomiopatia. Quella che pensavamo fosse una malattia di Pompe a esordio tardivo si manifestava dopo i 12 mesi di età. Oggi sappiamo, grazie alle conoscenze acquisite con lo screening neonatale e grazie ai casi clinici, che la malattia di Pompe a esordio tardivo (LOPD, Late Onset Pompe Disease) può presentarsi anche nel primo anno di vita. La principale caratteristica distintiva della LOPD nel primo anno di vita è l'assenza di cardiomiopatia rispetto</p>
13	 <p>Epidemiology</p> <ul style="list-style-type: none"> Prior to NBS, the incidence of Pompe disease was estimated to be 1 in 40,000 (ranging from 1 in 14,000 in African Americans to 1 in 600,000 in the Portuguese population) 2005: NBS screening for Pompe disease started in Taiwan 2015: Pompe disease was added to the Recommended Universal Screening Panel in the United States. Currently more than 32 nations have implemented NBS for Pompe disease Since the introduction of readily available blood assays and ERT, our understanding of the genetics and natural history of Pompe disease has continued to expand <p><small>Chen Y-H, et al. Pediatrics. 2008;122:e39-45. Kishnani PS, Howell RR. J Pediatr. 2004;144:S35-S43. Matutek F, et al. Am J Med Genet. 1996;79:69-72. Pinto R, et al. Eur J Hum Genet. 2004;12:97-92.</small></p>	<p>alla malattia di Pompe infantile. L'epidemiologia da allora a oggi: Prima dello screening neonatale, l'incidenza stimata era di circa un caso su 40.000; poi nel 2005 a Taiwan sono iniziati i primi screening neonatali. Successivamente, nel 2015, la malattia di Pompe è stata aggiunta all'elenco delle malattie raccomandate per lo screening neonatale (RUSP, Recommended Uniform Screening Panel). Negli Stati Uniti sono circa 38 gli stati che effettuano lo screening per la malattia di Pompe. Da quando è stato introdotto lo screening neonatale, ma anche grazie alla disponibilità di test su campioni di sangue e alla disponibilità della terapia enzimatica, ritengo che l'epidemiologia e la nostra comprensione della genetica siano cambiate.</p>
14	 <p>Epidemiology (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> Prevalence in USA through NBS: <ul style="list-style-type: none"> Missouri: 1 in 9625 Illinois: >1 in 23,596 New York: 1 in 19,197 Pennsylvania: <ul style="list-style-type: none"> 1 in 16,065 overall 1 in 265,570 for IOPD 1 in 17,134 for LOPD Prevalence in Taiwan through NBS: <ul style="list-style-type: none"> 1 in 17,000 through the full spectrum 1 in 52,000 for IOPD 1 in 25,000 for LOPD <p><small>Hopkins PV, et al. JAMA Pediatr. 2018;172:696-697. Burton EK, et al. Int J Neonatal Screen. 2020;6:73. Sawada T, et al. Int J Neonatal Screen. 2020;6:31. Ficocioglu C, et al. Int J Neonatal Screen. 2020;6:89. Chen Y-H, et al. Am J Hum Genet. 2019;17:291.</small></p>	<p>Vediamo quindi cosa abbiamo imparato a Taiwan. La prevalenza è di circa 1 su 17.000 in tutto il continuum della malattia e negli Stati Uniti, in base ai dati dei diversi stati, possiamo avere una prevalenza che va da 1 su 9000 a circa 1 su 25.000. Quindi, ancora una volta, un panorama in evoluzione in termini di epidemiologia.</p>

Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

<p>15</p>	<h3>Genetics: Our Understanding Before 2006</h3> <ul style="list-style-type: none"> Inherited autosomal recessive disease Due to pathogenic variants in the <i>GAA</i> gene encoding lysosomal acid α-glucosidase enzyme Prior to 2006, 120 pathogenic variants causing Pompe disease had been identified and catalogued Mutations by population: <ul style="list-style-type: none"> <i>R854X</i> mutation commonly found in African American and African cases <i>D645E</i> mutation seen in many Chinese infantile cases <i>2741AG</i>-><i>CAGG</i> insertion common in Turkish cases <i>G925A</i> mutation in many European cases Infantile-onset form: <ul style="list-style-type: none"> Higher apparent incidence among African American individuals and in Southern China and Taiwan Recurrent mutation $\Delta 525T$ seen in 9% of US cases and 34% of Dutch cases Exon 18 deletion seen in 25% of Dutch and Canadian cases and 5% of US cases Late-onset form: <ul style="list-style-type: none"> Higher incidence in The Netherlands 1:57,000 IVS-1 splice site mutations seen in one allele in approximately 50%-60% of LOPD cases <p><small>Reuser AJJ, et al. Hum Mutat. 2019;40:2146-2164. Kishnani PS, Howell RR, J Pediatr. 2004;144:S35-S43. Mathiak F, et al. Am J Med Genet. 1998;79:69-72.</small></p>	<p>Parliamo ora di ciò che sappiamo dal punto di vista della genetica. Prima del 2006, sapevamo che la malattia era dovuta a due varianti patogene del gene <i>GAA</i>. All'epoca si conoscevano 120 varianti patogene. Poi abbiamo scoperto le mutazioni in alcuni tipi di popolazione. La mutazione <i>R854X</i> è molto comune tra gli afroamericani. E abbiamo altre varianti patogene tra i cinesi. Poi sapevamo anche che la forma infantile era più comune tra gli individui di origine cinese o di Taiwan, così come tra le popolazioni di origine afroamericana. E che la malattia di Pompe a esordio tardivo ha un'incidenza maggiore nei Paesi Bassi, con una frequenza di circa 1 su 57.000, e che la comune mutazione di splicing IVS è presente in circa il 50%-60% dei casi con LOPD.</p>
<p>16</p>	<h3>Genetics: Our Understanding Today—A Timeline</h3> <p><small>Kishnani PS, et al. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2012;160C:1-7. Penazzo P, et al. Ann Transl Med. 2019;7:278. Labrousse P, et al. Mol Genet Metab. 2010;99:379-383. Image reproduced for educational purposes from Bergama AJ, et al. EBioMedicine. 2019;43:553-561.</small></p>	<p>E oggi cosa sappiamo? Sicuramente che ci sono molte, molte più varianti patogene. In un documento del database, siamo riusciti a identificare un totale di oltre 2000 varianti <i>GAA</i>, ed è stato pubblicato di recente. Il prossimo aspetto che abbiamo appreso costituisce una nuova sfida, ovvero le varianti di significato incerto che diventano un problema importante nell'ambito dello screening neonatale.</p>
<p>17</p>	<h3>Genetics: Our Understanding Today—A Timeline</h3> <div data-bbox="220 1592 568 1883"> <h4>CRIM Status and Pathogenic Variants</h4> <ul style="list-style-type: none"> Certain <i>GAA</i> pathogenic variants can predict CRIM status Most CRIM-negative: homozygous or compound heterozygotes for alleles that do not produce any <i>GAA</i> protein (nonsense, frame shift, multi-exon deletions) Most CRIM-positive: have one or two missense or in-frame deletion mutations that would be predicted to produce some <i>GAA</i> protein <ul style="list-style-type: none"> 92% ability to predict CRIM status based on pathogenic variants </div> <div data-bbox="587 1733 699 1827"> <p>Significance of cross-reactive immunologic material (CRIM) status in ERT and immunomodulation</p> </div> <p><small>Kishnani PS, et al. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2012;160C:1-7. Penazzo P, et al. Ann Transl Med. 2019;7:278. Labrousse P, et al. Mol Genet Metab. 2010;99:379-383. Image reproduced for educational purposes from Bergama AJ, et al. EBioMedicine. 2019;43:553-561.</small></p>	<p>Abbiamo anche imparato a conoscere lo stato del materiale immunologico cross-reattivo (CRIM) e che ora è possibile effettuare una valutazione dello stato del CRIM al di là della tecnica di immunofissazione (western blot) e che oggi, in presenza di varianti patogene note, è possibile identificare se un paziente è CRIM-positivo o CRIM-negativo in circa il 92% dei casi.</p>

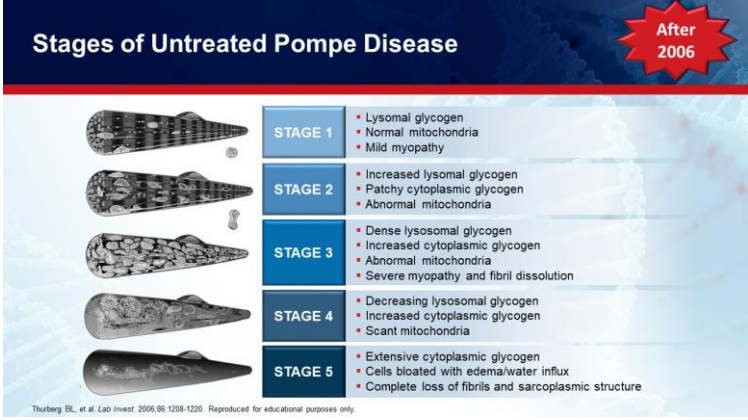
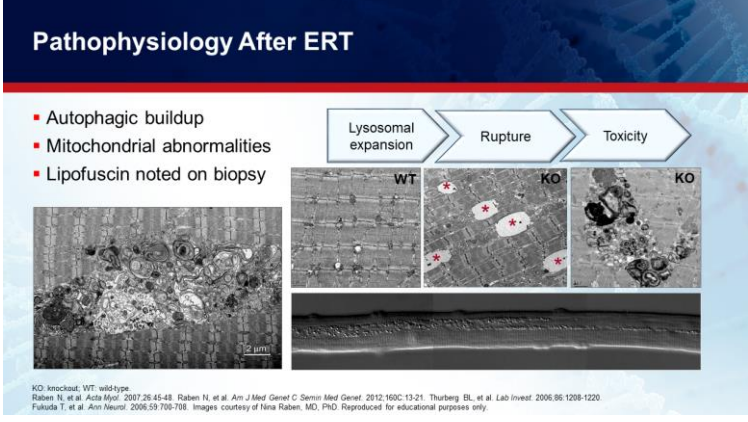
Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

<p>18</p>	<h3>Genetics: Our Understanding Today—A Timeline</h3> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>PSEUDODEFICIENCY ALLELE</p> <ul style="list-style-type: none"> Low GAA activity in individuals without Pompe disease c.1726G>A: common pseudodeficiency variant, frequently found in Asian populations 3.3% of Taiwanese patients and 3.9% of Japanese patients were homozygous for this allele </div> <p>Deeper understanding of serodeficiency and the pseudodeficiency allele</p> <p>Genotype frequency participants</p> <p>Statistical significance immunomodulation</p> <p><small>Kishnani PS, et al. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2012;150C:1-7. Penazzo P, et al. Ann Transl Med. 2019;7:278. Labrousse P, et al. Mol Genet Metab. 2010;99:379-383. Image reproduced for educational purposes from Bergima AJ, et al. EBioMedicine. 2019;43:553-561.</small></p>	<p>Abbiamo anche imparato a conoscere l'allele di pseudodeficienza. Anche in questo caso, diventa molto importante nell'ambito dello screening neonatale, ma anche in ambito clinico. Sappiamo tutti che l'attività enzimatica è ridotta negli individui senza malattia di Pompe. Sappiamo che esiste una variante comune di pseudodeficienza, la c.1726G>A, che è molto diffusa nella popolazione asiatica. Il 3,3% dei pazienti taiwanesi e circa il 4% dei pazienti giapponesi sono omozigoti per questo allele.</p>
<p>19</p>	<h3>Genetics: Our Understanding Today—A Timeline</h3> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>IVS1 Variant</p> <ul style="list-style-type: none"> c.32-13T>G (IVS1) variant results in improper splicing of exon 2 (initiation codon for GAA) <ul style="list-style-type: none"> Symptom spectrum: isolated hyperCKemia, fatigue, respiratory insufficiency, limb girdle weakness Cardiomyopathy is not seen in LOPD Heterozygous patients: variable severity Presence of the c.510C>T polymorphism → results in further reduced enzyme activity than typical splicing caused by IVS1 In compound heterozygous IVS1 patients: <ul style="list-style-type: none"> 143 patients with IVS 1 c.510C>T was uniquely present on IVS1 allele in 27% of patients with childhood onset disease, absent from 110 patients with adult-onset disease In homozygous IVS1 patients: c.510C>T was present in 3/6 (50%) symptomatic patients and absent in 4/4 (100%) asymptomatic patients GAA activity in fibroblasts was lower in patients with c.510C>T </div> <p>Understanding enzyme and efficiency</p> <p>Identification of the c.510C>T variant as a genetic modifier of disease onset in patients with the c.-32-13T>G variant</p> <p><small>Kishnani PS, et al. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2012;150C:1-7. Penazzo P, et al. Ann Transl Med. 2019;7:278. Labrousse P, et al. Mol Genet Metab. 2010;99:379-383. Image reproduced for educational purposes from Bergima AJ, et al. EBioMedicine. 2019;43:553-561.</small></p>	<p>E poi abbiamo anche imparato di più su questa variante IVS. In passato abbiamo detto che circa il 50%-60% dei pazienti di origine caucasica presentava questa variante. Oggi sappiamo che la percentuale si aggira tra il 60% e il 90% e credo che stiamo per giungere alla conclusione che potrebbero esserci alcuni polimorfismi in grado di modificare ulteriormente lo splicing. Oggi sappiamo che esiste la c.510C>T che, se presente <i>in cis</i> con la variante IVS, altera ulteriormente lo splicing, riduce l'attività dell'enzima e, laddove identificata, aumenta la probabilità che si presenti prima nel paziente. Tuttavia, l'assenza della 510C>T non significa che non ci sia la possibilità che si presenti prima nel paziente, il che ci dice ancora una volta che potrebbero esserci altre varianti.</p>
<p>20</p>	<h3>Pathophysiology of Untreated Pompe Disease</h3> <p>Before 2006</p> <ul style="list-style-type: none"> Glycogen accumulation → muscle tissue damage → functional impairment → permanent disability Variable rate of tissue damage in muscle <p>Healthy Muscle Reversible Muscle Damage Irreversible Muscle Damage Damaged Muscle</p> <p> ● Healthy muscle fiber ● Healthy lysosome ● Released glycogen/enzymes ● Damaged muscle fiber ● Lysosome (plus glycogen accumulation) ● Fat deposits </p> <p><small>Leslie N, Bailey L, In: Adam MP, et al. GeneReviews®. 2007. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1261. Images courtesy of Priya Kishnani, MD. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Parliamo della fisiopatologia della malattia di Pompe non trattata. Prima del 2006, questa era la nostra idea. È una malattia da accumulo lisosomiale. C'è un deposito di glicogeno per un certo periodo di tempo. C'è un'infiltrazione al di fuori del lisosoma e si passa da un punto di danno muscolare reversibile a un muscolo completamente danneggiato. E se si osserva l'istologia, in basso, si passa da quello</p>

Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

		<p>che potrebbe sembrare un muscolo normale a un muscolo completamente danneggiato.</p>
<p>21</p>	 <p>Stages of Untreated Pompe Disease</p> <p>After 2006</p> <p>STAGE 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lysosomal glycogen • Normal mitochondria • Mild myopathy <p>STAGE 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Increased lysosomal glycogen • Patchy cytoplasmic glycogen • Abnormal mitochondria <p>STAGE 3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dense lysosomal glycogen • Increased cytoplasmic glycogen • Abnormal mitochondria • Severe myopathy and fibril dissolution <p>STAGE 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Decreasing lysosomal glycogen • Increased cytoplasmic glycogen • Scant mitochondria <p>STAGE 5</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extensive cytoplasmic glycogen • Cells bloated with edema/water influx • Complete loss of fibrils and sarcoplasmic structure <p><small>Thurberg BL, et al. Lab Invest. 2006;86:1208-1220. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Cosa abbiamo imparato da allora? Dopo il 2006, abbiamo iniziato a suddividere la valutazione della biopsia muscolare in stadi. In presenza di un accumulo intralisosomiale del glicogeno e di una leggera infiltrazione, lo chiamavamo stadio 1 e stadio 2. Quindi, eravamo nelle fasi iniziali della malattia. Poi ci siamo resi conto che, con l'aumento dello stravasamento di glicogeno, la malattia si presenta in forma più avanzata e potrebbe esserci un coinvolgimento dei mitocondri, fino ad arrivare alla malattia in fase terminale.</p>
<p>22</p>	 <p>Pathophysiology After ERT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Autophagic buildup • Mitochondrial abnormalities • Lipofuscin noted on biopsy <p>Lysosomal expansion → Rupture → Toxicity</p> <p>WT KO KO</p> <p><small>KO: knockout; WT: wild-type. Raben N, et al. Acta Myol. 2007;26:45-48. Raben N, et al. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2012;150C:13-21. Thurberg BL, et al. Lab Invest. 2006;86:1208-1220. Fukuda T, et al. Ann Neurol. 2006;59:700-708. Images courtesy of Nina Raben, MD, PhD. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Cosa abbiamo scoperto da allora? Dall'acquisizione della capacità di valutazione e della conoscenza del valore della biopsia muscolare, e questo cercherò di ribadirlo ancora una volta oggi, ci siamo resi conto che si tratta anche di un difetto di autofagia e che ci può essere un accumulo autofagico che ha come risultato non solo il perpetuare della fisiopatologia, bensì intrappola effettivamente l'enzima e la sua incapacità di raggiungere il lisosoma. Sappiamo sicuramente che ci può essere un coinvolgimento mitocondriale e sappiamo che si può avere la lipofuscina, che è un danno allo stadio finale sulla biopsia muscolare.</p>

Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

<p>23</p>	<h3>Pathophysiology After ERT (cont)</h3> <ul style="list-style-type: none"> Extent of glycogen clearance depends on the condition of the muscle tissue prior to treatment <p><small>Thurberg BL, et al. Lab Invest. 2006;86:1208-1220. Prater SN, et al. Ophthalmol J of Rare Dis. 2013;8:39. Images courtesy of Nina Raben, MD, PhD. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Abbiamo anche imparato che, a seconda dello stadio del muscolo e della fibra muscolare, la quantità di glicogeno che viene eliminata dipende molto da questo, e la speranza è che si vada verso un'età di diagnosi inferiore a 1 mese per la forma infantile della malattia di Pompe, e che per un'insorgenza più tardiva si inizi da uno stadio più precoce; questo perché la risposta alla terapia è così variabile e dipende dallo stadio del muscolo al basale.</p>															
<p>24</p>	<h3>Pathophysiology After ERT: LOPD</h3> <p>Have learned that autophagic buildup + autofluorescent inclusions are a major part of pathology</p> <p>Clusters of autophagosomes</p> <p>EM shows presence of autophagic buildup even in well-preserved fibers</p> <p>More autophagic buildup seen in advanced patients</p> <p>LAMP2/LC3 staining: prominent autophagic accumulation with inclusions</p> <p><small>Feeney EJ, et al. Acta Neuropathol Commun. 2014;2:2. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Ancora una volta, questo è un bellissimo lavoro di Nina Raben che dimostra che anche nelle fasi iniziali della malattia di Pompe a insorgenza tardiva c'è un forte accumulo autofagico e che il microscopio elettronico mostra la presenza di questo deposito anche nelle fibre ben conservate. Quindi, ritengo che la chiave di lettura sia che la progressione della malattia avviene a livello cellulare prima della comparsa dei sintomi clinici evidenti che stiamo valutando.</p>															
<p>25</p>	<h3>Natural History of Untreated IOPD: Clinical Milestones</h3> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Milestone</th> <th>Mean Age ± SD (mo)</th> <th>Range (mo)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1st Signs/Symptoms</td> <td>2.7 ± 2.5</td> <td>0-12</td> </tr> <tr> <td>Diagnosis</td> <td>6.0 ± 8.8</td> <td>Prenatal - 84.2</td> </tr> <tr> <td>1st Ventilator Use</td> <td>7.0 ± 6.3</td> <td>0.1-39.1</td> </tr> <tr> <td>Death</td> <td>12.6 ± 1.0</td> <td>0.3-73.4</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Kishnani PS, et al. J Pediatr. 2005;148:671-676.</small></p>	Milestone	Mean Age ± SD (mo)	Range (mo)	1st Signs/Symptoms	2.7 ± 2.5	0-12	Diagnosis	6.0 ± 8.8	Prenatal - 84.2	1st Ventilator Use	7.0 ± 6.3	0.1-39.1	Death	12.6 ± 1.0	0.3-73.4	<p>Ingranaggi in movimento. Qual è la storia naturale della malattia di Pompe infantile non trattata? L'abbiamo già visto. Questo studio è stato condotto in parallelo, come studio di storia naturale, con il primo studio clinico sulla terapia enzimatica sostitutiva (ERT). A quel tempo, abbiamo detto che i primi sintomi e segni erano a 2,7 mesi, la diagnosi veniva posta all'età media di 6 mesi. Ma guardate più a destra. Ci sono bambini che sopravvivono oltre il primo anno di vita, e oggi sappiamo che si tratta della malattia di Pompe infantile non classica. Anche in questo caso, molto importante dal punto di vista della consulenza, non tutti i bambini hanno la forma infantile classica. Si tratta di un continuum della malattia, anche tra i bambini con malattia di Pompe infantile.</p>
Milestone	Mean Age ± SD (mo)	Range (mo)															
1st Signs/Symptoms	2.7 ± 2.5	0-12															
Diagnosis	6.0 ± 8.8	Prenatal - 84.2															
1st Ventilator Use	7.0 ± 6.3	0.1-39.1															
Death	12.6 ± 1.0	0.3-73.4															

Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

26	 <p>IOPD: Emerging Phenotype</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pulmonary disease <ul style="list-style-type: none"> — Progressive respiratory insufficiency — Impaired cough — Sleep-disordered breathing ▪ GI/GU involvement <ul style="list-style-type: none"> — Swallowing difficulties — Sphincter weakness ▪ Vascular manifestations <ul style="list-style-type: none"> — Basilar artery aneurysm — Ascending aorta dilatation ▪ Cardiac manifestations <ul style="list-style-type: none"> — Cardiomyopathy/cardiomegaly — Arrhythmias ▪ Musculoskeletal disease <ul style="list-style-type: none"> — Progressive weakness — Low back pain — Contractures/deformities — Osteoporosis ▪ Nervous system <ul style="list-style-type: none"> — Anterior horn cell/bulbar involvement — Development/cognition — Hearing loss ▪ Ophthalmologic <ul style="list-style-type: none"> — Ptosis, myopia, and strabismus <p><small>GI: gastrointestinal, GU: genitourinary.</small></p>	<p>Con la terapia, abbiamo visto che c'è un fenotipo emergente. Al di là dell'apparato polmonare e muscolo-scheletrico, sappiamo che può esserci un interessamento gastrointestinale, incontinenza sfinterica, manifestazioni vascolari, persistenza di aritmie cardiache dovute all'accumulo di glicogeno. Ora sappiamo che potrebbe esserci il coinvolgimento del sistema nervoso, a causa della presenza di glicogeno nelle cellule del corno anteriore del cervello, e abbiamo anche iniziato a vederne le caratteristiche in termini di perdita dell'udito e di andatura steppante con piede cadente.</p>
27	 <p>IOPD Since the Advent of NBS</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapy initiation at much younger ages ▪ Prophylactic immune tolerance induction (ITI) is efficacious in CRIM-negative IOPD patients <ul style="list-style-type: none"> — Helped improve overall survival, reduced antibodies, and improved left ventricular mass index — Improved invasive ventilator-free survival — Normalization of creatinine kinase and urinary glucose tetrasaccharide biomarkers — Early treated patient performed better ▪ ERT initiation in Taiwan <ul style="list-style-type: none"> — Early treatment (first month of life) led to improved clinical outcomes, including independent walking and ventilator-free survival <p><small>Yang C-F, et al. J Pediatr. 2016;169:174-80. Chien Y-H, et al. Ann Transl Med. 2019;7:281.</small></p>	<p>Che cosa è successo? Dall'avvento dello screening neonatale, credo che abbiamo definitivamente riconosciuto che l'insorgenza può avvenire già alla nascita, in realtà, addirittura già nell'utero, e che l'inizio della terapia in età più giovane è assai necessario. Anche nel caso della malattia di Pompe infantile con CRIM negativo, si può influire in modo completo e cambiare l'esito se si inizia precocemente, se si effettua una modulazione immunitaria; e si può notare un miglioramento in termini di bambini in grado di camminare, di una normalizzazione della CK, di Hex4 nelle urine, e questi pazienti stanno molto, molto meglio. Ma nulla è ancora certo e dobbiamo seguire questi bambini sul lungo termine. Inoltre, i dati provenienti da Taiwan, ovviamente con lo stesso messaggio, sono arrivati molto prima, ma si trattava di neonati CRIM-positivi. E dai dati di Taiwan, il messaggio è che i giorni contano in termini di inizio della terapia.</p>

Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

<p>28</p>	<p>Natural History of LOPD</p> <p>Timeline showing progression of LOPD:</p> <ul style="list-style-type: none"> 28 years: First complaints/diagnosis 35-40 years: Progressive muscle weakness (Problems going up and down stairs, rising from armchair or lying position) 47 years: Use of ambulatory devices (48%) (Start using walking aid or wheelchair) 49 years: Use of ventilatory support (37%) (Start use of artificial ventilation) <p>Progressive muscle weakness leads to loss of independent ambulation and respiratory failure</p> <p><small>Hagemans MLC, et al. Brain. 2005;128:671-677. Hagemans MLC, et al. Neurology. 2005;64:2139-2141.</small></p>	<p>Passiamo ora alla malattia di Pompe a esordio tardivo. Queste sono le informazioni classiche che abbiamo: primi disturbi e diagnosi a 28 anni. Un decennio dopo, questa progressiva debolezza. Un altro decennio più tardi, si utilizzano molto di più gli ausili per la deambulazione e l'uso di una sedia a rotelle diventa più probabile, così come l'uso della ventilazione assistita. Sappiamo che c'è una debolezza progressiva che porta alla perdita della deambulazione autonoma e all'insufficienza respiratoria, e anche che c'è una mortalità più precoce nei pazienti non trattati con la malattia di Pompe a esordio tardivo.</p>
<p>29</p>	<p>Morbidity and Mortality in LOPD</p> <ul style="list-style-type: none"> 268 untreated adult Dutch patients Untreated adults have a higher mortality than the general population Level of disability and handicap/participation are the most significant factors related to mortality 5-year survival for patients <ul style="list-style-type: none"> Without a wheelchair or respiratory support: 95% Wheelchair-bound and respiratory support: 74% Median age at diagnosis was 38 years; mean years of survival after diagnosis was 27 years <p><small>Gangor D, et al. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:34.</small></p>	
<p>30</p>	<p>LOPD: Emerging Phenotype After 2006</p> <ul style="list-style-type: none"> Cardiac manifestations <ul style="list-style-type: none"> Wolff-Parkinson-White syndrome Left ventricular hypertrophy Vascular manifestations <ul style="list-style-type: none"> Basilar artery aneurysm Aneurysmal dilatation of the thoracic aorta Lingual weakness Ptoisis Bladder and bowel incontinence GI manifestations <ul style="list-style-type: none"> Dysphagia Gastroesophageal reflux Skeletal manifestations <ul style="list-style-type: none"> Scoliosis Rigid spine <p><small>van der Ploeg AT, et al. Mol Genet Metab. 2012;107:456-461.</small></p>	<p>Questo è il fenotipo emergente ma, ancora una volta, al di là della malattia muscolare del cingolo degli arti, oltre all'insufficienza respiratoria, ci possono essere manifestazioni cardiache, coinvolgimento della vescica, manifestazioni scheletriche, interessamento della lingua e anche del sistema nervoso; tutti eventi oggi associati alla malattia di Pompe a esordio tardivo.</p>

Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

31

LOPD Since the Advent of NBS: US Cohort

- Frequency of Pompe disease is higher than thought prior to NBS
- Age at symptom onset earlier than previously thought
 - Presents ≈1st year of life
 - Even seen in patients with IVS-1 splice site mutation, which was previously thought to be associated with later symptom onset and milder course
- Monitoring guidance is still evolving and may differ based on region/variants
 - Postural/kinematic concerns in all patients
 - Echocardiography and ECG: not as widely used in the United States because severe cardiac involvement is rarer with the IVS splice site mutation
 - Motor perspective: importance of monitoring frequently even in those with IVS mutation

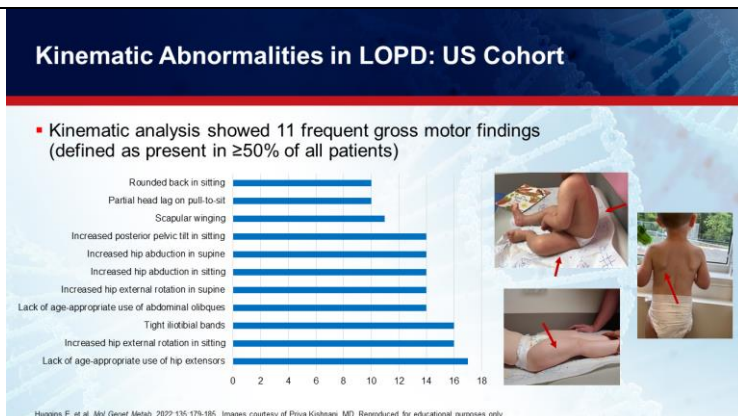
ECG: electrocardiogram.
Huggins E, et al. *Mol Genet Metab*. 2022;135:179-186. Chien Y-H, et al. *Ann Transl Med*. 2019;7:261.

Cosa stiamo imparando ora? Dall'avvento dello screening neonatale per la malattia di Pompe a insorgenza tardiva, e credo che questo sia stata una vera e propria rivelazione, ho già detto che si è scoperto che la frequenza della malattia di Pompe è più alta di quanto si pensasse prima dello screening neonatale. Sappiamo che l'età di insorgenza dei sintomi è più precoce di quanto si pensasse in precedenza, ma quanto precoce? Sappiamo che molti bambini presentano un'insorgenza nel primo anno di vita e che anche la mutazione di splicing IVS, che sappiamo interessare la stragrande maggioranza dei pazienti che vediamo in clinica dopo lo screening neonatale negli Stati Uniti, è associata a un esordio più precoce della malattia; e in effetti, molti di questi bambini non sono portatori del polimorfismo 510C>T. Quindi è chiaro che ci sono altri geni modificatori o altri polimorfismi nel gene. Sappiamo anche che le linee guida per il monitoraggio sono in evoluzione e possono variare a seconda delle regioni e delle varianti coinvolte. Quello che voglio sottolineare oggi è che, oltre agli studi funzionali, è molto difficile eseguire misurazioni della forza. Ritengo che osservando la postura del bambino, i problemi cinematici siano realmente presenti e debbano essere valutati. La frequenza di ecocardiogrammi ed elettrocardiogrammi deve essere davvero personalizzata. Se si ha la mutazione del sito di splicing IVS, non è molto importante eseguire frequentemente ecocardiogrammi. È cardioprotettivo. Se avete una cardiomiopatia ipertrofica in presenza di una variante patogena IVS, pensate fuori dagli schemi: potrebbe essere dovuta a qualcos'altro.

Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

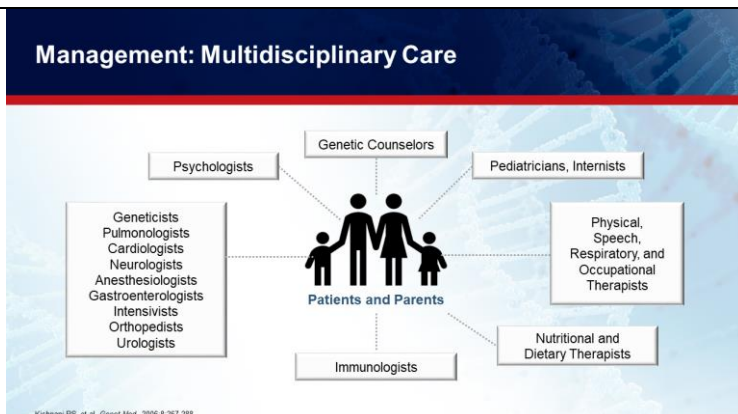
Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

32




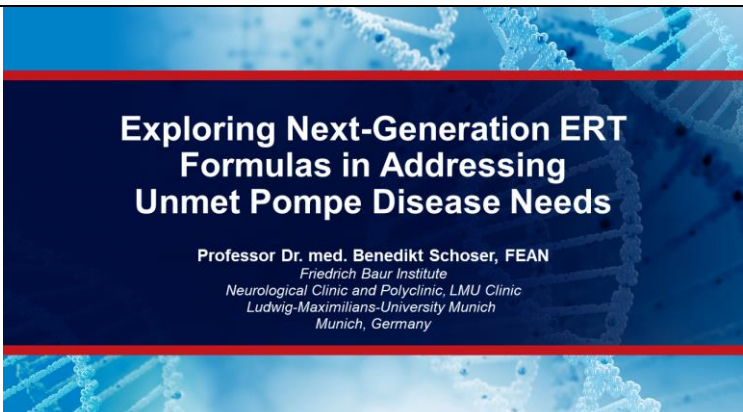
Ecco quindi gli splendidi dati della mia consulente genetica Erin Huggins. Questo è stato pubblicato di recente. Si tratta di 20 neonati seguiti sistematicamente alla Duke University. La stragrande maggioranza di loro presentava la variante con mutazione del sito di splicing IVS, sia in eterozigosi che in omozigosi, e vorrei solo che guardaste queste immagini. Quello che riscontriamo è un gruppo di caratteristiche delle catene cinematiche posturali tra questi bambini, e ci sono circa 11 risultati frequenti riscontrati in più del 50% di questi pazienti. Si nota un arrotondamento della schiena, un'inclinazione posteriore del bacino in posizione seduta, una postura delle anche in abduzione e rotazione esterna, fasce ileotibiali molto strette che ci dicono ancora una volta che la loro postura utilizza determinati muscoli rispetto ad altri, la presenza di scapole alate che possono essere piuttosto notevoli. Vorrei quindi che riconoscessimo che c'è un fenotipo emergente e spero che, con il tempo, la storia naturale della malattia di Pompe a insorgenza tardiva non inizierà più alla fine dei 20 o dei 30 anni, ma piuttosto verrà trattata come un esordio precoce della malattia.

33



Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

34	 <p>Patient With LOPD: Suboptimal Treatment</p>	<p>Vorrei condividere il video di uno dei nostri pazienti con malattia di Pompe ad esordio tardivo, evidenziando che il trattamento non è ottimale e che le competenze...</p> <p><i>Buongiorno. Sono Bob Lee. Ho 84 anni. Mi è stata diagnosticata la malattia di Pompe circa 7 anni fa.</i></p> <p><i>Nuove terapie di trattamento. Sono circa 4 anni che mi sottopongo a infusioni settimanali di diversa entità. Avevo un declino fisico progressivo, ma mentalmente stavo bene, e ho cominciato a chiedermi se non stessi raggiungendo un punto in cui dovevo davvero rinunciare a delle cose. Al tempo già rinunciavo a molte attività. In pratica ho iniziato a passare più tempo a guardare la TV e a leggere, ma non avevo l'energia per alzarmi e fare le cose che volevo fare. Così, a un certo punto, ho cominciato a rinunciare anche alle attività di volontariato nelle quali ero spesso impegnato, perché richiedevano movimento da parte mia e io non ce la facevo. Poi, l'arrivo del COVID, le cose si sono chiuse per mesi. Nemmeno la mia chiesa era aperta. Ero quindi in una fase che andava al di là dell'esistenza.</i></p> <p>Priya Kishnani: [Presentando il] Dott. Schoser. Un'altra cosa a cui volevo che il pubblico prestasse attenzione è che questo paziente ha una debolezza della lingua molto significativa e presenta una disartria mentre parla. Mi chiedevo se l'aveste notato.</p>
35	 <p>Exploring Next-Generation ERT Formulas in Addressing Unmet Pompe Disease Needs</p> <p>Professor Dr. med. Benedikt Schoser, FEAN Friedrich Baur Institute Neurological Clinic and Polyclinic, LMU Clinic Ludwig-Maximilians-University Munich Munich, Germany</p>	<p>Benedikt Schoser: Bene. Buongiorno a tutti. Ora passiamo alla fase successiva. Questa era la descrizione della malattia e di tutte le nostre conoscenze in evoluzione. Quindi, curare una malattia rara significa imparare a conoscerla. Questo è uno degli aspetti importanti, ed è successo anche per la malattia di Pompe.</p>

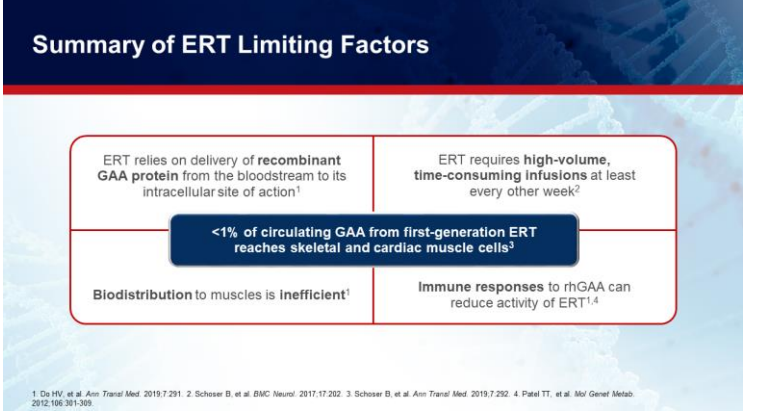
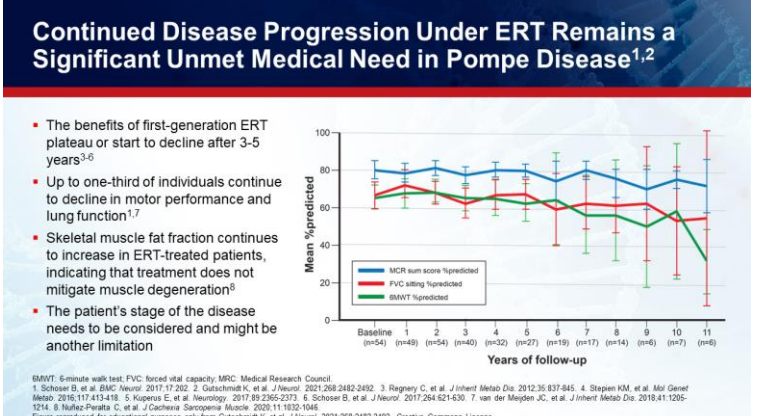
Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

<p>36</p>	<h3>Therapeutic Strategies for Pompe Disease</h3> <p>ENZYME REPLACEMENT THERAPY</p> <ul style="list-style-type: none"> First-generation ERT: Alglucosidase alfa (first approved in 2006) Second-generation ERT: Avalglucosidase alfa (approved 2021/2022 in USA/EU), Cispagucosidase alfa with miglustat (submitted to FDA and EMA) <p>SUBSTRATE REDUCTION THERAPY</p> <ul style="list-style-type: none"> First-generation SRT <p>GENE THERAPY</p> <ul style="list-style-type: none"> Liver-directed gene therapy Muscle-directed gene therapy CNS-directed gene therapy Ex vivo gene therapy <p><small>CNS: central nervous system; EMA: European Medicines Agency; ERT: enzyme replacement therapy; FDA: US Food and Drug Administration; SRT: substrate reduction therapy. 1. Myozyme (alglucosidase alfa) PI, 2019. 2. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-pompe-disease. 3. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EP460/avaglym. 4. Godfrey A, et al. <i>J Cell Mol Med</i> 2019;23:6488-6503. 5. https://www.gobioscience.com/news-release/2021/09/29/2925217115391enUS-FDA-Approves-Filings-for-Amicus-AT-GAA-for-the-Treatment-of-Pompe-Disease.html. 6. https://www.gobioscience.com/news-release/2021/10/29/2923472015391enUS-EU-Commission-Validates-Amicus-Therapeutics-Marketing-Authorization-Applications-for-AT-GAA-for-the-Treatment-of-Pompe-Disease.html. 7. Rionzi G, et al. <i>Ann Transl Med</i> 2019;7:287. 8. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04003349. 9. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04174105. 10. Eggers M, et al. <i>EMBO Mol Med</i> 2022;14:e13968.</small></p>	<p>Per quanto riguarda i trattamenti di nuova generazione, esistono diversi tipi di strategie. Abbiamo una terapia sostitutiva. Abbiamo una nuova riduzione del substrato, e naturalmente il debutto della terapia genica che può essere realizzata in diversi modi. E nei prossimi minuti, vorrei esporre alcuni punti in merito a questo argomento.</p>
<p>37</p>	<h3>The GAA Enzyme: Endogenous vs Recombinant</h3> <ul style="list-style-type: none"> Endogenous GAA is made as an intracellular enzyme¹ rhGAA may escape the M6PR-mediated lysosomal trafficking pathway and thereby be released into interstitial space¹⁻³ M6PR is a cation-independent receptor¹ rhGAA enzyme containing M6P may be recaptured and directed to lysosomes via M6PR-mediated endocytosis¹⁻³ Approximately 1% of ERT is taken up into skeletal muscle 24 hours after intravenous bolus administration, requiring infusions at least every other week^{1,4} <p><small>GAA: acid alpha-glucosidase; M6PR: mannose 6-phosphate receptor; rhGAA: recombinant human GAA. Figure reproduced for educational purposes only from 1. Do HV, et al. <i>Ann Transl Med</i> 2019;7:291. 2. Puvion-Rodière N, et al. <i>Ann Transl Med</i> 2018;6:313. 3. Thurlberg BL, et al. <i>Lab Invest</i> 2006;86:1209-1220. 4. Bhengu L, et al. <i>S Afr Med J</i> 2014;114:273-274.</small></p>	<p>Prima di tutto, che dire dell'enzima? Dobbiamo considerare qual è la differenza tra l'enzima endogeno e quello ricombinante che utilizziamo per il trattamento. E ci sono alcune differenze, naturalmente. L'endogeno è prodotto nell'enzima intracellulare ed è quindi prodotto nelle cellule stesse. E sappiamo che l'enzima ricombinante può sfuggire allo smistamento degli enzimi lisosomiali mediante recettori per il mannosio 6-fosfato e può fuoriuscire nello spazio interstiziale. E naturalmente sappiamo bene che il recettore per il mannosio 6 è un recettore catione-dipendente, quindi è necessaria energia. Quindi considerate anche questo aspetto, che è uno dei più importanti. La conclusione finale è che, con il sistema attuale, solo l'1% circa dell'ERT viene assorbita dall'apparato muscolo-scheletrico, ed è lì che invece vogliamo l'attività enzimatica. Inoltre, è molto facile che questo enzima si riduca nelle 24 ore successive, e anche questo lo sappiamo.</p>
<p>38</p>	<h3>Limitations of Current ERT</h3> <p>IMPAIRED DELIVERY</p> <ul style="list-style-type: none"> Limitations of inherent anatomy Inefficient transcytosis leads to poor ERT distribution in the interstitia Nearly all patients with Pompe disease develop anti-rhGAA antibodies rhGAA unstable at neutral pH, leading to degradation and loss of ERT in circulation "Sink effect": Substantial rhGAA clearance from circulation by nontarget muscle tissues (eg. liver, spleen, lymphatic system, GI tract) <p>SUBOPTIMAL UPTAKE</p> <ul style="list-style-type: none"> Cellular uptake of ERT is via receptor-mediated endocytosis M6P required for efficient cellular uptake rhGAA is poorly phosphorylated, limiting ERT uptake by target muscle cells <p><small>GI: gastrointestinal. Figure reproduced for educational purposes only from Do HV, et al. <i>Ann Transl Med</i> 2019;7:291.</small></p>	<p>Questi sono gli ostacoli e queste sono le limitazioni. Quindi, la compromissione del trasporto è qualcosa sulla quale ancora stiamo lavorando e dobbiamo continuare a lavorare, e anche sull'assorbimento non ottimale. Ci sono diversi elementi da considerare. Ho parlato dell'endocitosi mediata da recettori e anche dell'assorbimento attraverso il recettore per il mannosio 6-fosfato che rappresenta ancora un limite, ma ci sono alcune nuove strategie già esplorate per superare questo tipo di situazione. Senza però dimenticare di considerare che c'è un cosiddetto "sink effect", che credo sia molto importante, ovvero quantità</p>



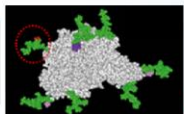
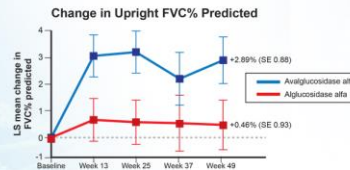
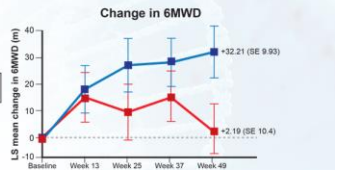
Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

		<p>sostanziali di enzima dalla circolazione vanno in diversi spazi oltre il muscolo-scheletrico e arrivano anche al tessuto cardiaco. E anche questo è un aspetto importante: il fegato, la milza e tutti questi organi, dove normalmente questo tipo di enzima non è necessario, attirano l'enzima che viene assorbito lì e anche dal tratto gastrointestinale. Ma ritengo che il coinvolgimento gastrointestinale possa essere una parte importante anche per il funzionamento dell'enzima. Perché, come avrete capito dall'intervento di Priya, si tratta di una malattia multisistemica e non lo è esclusivamente come la intendevamo all'inizio (la LOPD potrebbe essere solo una malattia neuromuscolare), e ritengo questo sia di estrema importanza.</p>
39	 <p>Summary of ERT Limiting Factors</p> <p>ERT relies on delivery of recombinant GAA protein from the bloodstream to its intracellular site of action¹</p> <p>ERT requires high-volume, time-consuming infusions at least every other week²</p> <p><1% of circulating GAA from first-generation ERT reaches skeletal and cardiac muscle cells³</p> <p>Biodistribution to muscles is inefficient¹</p> <p>Immune responses to rhGAA can reduce activity of ERT^{1,4}</p> <p><small>1. De HV, et al. Ann Transl Med. 2019;7:291. 2. Schoser B, et al. BMC Neurol. 2017;17:202. 3. Schoser B, et al. Ann Transl Med. 2019;7:292. 4. Patel TT, et al. Mol Genet Metab. 2012;106:311-309.</small></p>	<p>Quindi, riassumiamo i fattori di limitazione dell'ERT. Naturalmente si tratta del trasporto della proteina GAA ricombinante. Abbiamo un volume elevato. Il paziente deve sopportare le lunghe ore di infusione. Penso che il trattamento sia un peso per il paziente di cui dobbiamo discutere, e viene somministrato anche ogni due settimane e per i più giovani anche ogni settimana. Attualmente la biodistribuzione non è perfetta e, inoltre, in alcuni pazienti con LOPD si osserva una risposta del sistema immunitario all'enzima. Inoltre questo aspetto deve essere preso in considerazione e, prima di tutto, parliamo solo dell'1% di assorbimento, ed è questo il nocciolo della questione.</p>
40	 <p>Continued Disease Progression Under ERT Remains a Significant Unmet Medical Need in Pompe Disease^{1,2}</p> <ul style="list-style-type: none"> The benefits of first-generation ERT plateau or start to decline after 3-5 years³⁻⁶ Up to one-third of individuals continue to decline in motor performance and lung function^{1,7} Skeletal muscle fat fraction continues to increase in ERT-treated patients, indicating that treatment does not mitigate muscle degeneration⁸ The patient's stage of the disease needs to be considered and might be another limitation <p><small>BMWT: 6-minute walk test; FVC: forced vital capacity; MRC: Medical Research Council. 1. Schoser B, et al. BMC Neurol. 2017;17:202. 2. Gutschmidt K, et al. J Neurol. 2021;268:2482-2492. 3. Ragnery C, et al. J Inher Metab Dis. 2012;35:837-845. 4. Stepien KM, et al. Mol Genet Metab. 2016;117:413-418. 5. Kuperus E, et al. Neurology. 2017;89:2365-2373. 6. Schoser B, et al. J Neurol. 2017;264:621-630. 7. van der Meijden JC, et al. J Inher Metab Dis. 2018;41:1205-1214. 8. Nettekoven C, et al. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2020;11:1030-1046. Figure reproduced for educational purposes only from Gutschmidt K, et al. J Neurol. 2021;268:2482-2492. Creative Commons License.</small></p>	<p>Quindi, se guardiamo ai trattamenti di nuova generazione prima di ogni altra cosa è bene domandarci: qual è la progressione della malattia? E questa è una delle recenti sintesi che abbiamo preparato per la nostra coorte. Si nota un declino costante e stabile con il trattamento di prima generazione. Quindi questo è chiaro a tutti. Si ha per la funzione motoria, per la funzione polmonare e anche per la capacità di resistenza misurata</p>

Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

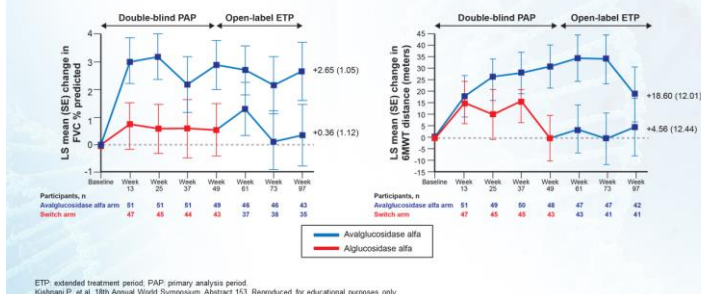
		<p>con il test del cammino in sei minuti. Quindi, c'è fino a un terzo di individui che continua ad avere un declino. E in alcuni pazienti potrebbe esserci un punto di non ritorno. Quindi, se si ha un completo deperimento muscolare o una perdita di tessuto muscolare, come dovrebbe funzionare un superenzima? Questo è un altro aspetto che dobbiamo considerare e prendere in considerazione per stabilire quando iniziare la terapia in questi pazienti.</p>																																				
41	<h3>Challenges of Second-Generation ERT Products</h3> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cross-correction of muscles by ERT with rhGAA requires efficient internalization of exogenous GAA at clinically relevant doses¹ ▪ rhGAA requires M6P for efficient uptake into skeletal muscle cells^{1,2} ▪ Alglucosidase alfa contains both M6P-containing and -lacking fractions of rhGAA¹ ▪ Second-generation ERTs contain a bis-phosphorylated oligosaccharide structure^{a,b} <ul style="list-style-type: none"> — Which has a much higher affinity for receptors involved in cellular uptake¹ <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>M6P tags have been developed to increase rhGAA uptake in the muscle^{3,4}</p> <p>First-generation and second-generation ERTs require repeated IV administration</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>Avalglucosidase alfa^a (neo-GAA)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Cipaglucosidase alfa (AT-GAA) with miglustat</p> </div> </div> </div> <p><small>^a M6Ps on same H-glycan. ^b Approved for use in the United States in August 2021 and in the EU in June 2022. ERT, enzyme replacement therapy; GAA, acid alpha-glucosidase; IV, intravenous; M6P, mannose-6-phosphate; rhGAA, recombinant human GAA. 1. Du HX, et al. <i>Ann Transl Med</i>. 2015;7:293. 2. Rouzer AJ, et al. <i>Eur Cell Res</i>. 1984;155:179-189. 3. Perna LDM, et al. <i>Neuromuscul Disord</i>. 2019;29:167-186. 4. Rocchetti G, et al. <i>Ann Transl Med</i>. 2015;7:287.</small></p>	<p>Se guardiamo ai prodotti ERT di seconda o prossima generazione, è ovvio che superano già alcuni degli ostacoli. Quindi sappiamo che c'è una soluzione migliore,</p>																																				
42	<h3>Second-Generation ERT: Avalglucosidase Alfa</h3> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Alglucosidase alfa^{1,2} (ALGLU) ≈1 mol M6P/mol rhGAA</p> </div> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Avalglucosidase alfa^{1,2} (AVAL) ≈15 mol M6P/mol rhGAA</p> </div> </div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ AVAL (formerly termed neoGAA) was designed for <ul style="list-style-type: none"> — Increased enzyme uptake through greater affinity for the M6P receptors on the cells of target tissues — Aiming at enhancing glycogen clearance and improving the clinical efficacy <p><small>1. Zhou Q, et al. <i>Bioorganic Chem</i>. 2011;22:741-751. 2. Zhu Y, et al. <i>Cell Ther</i>. 2009;17:954-963. Reproduced with permission for educational purposes only.</small></p>	<p>e vedete qui in una di queste, l'avalglucosidasi alfa, che è stata inserita per avere più recettori per il mannosio 6-fosfato e quindi poterlo distribuire in modo molto più efficace. Ciò rappresenta già un passo avanti rispetto all'enzima che utilizziamo al momento.</p>																																				
43	<h3>COMET: Avalglucosidase Alfa vs First-Generation ERT Double-blind, Multicenter, Phase 3 RCT</h3> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Treatment-naive patients with LOPD (N=100), mean age 48 years <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>Change in Upright FVC% Predicted</p>  <table border="1"> <caption>Change in Upright FVC% Predicted</caption> <thead> <tr> <th>Week</th> <th>Avalglucosidase alfa (LS mean change)</th> <th>Alglucosidase alfa (LS mean change)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Week 13</td> <td>~2.8</td> <td>~0.5</td> </tr> <tr> <td>Week 25</td> <td>~2.8</td> <td>~0.5</td> </tr> <tr> <td>Week 37</td> <td>~2.2</td> <td>~0.5</td> </tr> <tr> <td>Week 49</td> <td>~2.8</td> <td>~0.5</td> </tr> </tbody> </table> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Change in 6MWD</p>  <table border="1"> <caption>Change in 6MWD</caption> <thead> <tr> <th>Week</th> <th>Avalglucosidase alfa (LS mean change)</th> <th>Alglucosidase alfa (LS mean change)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Week 13</td> <td>~18</td> <td>~12</td> </tr> <tr> <td>Week 25</td> <td>~28</td> <td>~12</td> </tr> <tr> <td>Week 37</td> <td>~28</td> <td>~12</td> </tr> <tr> <td>Week 49</td> <td>~32</td> <td>~12</td> </tr> </tbody> </table> </div> </div> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Avalglucosidase alfa led to clinically meaningful improvements in respiratory and motor function over first-generation ERT through week 49 ▪ Statistical analysis showed non-inferiority of avalglucosidase vs ERT but did not reach superiority <p><small>6MWD: 6-minute walk distance; LOPD: late-onset Pompe disease; LSM: least squares; RCT: randomized controlled trial. Diaz-Manera J, et al. <i>Lancet Neurol</i>. 2021;20:1012-1020. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Week	Avalglucosidase alfa (LS mean change)	Alglucosidase alfa (LS mean change)	Baseline	0	0	Week 13	~2.8	~0.5	Week 25	~2.8	~0.5	Week 37	~2.2	~0.5	Week 49	~2.8	~0.5	Week	Avalglucosidase alfa (LS mean change)	Alglucosidase alfa (LS mean change)	Baseline	0	0	Week 13	~18	~12	Week 25	~28	~12	Week 37	~28	~12	Week 49	~32	~12	
Week	Avalglucosidase alfa (LS mean change)	Alglucosidase alfa (LS mean change)																																				
Baseline	0	0																																				
Week 13	~2.8	~0.5																																				
Week 25	~2.8	~0.5																																				
Week 37	~2.2	~0.5																																				
Week 49	~2.8	~0.5																																				
Week	Avalglucosidase alfa (LS mean change)	Alglucosidase alfa (LS mean change)																																				
Baseline	0	0																																				
Week 13	~18	~12																																				
Week 25	~28	~12																																				
Week 37	~28	~12																																				
Week 49	~32	~12																																				

Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

44

COMET: Avalglucosidase Alfa Maintains Improvements for 97 Weeks



Se si esaminano i dati clinici (che sono quelli di fase 3), si nota che per il test del cammino in sei minuti, ma anche per la capacità vitale forzata, c'è un miglioramento grazie al trattamento di nuova generazione. Non si tratta di trasferire completamente i dati preclinici nella realtà clinica, ma sappiamo che si tratta di un livello ben più alto. E sappiamo anche che i topi sono diversi dagli esseri umani ed è la stessa situazione per questi nuovi enzimi. Ma ovviamente è un passo avanti e lo è sicuramente per entrambi i parametri funzionali più importanti che ancora utilizziamo per la pubblicazione degli studi clinici.

45

COMET: Safety of Avalglucosidase Alfa

▪ Safety after 49 weeks

AEs	Avalglucosidase Alfa (n=51)	Alglucosidase Alfa (n=49)
Treatment	45%	49%
Infusion	25%	33%
Serious	16%	25%

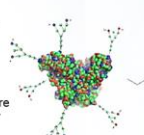
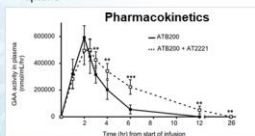
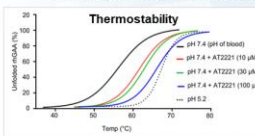
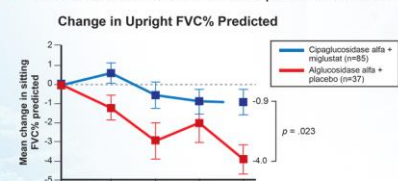
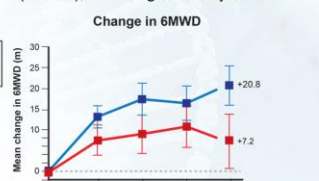
- Similar IgG antidrug antibody responses in both groups
 - Alglucosidase Alfa: more patients with high antidrug IgG titers and neutralizing antibodies
- Approved as monotherapy for LOPD for patients aged >1 year
 - 40 mg/kg every 2 weeks in patients <30 kg
 - 20 mg/kg every 2 weeks in patients ≥30 kg

Ig: immunoglobulin.
Diaz-Manera J, et al. *Lancet Neurol.* 2021;20:1012-1026.

E se si guarda alla sicurezza, questo è un aspetto molto importante. Si notano somiglianze, e in entrambe le coorti. Quindi, se si tratta di una coorte che non è mai stata trattata, ma anche in caso di coorte pretrattata, si osservano reazioni molto affidabili e il modello si riferisce al livello lieve. Pertanto, è possibile spostare facilmente un paziente da un enzima all'altro; questo è sicuramente un dato di fatto che ci proviene dai dati di sicurezza di cui già disponiamo. L'avalglucosidasi Alfa è stata approvata negli Stati Uniti, ma anche in molti altri paesi del mondo. E per le indicazioni c'è anche un'altra novità, ovvero la possibilità di scalare almeno fino a una certa età e a un certo peso corporeo. Si tratta di un aspetto importante sul quale dobbiamo lavorare di più.

Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

<p>46</p>	<h3>Razionale for Cipaglucosidase Alfa and Miglustat</h3> <ul style="list-style-type: none"> Address unmet mechanistic needs for a rhGAA, improving CI-MPR binding and stability at neutral pH of the blood <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <h4>Cipaglucosidase alfa</h4> <ul style="list-style-type: none"> rhGAA with significantly higher M6P Approximately 10x higher bis-M6P Enables significantly better tissue uptake and lysosomal targeting Endogenous addition of structures retains ability for processing to mature and more active form of rhGAA after uptake  </div> <div style="width: 45%;"> <h4>Miglustat</h4> <ul style="list-style-type: none"> Orally administered iminosugar stabilizer Reduces rhGAA protein denaturation and aggregation at neutral pH of plasma Stabilizes cipaglucosidase alfa in plasma during infusion to provide more active enzyme for uptake into tissues </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="width: 45%;"> <h4>Pharmacokinetics</h4>  </div> <div style="width: 45%;"> <h4>Thermostability</h4>  </div> </div> <p><small>CI-MPR, cation-independent mannose 6-phosphate receptor. Figures reproduced for educational purposes only from Yu S, et al. JCI Insight 2019;4:e125358</small></p>	<p>E naturalmente c'è un secondo enzima. Ed ecco il trattamento combinato. È un enzima progettato in modo diverso, che assicura un migliore traffico intracellulare verso il lisosoma e svolge lì il suo lavoro. Per stabilizzarlo nel flusso sanguigno, il giorno dell'infusione aggiungiamo il miglustat, che contribuisce a migliorare il pH e la stabilità termica dell'enzima e a far sì che l'enzima sia più attivo nel tessuto bersaglio.</p>												
<p>47</p>	<h3>PROPEL: Cipaglucosidase Alfa + Miglustat vs First-Generation ERT—Double-blind, Multicenter, Phase 3 RCT</h3> <ul style="list-style-type: none"> Pre-treated and treatment-naïve patients with LOPD (N=125), mean age 45-48 years <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="width: 45%;"> <h4>Change in Upright FVC% Predicted</h4>  <p>$p = .023$</p> </div> <div style="width: 45%;"> <h4>Change in 6MWD</h4>  </div> </div> <ul style="list-style-type: none"> Cipaglucosidase alfa + miglustat led to improvements in measures of physical and lung function over first-generation ERT After week 52, the difference between groups in change in sitting FVC% predicted was significant <p><small>Schooner B, et al. Lancet Neurol. 2021;20:1027-1037. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>E questo vale anche qui, per lo studio di fase 3, per lo studio PROPEL; anche qui si traduce in una stabilità sostenuta e, in parte, in un miglioramento delle coorti complessive. Questo è un risultato molto interessante, soprattutto perché si vede un miglioramento nel lungo periodo.</p>												
<p>48</p>	<h3>PROPEL: Safety of Cipaglucosidase Alfa + Miglustat</h3> <ul style="list-style-type: none"> Safety after 52 weeks <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #2c3e50; color: white;">AEs</th> <th style="background-color: #2c3e50; color: white;">Cipaglucosidase Alfa + Miglustat (n=85)</th> <th style="background-color: #2c3e50; color: white;">Alglucosidase Alfa (n=38)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Treatment</td> <td>95%</td> <td>97%</td> </tr> <tr> <td>Infusion</td> <td>25%</td> <td>26%</td> </tr> <tr> <td>Serious</td> <td>9%</td> <td>3%</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> 2 patients withdrew from cipaglucosidase alfa + miglustat arm due to infusion-associated reactions, one of which was a serious AE Overall, safety profile of cipaglucosidase alfa + miglustat is similar to alglucosidase alfa <p><small>Schooner B, et al. Lancet Neurol. 2021;20:1027-1037.</small></p>	AEs	Cipaglucosidase Alfa + Miglustat (n=85)	Alglucosidase Alfa (n=38)	Treatment	95%	97%	Infusion	25%	26%	Serious	9%	3%	<p>Quindi, per quanto riguarda la sicurezza, similmente a quanto vi ho detto per l'avalglucosidasi alfa, non c'è una grande differenza tra i pazienti pretrattati e quelli non trattati. Rispetto allo standard di cura, si osservano diverse analogie e reazioni all'infusione, nonché eventi gravi. Pertanto, anche il profilo di sicurezza complessivo di questo secondo nuovo enzima in combinazione con miglustat è molto simile a quello del precedente standard di cura, e anche questo è molto importante.</p>
AEs	Cipaglucosidase Alfa + Miglustat (n=85)	Alglucosidase Alfa (n=38)												
Treatment	95%	97%												
Infusion	25%	26%												
Serious	9%	3%												

Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

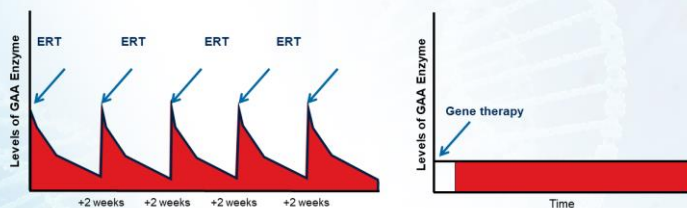
<p>49</p>	<p>IOPD: Clinical Trials</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Avalglucosidase alfa <ul style="list-style-type: none"> —Mini-COMET: phase 2 study in patients previously treated with alglucosidase alfa —Baby-COMET: phase 3 study in ERT-naive patients ▪ Cipaglucosidase alfa + miglustat <ul style="list-style-type: none"> —Phase 3 study in both ERT-experienced and ERT-naive patients <p><small>IOPD: infantile-onset Pompe disease https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03019406 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04910776 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04808505</small></p>	<p>Passiamo ora ad un campo diverso. Fino a qui abbiamo parlato di LOPD passando alla IOPD. E qui, ci sono alcune studi in corso per il nuovo enzima. Per l'avalglucosidasi alfa abbiamo il mini-COMET, che è lo studio di fase 2 in pazienti precedentemente trattati con lo standard di cura. E abbiamo il baby-COMET, uno studio di fase 3 su pazienti mai trattati. Dall'altro lato, abbiamo lo studio di fase 3 in corso con pazienti pre-trattati con ERT ma che non hanno mai ricevuto cipaglucosidasi alfa.</p>																				
<p>50</p>	<p>Mini-COMET: Avalglucosidase Alfa Stabilizes or Improves Mobility and Motor Function in IOPD</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Most participants 18/22 (82%) had motor decline at enrolment, others suboptimal response ▪ On avalglucosidase alfa <ul style="list-style-type: none"> —Motor function was stable or improved for all 4 groups —Pompe-PEDI Functional Skills Scale—Mobility Domain was stable or improved <p>Change From Baseline at Week 97</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cohort 1 AVAL 20 mg/kg QOW</th> <th>Cohort 2 AVAL 40 mg/kg QOW</th> <th>Cohort 3 AVAL/AVAL 40 mg/kg QOW</th> <th>Cohort 3 ALGLU/AVAL</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GMFM-88, total % score, mean (SD)</td> <td>+5.05 (17.50) [n=6]</td> <td>+0.94 (1.33) [n=3]</td> <td>+4.32 (10.79) [n=4]</td> <td>+9.85 (7.57) [n=6]</td> </tr> <tr> <td>QMFT, total score, mean (SD)</td> <td>+0.50 (6.89) [n=6]</td> <td>+2.33 (6.74) [n=3]</td> <td>+4.00 (6.48) [n=4]</td> <td>+7.17 (7.36) [n=6]</td> </tr> <tr> <td>Pompe-PEDI Functional Skills Scale— Mobility Domain, mean (SD)</td> <td>+6.71 (12.66) [n=6]</td> <td>+3.01 (2.30) [n=3]</td> <td>+4.61 (2.77) [n=3]</td> <td>+10.94 (6.35) [n=6]</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>GMFM-88: Gross Motor Function Measure-88 items; Pompe-PEDI: Pompe-specific Pediatric Evaluation of Disability Inventory; QMFT: Quick Motor Function Test; QOW: every other week. Koehn D. 19th Annual World Symposium Abstract 16c</small></p>		Cohort 1 AVAL 20 mg/kg QOW	Cohort 2 AVAL 40 mg/kg QOW	Cohort 3 AVAL/AVAL 40 mg/kg QOW	Cohort 3 ALGLU/AVAL	GMFM-88, total % score, mean (SD)	+5.05 (17.50) [n=6]	+0.94 (1.33) [n=3]	+4.32 (10.79) [n=4]	+9.85 (7.57) [n=6]	QMFT, total score, mean (SD)	+0.50 (6.89) [n=6]	+2.33 (6.74) [n=3]	+4.00 (6.48) [n=4]	+7.17 (7.36) [n=6]	Pompe-PEDI Functional Skills Scale— Mobility Domain, mean (SD)	+6.71 (12.66) [n=6]	+3.01 (2.30) [n=3]	+4.61 (2.77) [n=3]	+10.94 (6.35) [n=6]	<p>Ecco alcuni risultati del mini-COMET. Vedete che l'avalglucosidasi alfa stabilizza o migliora la mobilità e la funzione motoria in molti punteggi. Basta considerare il punteggio GMFM-88, il punteggio totale, e vedere che ci sono state diverse coorti con diversi livelli di enzimi e diversi dosaggi utilizzati, e si noterà un miglioramento in tutte queste coorti. È molto importante. E anche dal test rapido della funzione motoria, si nota che il punteggio totale sta migliorando nelle coorti. Anche il PEDI, l'indice Pompe-PEDI, una scala di abilità funzionali molto chiara per la mobilità dei bambini, è un passo avanti nella giusta direzione. Si tratta quindi di un'ottima notizia, applicabile anche alla popolazione a esordio infantile (IOPD) e quindi l'indicazione è corretta per questi enzimi. È un'ottima notizia.</p>
	Cohort 1 AVAL 20 mg/kg QOW	Cohort 2 AVAL 40 mg/kg QOW	Cohort 3 AVAL/AVAL 40 mg/kg QOW	Cohort 3 ALGLU/AVAL																		
GMFM-88, total % score, mean (SD)	+5.05 (17.50) [n=6]	+0.94 (1.33) [n=3]	+4.32 (10.79) [n=4]	+9.85 (7.57) [n=6]																		
QMFT, total score, mean (SD)	+0.50 (6.89) [n=6]	+2.33 (6.74) [n=3]	+4.00 (6.48) [n=4]	+7.17 (7.36) [n=6]																		
Pompe-PEDI Functional Skills Scale— Mobility Domain, mean (SD)	+6.71 (12.66) [n=6]	+3.01 (2.30) [n=3]	+4.61 (2.77) [n=3]	+10.94 (6.35) [n=6]																		

Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

51

Pompe Gene Therapy: Overcome Multiple Administration by Continuous Enzyme Expression



1. Kishnani PS, et al. *Pediatr Res*. 2009;66:329-335. 2. Ranzetti G, et al. *Ann Transl Med*. 2019;7:287. 3. Zhu Y, et al. *Mol Ther*. 2009;17:954-963. 4. Xu S, et al. *JCI Insight*. 2019;4:e125358. 5. Wu Z, et al. *Mol Ther*. 2008;16:280-289.

Ma ho già parlato della malattia e delle difficoltà per i pazienti legate al trattamento, e nell'ERT tali difficoltà sono elevate. Un giovane adulto deve sottoporsi al trattamento ogni settimana oppure essere trattato a casa propria; questa alternativa è però disponibile solo in alcuni paesi. In un certo senso il trattamento in sé ruba circa 2 o 4 o 6 ore della vita di un paziente ogni settimana, o almeno ogni due settimane. Nel caso di un adulto questo rappresenta un grosso problema. Perciò, si passa dalla ERT a qualcosa come una terapia genica in cui si andrebbe ad avere un'attività enzimatica prolungata e sostenuta, proprio come quella che abbiamo tutti qui in questa stanza. Questa è la nostra situazione: andare verso una normalizzazione del trattamento, e sarebbe un evento davvero bello.

52

Investigational Therapies for Pompe Disease



Modified slide content. Courtesy of Barry Barnes. Sources: Company Websites; ADIS Insight; Coriellio Clinivate; Global CI Estimates as of September 2022.

Quindi ora abbiamo un nuovo panorama di fronte a noi, al quale vorrei dare solo un'occhiata senza entrare nei dettagli. La terapia genica presenta una serie di problemi aggiuntivi. Ci sono diversi modi per affrontarli. Ci sono sistemi basati su vettori AAV (adeno-associati) e anche sistemi basati su antivirali in uso e, oltre a questo, abbiamo un'altra cosa. I primi dati sulla riduzione del substrato indicano che anche questa potrebbe essere una strada molto utile da percorrere. Pertanto, attualmente il quadro completo è costituito da terapie ERT consolidate - di prima e seconda generazione - e dalla terapia genica. E sarà come un puzzle. Ogni singolo paziente potrebbe essere diverso e si tratta di una vera e propria medicina di precisione. È necessario intervenire per poter disporre del modo giusto, del trattamento giusto e del momento giusto, e per alcuni di loro potrebbe essere un momento molto specifico. La terapia genica non funziona in tutti i pazienti. In alcuni di essi funzionerà in una finestra temporale molto specifica. Come sappiamo da altre malattie, non tutti risolvono tutto in ogni momento, e ciò vale anche in questo caso e, analogamente, non ci libereremo della

Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

		<p>ERT nel lungo periodo. Avremo quindi bisogno anche della ERT, e persino di un trattamento combinato di riduzione del substrato, di terapia genica e di ERT - di diverso tipo e in diversi momenti - e avremo però, per la prima volta, la possibilità di prendere una decisione condivisa anche con i pazienti: Come continuare? Cosa fare e cosa è meglio fare per superare la situazione? E il passo successivo, ovviamente, sarà: Possiamo prevenire la malattia? Quindi, nella fase iniziale della malattia, soprattutto nella LOPD (nella IOPD la situazione è un po' diversa), abbiamo bisogno di un trattamento aggiuntivo, soprattutto di terapia genica. Abbiamo bisogno di qualcosa che affronti il sistema nervoso centrale. Ma per l'insorgenza tardiva, potrebbe essere necessario aguzzare l'ingegno. Ho sempre pensato in un modo alternativo, ma ora è venuto il momento di compiere un passo in più. È molto importante che la malattia venga trattata precocemente e che si cerchi di prevenirla.</p>
53	<p>Takeaways</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 GAA ERTs, of whom 2 are approved, with moderate GAA enzyme reexpression in the target tissues ▪ SRT (MZE001) is in phase 1 clinical trial of healthy volunteers ▪ Viral vector-delivered gene therapies are under investigation ▪ Additional routes of delivery, especially for CNS delivery in IOPD, need to be explored 	<p>Quindi, le conclusioni: Abbiamo tre diverse ERT, due delle quali sono approvate. E presentano risultati moderati in termini di ri-espressione all'interno del tessuto bersaglio. Abbiamo la riduzione del substrato negli studi clinici iniziali di fase 1. Abbiamo diversi tipi di sistemi di somministrazione basati su vettori virali e in fase di sperimentazione clinica e, naturalmente, abbiamo bisogno di qualcosa di più per i nostri bambini per poter offrire loro un trattamento migliore. Grazie.</p>
54	<p style="text-align: center;">Tailoring Therapy to Disease Progression</p> <p style="text-align: center;">Antonio Toscano, MD Professor of Neurology Department of Clinical and Experimental Medicine University of Messina Messina, Italy</p>	<p>Antonio Toscano: Buongiorno, signore e signori. Vorrei innanzitutto ringraziare l'organizzatore di questo congresso, e soprattutto l'organizzatore di questo entusiasmante simposio, il nostro direttore del corso e il mio amico Benedikt Schoser per avermi coinvolto.</p>

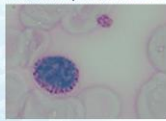
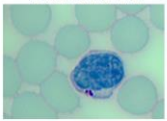

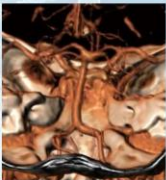
Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

55	<p>Next-Generation Enzyme Replacement Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Next-generation ERT include avalglucosidase alfa and cipaglucosidase alfa plus miglustat, molecules designed to optimize the transport of the enzyme to the lysosome of muscle fibers ▪ These treatments have been studied respectively by the COMET and PROPEL trials ▪ The new challenge is to try to accurately define what is the role of these 2 new therapeutic options 	<p>Si tratta di una discussione a medio termine, perché abbiamo bisogno di raccogliere tutti i risultati che Priya e Benedikt hanno già mostrato e che sono molto importanti, soprattutto nell'ottica di nuovi trattamenti, di nuove importanti armi per combattere la malattia di Pompe. Queste ERT di nuova generazione sono importanti, ci crediamo davvero e abbiamo un ruolo fondamentale nello stabilire come utilizzarle. E non è facile, perché non conosciamo ancora i risultati a lungo termine e dobbiamo essere cauti nell'applicare queste nuove terapie.</p>
56	<p>Measures of Disease Severity and Progression</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Clinical, laboratory, and instrumental tools are validated in order to assess the severity and the rate of progression of LOPD ▪ Functional motor scales are the core of the physical examination and include: <ul style="list-style-type: none"> —MRC scale: the strength of proximal and distal muscle groups —6MWD: the distance covered using the 6-minute walk test (6MWT) —GSGC (Gait, Stairs, Chair, Gowers): functional tests exploring daily life activities —QMFT (Quick Motor Function Test): evaluation of 16 items, including standing up from half-knee or squatting —R-PAct (Rasch-built Pompe-specific Activity Scale): the quantification of the patient's ability to carry out daily life activities ▪ Spirometry: to measure sitting and supine FVC, MIP, and MEP (involvement of diaphragm) <p><small>6MWD: 6-minute walk distance; FVC: forced vital capacity; LOPD: late-onset Pompe disease; MEP: maximal expiratory pressure; MIP: maximal inspiratory pressure; MRC: Medical Research Council.</small></p>	<p>Quindi, sapete tutti che esistono diverse possibilità per diagnosticare e seguire i pazienti, sia dal punto di vista motorio che da quello respiratorio. L'elenco che vedete è l'elenco che di solito viene impiegato con questi pazienti. Abbiamo la scala MRC (Medical Research Council), il test del cammino in sei minuti, i test temporizzati, come ad esempio il GSGC (test dell'andatura, delle scale, di Gower, della sedia), il test QMF per la valutazione delle funzioni motorie e il test R-PAct - che è importante perché può mostrare i risultati delle attività quotidiane dei pazienti. Ma non possiamo ignorare, ovviamente, lo studio dei parametri respiratori, soprattutto attraverso la spirometria, utilizzando questa per stabilire i risultati della FVC (la capacità vitale forzata) supina o seduta, o della MIP (massima pressione inspiratoria), della MEP (massima pressione espiratoria) e di altri possibili parametri. Questo è importante, perché si sa che il muscolo più colpito a livello respiratorio è il diaframma, quindi possiamo testare il diaframma.</p>

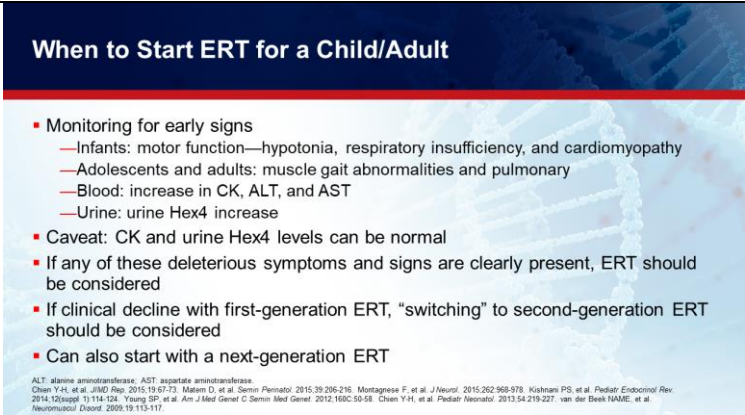
Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

<p>57</p>	<h3>Use of Biomarkers in Pompe Disease</h3> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Creatine kinase (CK) is usually not very elevated in LOPD, reaching 1000-1500 U/L; it can also be elevated in pre- or early symptomatic patients ▪ Urinary glucose tetrasaccharide (Hex4) levels are often elevated in patients with LOPD, though they can be normal in some instances ▪ Muscle MRI/muscle ultrasound may reveal clinically unrecognized muscle damage <p><small>MRI: magnetic resonance imaging</small></p>	<p>E ora, naturalmente, anche il laboratorio può aiutarci, in parte, direi, perché possiamo avere la possibilità di esaminare i livelli di CK o di transaminasi. E si sa che, mentre nei casi infantili la CK è un po' più alta, arrivando anche a superare le 2000 unità per litro, nei pazienti con LOPD il livello non va oltre le 1500 unità, e questo può essere riscontrato, a volte, anche nei pazienti precoci o in quelli presintomatici. Pertanto, anche il glucosio tetrasaccharide urinario, comunemente chiamato Hex4, è un test importante per stabilire se vi è una normale escrezione di questo metabolita. Ma ancora più importante, a mio avviso, è l'uso della risonanza magnetica muscolare che oggi è molto diffusa. È di estrema importanza perché può permetterci di individuare alcune degenerazioni muscolari precoci che possono sfuggire all'esame clinico.</p>
<p>58</p>	<h3>Other Options...</h3> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <h4>Blood Smear Examination</h4> <ul style="list-style-type: none"> ▪ In LOPD, glycogen is accumulated in lymphocytes that appear vacuolated (left) ▪ Accumulation is reduced by ERT (right) <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p><small>Lymphocyte with PAS-positive inclusion in patient with LOPD</small></p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p><small>Same patient with LOPD after 6 months of ERT</small></p>  </div> </div> </div> <div style="width: 45%;"> <h4>Ultrasonography Assessment of the Diaphragm</h4> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Evaluates its thickness and mobility and may represent a valuable tool for monitoring and measuring therapy efficacy (below) <div style="text-align: center;"> <p><small>Ultrasonography imaging of the diaphragm obtained in a patient with LOPD to measure thickness at total lung capacity</small></p>  <p><small>Th:TL=0.21 cm</small></p> </div> </div> </div> <p><small>PAS: periodic acid-Schiff Pietro D, et al. Front Neurol. 2018;9:880. Ruggeri P, et al. Neurol Sci. 2020;41:2175-2184. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	
<p>59</p>	<h3>Treatment Considerations</h3> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Age of onset <ul style="list-style-type: none"> —Infantile onset: ERT as soon as possible; NBS in some states —Late onset: early treatment before irreversible muscle changes take place ▪ CRIM status and antibody titer status <ul style="list-style-type: none"> —CN cases: immune modulation plus ERT at time of ERT initiation or supportive therapy after discussing care options with family ▪ Multidisciplinary care and interventional therapies <ul style="list-style-type: none"> —Assembly of a multidisciplinary care team of other specialists (cardiology, neurology, pulmonology, and radiology) —Role of physical therapy, speech therapy, and pulmonary exercises <div style="text-align: right; margin-top: 20px;"> <p><small>CT showing a vertebral dolichoectasia in a 64-year-old woman with LOPD</small></p>  </div> <p><small>CI: CRIM negative; CRIM: cross-reactive immunologic material; CT: computed tomography; NBS: newborn screening Toscano A, et al. Ann Transl Med. 2019;7:284. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Come hanno sottolineato Priya e Benedikt, dobbiamo considerare diversi altri punti da tenere in considerazione: come e quando iniziare e che tipo di terapia utilizzare. Un punto è, ovviamente, l'età di insorgenza, e si sa che esistono due forme, quella infantile e quella a insorgenza tardiva. Lo stato del CRIM, che è più rilevante per i casi infantili ma non per i casi adulti. E dobbiamo tenere ancora una volta conto del fatto che, a causa del disordine multisistemico, oggi chiaramente riconosciuto per la malattia di Pompe, è</p>

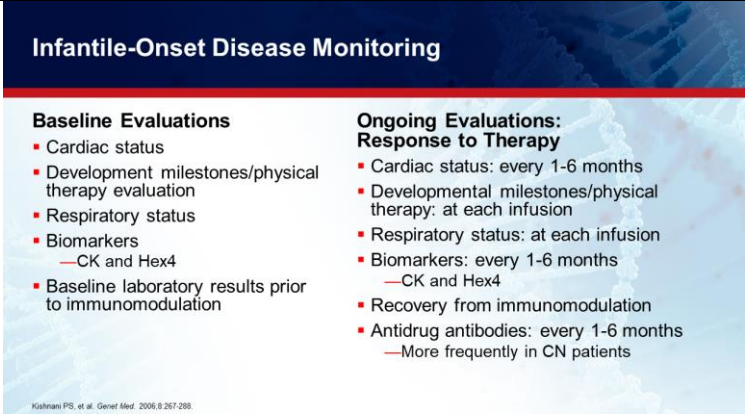
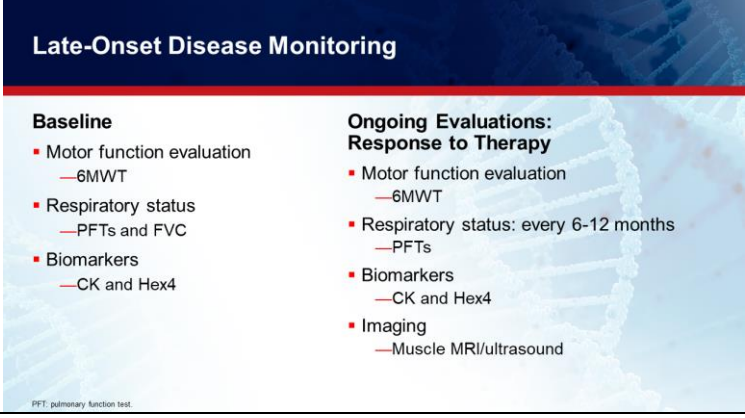
Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

		<p>importante ricordare di sottoporre questi pazienti a controlli del cuore, del tratto gastrointestinale, degli aspetti urinari, dell'udito e dei problemi vascolari. Ed è molto importante, perché dobbiamo coinvolgere altri professionisti. E vedrete che l'elenco dei professionisti è aumentato molto negli ultimi 10 anni a causa dell'interessamento multisistemico. Non dimentichiamo che oltre a cercare di scegliere la terapia migliore per il paziente, partendo dal presupposto che ora abbiamo più possibilità di curare i pazienti, non dobbiamo trascurare la possibilità della terapia riabilitativa che coinvolge in particolare i logopedisti, i fisiatristi e i fisioterapisti. Si tratta quindi di condizioni molto importanti, direi complesse. A destra, ad esempio, è riportato il caso di una paziente che non è stata trattata, per sua decisione, per diversi anni. Era ipertesa. Quando è arrivata da noi l'abbiamo visitata, abbiamo fatto un neuroimaging e abbiamo trovato un aneurisma molto grande, che è stato immediatamente rimosso perché la paziente era a rischio. Dopo di che ha deciso di iniziare la terapia.</p>
60	 <p>When to Start ERT for a Child/Adult</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Monitoring for early signs <ul style="list-style-type: none"> —Infants: motor function—hypotonia, respiratory insufficiency, and cardiomyopathy —Adolescents and adults: muscle gait abnormalities and pulmonary —Blood: increase in CK, ALT, and AST —Urine: urine Hex4 increase ▪ Caveat: CK and urine Hex4 levels can be normal ▪ If any of these deleterious symptoms and signs are clearly present, ERT should be considered ▪ If clinical decline with first-generation ERT, "switching" to second-generation ERT should be considered ▪ Can also start with a next-generation ERT <p><small>ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase. Chen Y-H, et al. JIMD Rep. 2015;19:67-73. Kishnani S, et al. Semin Perinatol. 2015;39:206-216. Montagnese F, et al. J Neurol. 2015;262:969-970. Kishnani PS, et al. Pediatr Endocrinol Rev. 2014;12(suppl. 1):114-124. Young SP, et al. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2012;160C:50-58. Chen Y-H, et al. Pediatr Neonatol. 2013;54:219-227. van der Beek NAME, et al. Neuromuscul Disord. 2009;19:113-117.</small></p>	<p>Cerco di riassumere. Per i neonati e gli adulti è importante capire qual è la reale situazione motoria, la situazione respiratoria e, soprattutto per i neonati, la situazione cardiaca che è molto importante. Utilizziamo esami di laboratorio. Non dimenticate che in alcuni casi i valori di CK e Hex4 possono essere normali. Quindi, tenendo conto di tutte queste informazioni, i nuovi aspetti da discutere sono soprattutto quelli relativi all'inizio della ERT. Questa è una discussione molto aperta perché abbiamo delle regole, e ci tornerò tra qualche minuto, ma le cose sono cambiate. Ad esempio, l'uso della risonanza magnetica ha rivelato altri aspetti della degenerazione muscolare. Il secondo punto è quando dobbiamo passare da una ERT a un'altra. Questo è un altro punto, e abbiamo bisogno di studi più</p>

Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

		<p>lunghi per avere dati più precisi. E infine, naturalmente, secondo i risultati dei recenti studi, ora abbiamo un'altra opzione per iniziare il trattamento con ERT.</p>		
61	 <p>Infantile-Onset Disease Monitoring</p> <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>Baseline Evaluations</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cardiac status ▪ Development milestones/physical therapy evaluation ▪ Respiratory status ▪ Biomarkers <ul style="list-style-type: none"> —CK and Hex4 ▪ Baseline laboratory results prior to immunomodulation </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>Ongoing Evaluations: Response to Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cardiac status: every 1-6 months ▪ Developmental milestones/physical therapy: at each infusion ▪ Respiratory status: at each infusion ▪ Biomarkers: every 1-6 months <ul style="list-style-type: none"> —CK and Hex4 ▪ Recovery from immunomodulation ▪ Antidrug antibodies: every 1-6 months <ul style="list-style-type: none"> —More frequently in CN patients </td> </tr> </table> <p><small>Kishnani PS, et al. Genet Med. 2006;8:267-288.</small></p>	<p>Baseline Evaluations</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cardiac status ▪ Development milestones/physical therapy evaluation ▪ Respiratory status ▪ Biomarkers <ul style="list-style-type: none"> —CK and Hex4 ▪ Baseline laboratory results prior to immunomodulation 	<p>Ongoing Evaluations: Response to Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cardiac status: every 1-6 months ▪ Developmental milestones/physical therapy: at each infusion ▪ Respiratory status: at each infusion ▪ Biomarkers: every 1-6 months <ul style="list-style-type: none"> —CK and Hex4 ▪ Recovery from immunomodulation ▪ Antidrug antibodies: every 1-6 months <ul style="list-style-type: none"> —More frequently in CN patients 	<p>Priya ha già descritto in gran parte la forma infantile; non ho bisogno di approfondire questa discussione. Non dimentichiamo che è fondamentale esaminare lo stato cardiocircolatorio; ma naturalmente dobbiamo anche seguire le tappe, le tappe motorie e respiratorie dei bambini, e anche i biomarcatori possono risultare utili. Naturalmente la decisione finale per la diagnosi è comunque lo studio genetico molecolare, è molto importante che sia eseguito tempestivamente, perché abbiamo la possibilità di iniziare la terapia molto presto, se necessario. Dobbiamo valutare il paziente, e gli esami di laboratorio e quelli clinici sono simili: sia quando si deve stabilire la diagnosi, sia per seguire il paziente. È importante sottolineare che, per i casi infantili, è fondamentale controllare il livello degli anticorpi perché il livello degli anticorpi può influenzare il risultato della terapia.</p>
<p>Baseline Evaluations</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cardiac status ▪ Development milestones/physical therapy evaluation ▪ Respiratory status ▪ Biomarkers <ul style="list-style-type: none"> —CK and Hex4 ▪ Baseline laboratory results prior to immunomodulation 	<p>Ongoing Evaluations: Response to Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cardiac status: every 1-6 months ▪ Developmental milestones/physical therapy: at each infusion ▪ Respiratory status: at each infusion ▪ Biomarkers: every 1-6 months <ul style="list-style-type: none"> —CK and Hex4 ▪ Recovery from immunomodulation ▪ Antidrug antibodies: every 1-6 months <ul style="list-style-type: none"> —More frequently in CN patients 			
62	 <p>Late-Onset Disease Monitoring</p> <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>Baseline</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Motor function evaluation <ul style="list-style-type: none"> —6MWT ▪ Respiratory status <ul style="list-style-type: none"> —PFTs and FVC ▪ Biomarkers <ul style="list-style-type: none"> —CK and Hex4 </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>Ongoing Evaluations: Response to Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Motor function evaluation <ul style="list-style-type: none"> —6MWT ▪ Respiratory status: every 6-12 months <ul style="list-style-type: none"> —PFTs ▪ Biomarkers <ul style="list-style-type: none"> —CK and Hex4 ▪ Imaging <ul style="list-style-type: none"> —Muscle MRI/ultrasound </td> </tr> </table> <p><small>PFT: pulmonary function test.</small></p>	<p>Baseline</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Motor function evaluation <ul style="list-style-type: none"> —6MWT ▪ Respiratory status <ul style="list-style-type: none"> —PFTs and FVC ▪ Biomarkers <ul style="list-style-type: none"> —CK and Hex4 	<p>Ongoing Evaluations: Response to Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Motor function evaluation <ul style="list-style-type: none"> —6MWT ▪ Respiratory status: every 6-12 months <ul style="list-style-type: none"> —PFTs ▪ Biomarkers <ul style="list-style-type: none"> —CK and Hex4 ▪ Imaging <ul style="list-style-type: none"> —Muscle MRI/ultrasound 	<p>La situazione è simile per i pazienti con LOPD. È necessario controllare la funzione motoria, la funzione respiratoria, la diagnostica per immagini come la risonanza magnetica muscolare e i biomarcatori. E questo è anche l'elenco delle cose da fare quando si deve controllare il paziente ogni 6 o 12 mesi.</p>
<p>Baseline</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Motor function evaluation <ul style="list-style-type: none"> —6MWT ▪ Respiratory status <ul style="list-style-type: none"> —PFTs and FVC ▪ Biomarkers <ul style="list-style-type: none"> —CK and Hex4 	<p>Ongoing Evaluations: Response to Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Motor function evaluation <ul style="list-style-type: none"> —6MWT ▪ Respiratory status: every 6-12 months <ul style="list-style-type: none"> —PFTs ▪ Biomarkers <ul style="list-style-type: none"> —CK and Hex4 ▪ Imaging <ul style="list-style-type: none"> —Muscle MRI/ultrasound 			


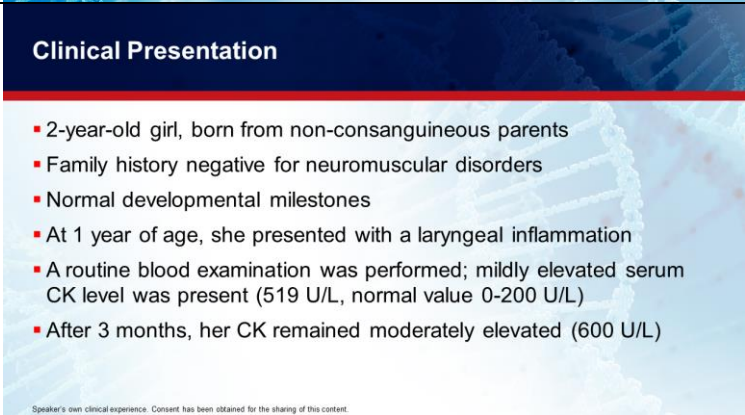
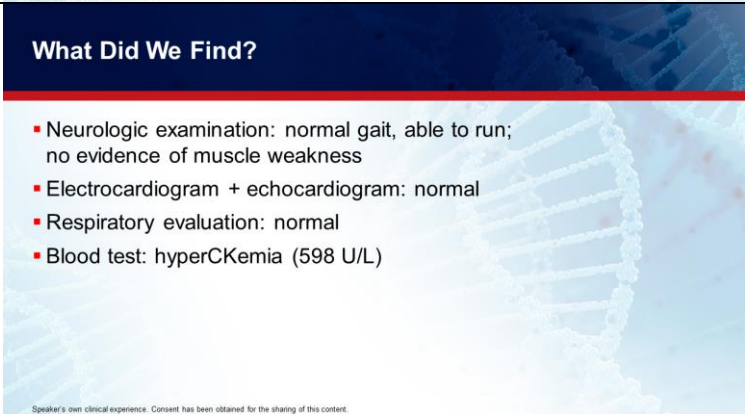
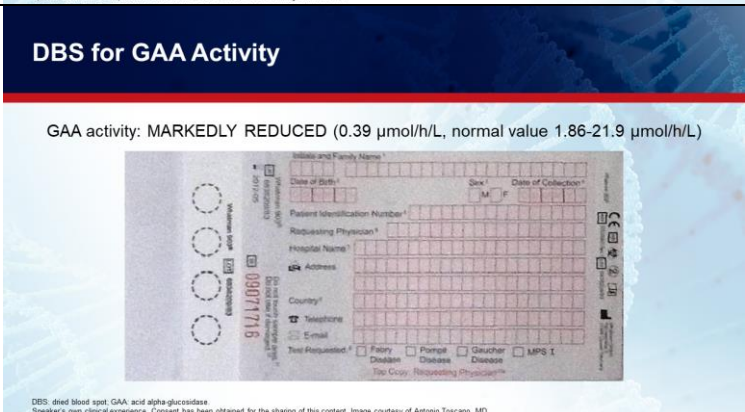
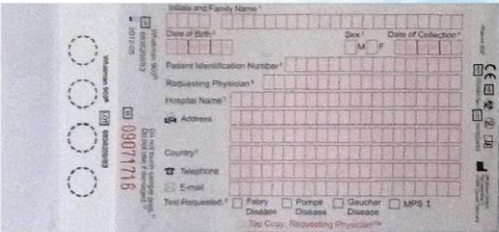
Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

63	<h3>Management Decisions: Suboptimal or Worsening Responses in Patients Receiving ERT</h3> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>IOPD</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Delayed or loss of milestones ▪ Worsening respiratory status ▪ Worsening cardiac condition ▪ Oral facial weakness <ul style="list-style-type: none"> —Speech effects ▪ Onset of ptosis </div> <div style="width: 45%;"> <p>LOPD</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Progressive muscle weakness <ul style="list-style-type: none"> —Loss of ambulation ▪ Worsening respiratory status </div> </div> <p style="text-align: center;">Regarding “secondary decline” in terms of percentage of motor and/or respiratory reduction, the definition should be proposed by a group of experts</p> <small>IOPD, infantile-onset Pompe disease Kishnani PS, et al. Genet Med. 2006;8:267-288. Chan J, et al. Mol Genet Metab. 2017;120:163-172.</small>	
64	<h3>Patient-Reported Outcome Measures</h3> <ul style="list-style-type: none"> ▪ In addition to the clinical results, a subjective quality of life assessment by patients should be taken into account ▪ Validated patient-reported outcome (PRO) instruments may include: <ul style="list-style-type: none"> —PROs Measurement Information System (PROMIS) —Pompe Disease Severity Scale (PDSS) —Pompe Disease Impact Scale (PDIS) —R-PACT —General PRO <ul style="list-style-type: none"> • 12-Item Short-Form Health Survey (SF-12) • EuroQol-5-Dimension-5-Level (EQ-5D-5L) • Patient Global Impression of Change (PGIC) 	<p>Ma questa è un'altra importante acquisizione, diciamo recente, perché abbiamo bisogno di sapere e di sentire la voce dei pazienti. E questo è il risultato di ciò che è stato fatto di recente. Negli studi recenti sono stati applicati diversi esiti validati riferiti dal paziente e si è visto che ci sono diverse scale, nuove scale, ma anche alcune scale già utilizzate. Come ad esempio, il questionario SF-12 che è molto importante per rivelarci la reale importanza che il paziente attribuisce alla terapia e alla progressione della malattia.</p>
65	<h3>Multidisciplinary Care Team</h3>	<p>E questo è un aspetto che, in sintesi, dimostra quanto sia ampio il numero di professionisti coinvolti nella cura della malattia di Pompe.</p>


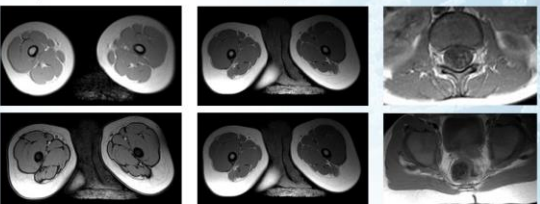
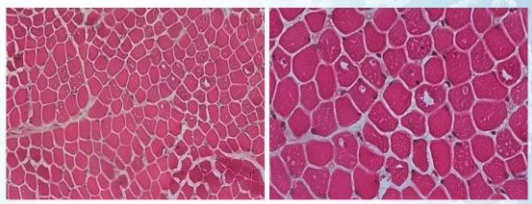
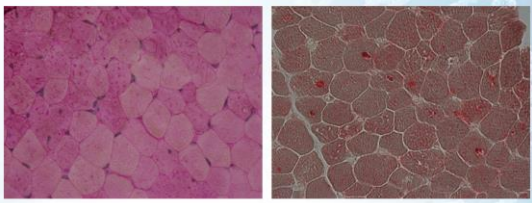
Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

66	 <p style="text-align: center;">Clinical Case Challenge</p>	Per concludere, vorrei esporvi un caso.
67	 <p>Clinical Presentation</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2-year-old girl, born from non-consanguineous parents ▪ Family history negative for neuromuscular disorders ▪ Normal developmental milestones ▪ At 1 year of age, she presented with a laryngeal inflammation ▪ A routine blood examination was performed; mildly elevated serum CK level was present (519 U/L, normal value 0-200 U/L) ▪ After 3 months, her CK remained moderately elevated (600 U/L) <p><small>Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content.</small></p>	Questa è una bambina di 2 anni. Nessuna storia di disturbi neuromuscolari. A causa di un'infezione laringea a 1 anno aveva una CK leggermente elevata, 600 circa. L'esame è stato ripetuto dopo 3 mesi.
68	 <p>What Did We Find?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Neurologic examination: normal gait, able to run; no evidence of muscle weakness ▪ Electrocardiogram + echocardiogram: normal ▪ Respiratory evaluation: normal ▪ Blood test: hyperCKemia (598 U/L) <p><small>Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content.</small></p>	Quando l'abbiamo esaminata dal punto di vista clinico, non presentava alcun problema neurologico, cardiaco o respiratorio. Tuttavia, la CK era elevata, leggermente elevata.
69	 <p>DBS for GAA Activity</p> <p>GAA activity: MARKEDLY REDUCED (0.39 $\mu\text{mol/h/L}$, normal value 1.86-21.9 $\mu\text{mol/h/L}$)</p>  <p><small>DBS: dried blood spot; GAA, acid alpha-glucosidase Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content. Image courtesy of Antonio Toscano, MD</small></p>	Abbiamo eseguito il test DBS su campione di sangue essiccato, che ha fornito un risultato molto basso.

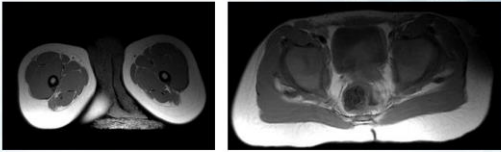

Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

70	<h3>Diagnostic Evaluation</h3> <p>How to support the clinical suspicion of Pompe disease after the DBS result?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Muscle MRI ▪ Muscle biopsy ▪ Biochemical studies ▪ Genetic testing  <p><small>Speaker's own clinical experience</small></p>	<p>Per questo motivo, abbiamo applicato le consuete tecniche diagnostiche, a partire dalla risonanza magnetica muscolare. Ma anche altri esami. Vorrei sottolineare che, in alcuni casi, soprattutto quelli infantili, il test genetico precede ovviamente tutti gli altri esami possibili per ottenere il prima possibile il risultato della diagnosi.</p>
71	<h3>MRI Features</h3> <p>MRI performed in order to show possible muscle involvement</p>  <p>No evidence of sclero-adipose substitution in paraspinal, iliopectas, and posterior thigh muscles</p> <p><small>Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content. Images courtesy of Antonio Toscano, MD.</small></p>	<p>Questo è il risultato della risonanza magnetica, che non ha dato risultati significativi.</p>
72	<h3>Muscle Biopsy</h3>  <p>EE (20x - 40x): vacuolar myopathy (≈25%)</p> <p><small>Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content. Images courtesy of Antonio Toscano, MD.</small></p>	<p>Ma la biopsia muscolare ha mostrato che oltre il 25% delle fibre era già degenerato e maculato;</p>
73	<h3>Muscle Biopsy (cont)</h3>  <p>AP-positive lysosomal vacuoles</p> <p><small>PAS: mild glycogen accumulation + vacuoles AP: acid phosphatase Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content. Images courtesy of Antonio Toscano, MD.</small></p>	<p>e la conferma l'abbiamo avuta dalla colorazione PAS e dall'analisi della fosfatasi acida.</p>






Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

74	<h3>Biochemical and Genetic Studies</h3> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Muscle GAA activity 0.5 pmol/min/mg (3% of residual activity) ▪ Fibroblasts GAA activity 11.7 pmol/min/mg (4.7%) ▪ Myoblasts GAA activity 125.0 pmol/min/mg (19.4%) ▪ GAA analysis IVS1-13 T>G / c.118C>T (p. Arg40X) <p><small>Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content.</small></p>	<p>Ma ciò che è stato davvero sorprendente è stata l'attività residua del 3% - estremamente bassa. Anche i fibroblasti e i mioblasti erano alterati e la conferma della diagnosi è arrivata dall'analisi della GAA in cui era presente la comune mutazione IVS-1 più una seconda variazione.</p>
75	<h3>At Follow-up (2 and 3 Years Later)</h3> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Clinical condition: no symptoms ▪ Neurologic examination: normal ▪ CK: 600 U/L ▪ MRI: no evidence of adipose substitution  <p><small>Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content. Images courtesy of Antonio Toscano, MD.</small></p>	<p>Abbiamo seguito la paziente per diversi anni dopo la diagnosi, e ancora era stabile con la CK leggermente elevata.</p>
76	<h3>Clinical Evaluation</h3> <p style="text-align: center;">Would you start treatment?</p> <div style="text-align: center;">  </div>	
77	<h3>EPOC Recommendations for Starting Treatment (2017)</h3> <ol style="list-style-type: none"> 1. The patient should have a confirmed diagnosis of Pompe disease, as established by enzyme activity testing in leukocytes, fibroblasts, or skeletal muscle, and/or demonstration of pathogenic mutations in both alleles of the GAA gene N.B.: A positive DBS screening test should always be followed by one of these tests for confirmation of the diagnosis 2. The patient should be symptomatic (ie, should have skeletal muscle weakness or respiratory muscle involvement as observed using clinical assessments) 3. The patient should commit to regular treatment (every other week) and regular monitoring (≥ 1x/year) to evaluate his/her response to treatment 4. The clinician should commit to regular treatment and monitoring 5. The patient should have residual skeletal and respiratory muscle function, which is considered functionally relevant and clinically important for the patient to maintain or improve 6. The patient should not have another life-threatening illness that is in an advanced stage, where treatment to sustain life is inappropriate <p><small>van der Ploeg AT, et al. Eur J Neurol. 2017;24:768-731.</small></p>	<p>Ci chiedevamo se fosse necessario iniziare il trattamento, ma all'epoca (nel 2017) sulla base delle indicazioni dell'European Pompe Disease Consortium, abbiamo valutato che la paziente dovesse essere sintomatica per iniziare la terapia. E in quel caso la bambina, la piccola bambina non era sintomatica.</p>


Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

78	<h3>At Follow-up (7 Years)</h3> <ul style="list-style-type: none"> Clinical conditions: no symptoms Neurologic examination: scapular winging and positive Gower's manoeuvre CK: 600 U/L Muscle MRI: unchanged (no evidence of adipose substitution) <p><small>Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content. Images courtesy of Antonio Toscano, MD</small></p>	<p>Andando avanti e controllandola ogni anno, all'età di 7 anni ha iniziato a manifestare problemi nella manovra di Gowers che non riusciva ad eseguire molto bene. La risonanza magnetica muscolare è rimasta invariata, ma la CK era ancora elevata.</p>			
79	<h3>Scapular Winging</h3> <p>7 years and 5 months</p> <ul style="list-style-type: none"> North star 34/34 6MWD: 460 m (normal value 547 ± 65) 10mts: 4.60 sec Gowers' time: 2.8 sec; no Gowers' sign observed FVC supine/sitting: normal/no drop CK: 663 U/L  <p><small>mts: meters per second. Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content and the use of patient images. Images courtesy of Antonio Toscano, MD</small></p>	<p>Ma se guardate questa immagine, simile a quella mostrata da Priya, notate la presenza di scapole alate. Inoltre ha avuto un incremento abbastanza importante di CK. Ma anche il test del cammino in sei minuti è risultato un po' inferiore ai limiti abituali.</p>			
80	<h3>Clinical Evaluation</h3> <p style="text-align: center;">Would you start treatment?</p> <div style="text-align: center;">  </div>	<p>In questo caso, con questa evoluzione clinica, abbiamo deciso di iniziare il trattamento.</p>			
81	<h3>Functional Assessments</h3> <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>7 years and 5 months</p> <ul style="list-style-type: none"> North star 34/34 6MWD: 460 m 10mts: 4.60 sec Gowers' time: 2.8 sec FVC supine/sitting: normal/no drop CK: 663 U/L </td> <td style="text-align: center; vertical-align: middle;"> <p>ERT start</p>  </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>8 years</p> <ul style="list-style-type: none"> North star 34/34 6MWD: 493 m 10mts: 3.48 sec Gowers' time: 1.86 sec FVC supine/sitting: normal /no drop CK: 156 U/L </td> </tr> </table> <p><small>Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content.</small></p>	<p>7 years and 5 months</p> <ul style="list-style-type: none"> North star 34/34 6MWD: 460 m 10mts: 4.60 sec Gowers' time: 2.8 sec FVC supine/sitting: normal/no drop CK: 663 U/L 	<p>ERT start</p> 	<p>8 years</p> <ul style="list-style-type: none"> North star 34/34 6MWD: 493 m 10mts: 3.48 sec Gowers' time: 1.86 sec FVC supine/sitting: normal /no drop CK: 156 U/L 	<p>E all'età di 7 anni e 5 mesi, questi erano i risultati. A distanza di 6 mesi, il test del cammino in sei minuti rientrava nei limiti della normalità. Il tempo per il test di Gowers era migliorato e la CK rientrava in livelli del tutto normali.</p>
<p>7 years and 5 months</p> <ul style="list-style-type: none"> North star 34/34 6MWD: 460 m 10mts: 4.60 sec Gowers' time: 2.8 sec FVC supine/sitting: normal/no drop CK: 663 U/L 	<p>ERT start</p> 	<p>8 years</p> <ul style="list-style-type: none"> North star 34/34 6MWD: 493 m 10mts: 3.48 sec Gowers' time: 1.86 sec FVC supine/sitting: normal /no drop CK: 156 U/L 			

Panoramica delle terapie di nuova generazione per attenuare la progressione della MALATTIA DI POMPE

Bisogni insoddisfatti tra le persone con malattia di Pompe. Esplorare le formule ERT di nuova generazione per rispondere alle esigenze insoddisfatte della malattia di Pompe. Adattare la terapia alla progressione della malattia

82		<p>Questa è la bambina oggi, all'età di 11 anni. Sembra che la terapia abbia funzionato molto bene.</p>
83	<p>Observations</p> <p>In this case, an earlier diagnosis led to a timely treatment!</p>	<p>E questo caso ci insegna che quando abbiamo l'opportunità di avere una diagnosi precoce, possiamo iniziare un trattamento tempestivo. Ed è importante per tutti noi. Per concludere, vorrei ricordarvi che ci sono ancora questioni aperte su quale sia la portata del declino in questi pazienti, perché sappiamo che, come accennava Benedikt, c'è un declino delle prestazioni sia dal punto di vista motorio che respiratorio e dovremmo definirlo meglio. Inoltre, ora abbiamo l'opportunità di utilizzare approcci diversi dal punto di vista terapeutico e di iniziare con un approccio diverso rispetto al passato. Ho concluso. Grazie mille per l'attenzione.</p>