

Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE

Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

1	 <p>Exploring Next-Generation Therapies to Mitigate Disease Progression in POMPE DISEASE</p>	<p>Priya Kishnani: Bien, hoy vamos a hablar de las terapias de nueva generación usadas para mitigar las necesidades no cubiertas en la enfermedad de 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>Mi nombre es Priya Kishnani y provengo de la Universidad de Duke. Es todo un honor para mí poder contar con el Dr. Benedikt Schoser, catedrático de neurología procedente de Múnich (Alemania), y el Dr. Antonio Toscano, también catedrático de neurología y representante de Messina (Italia).</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>Tras añadir esta información, me gustaría empezar indicando que esto ha sido posible gracias a una subvención educativa de Amicus y se está llevando a cabo por 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>Estos son los objetivos formativos,</p>

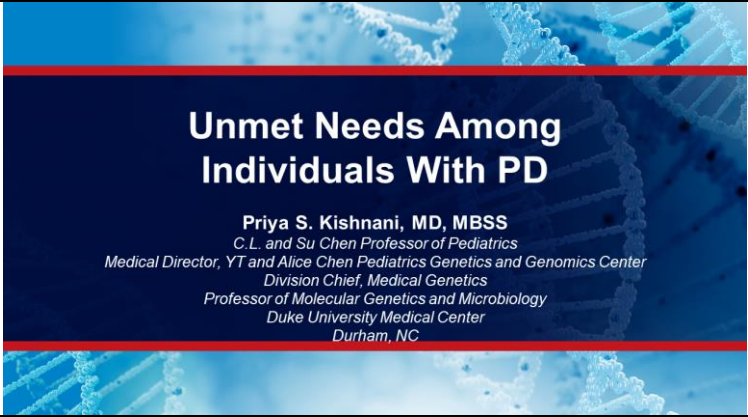
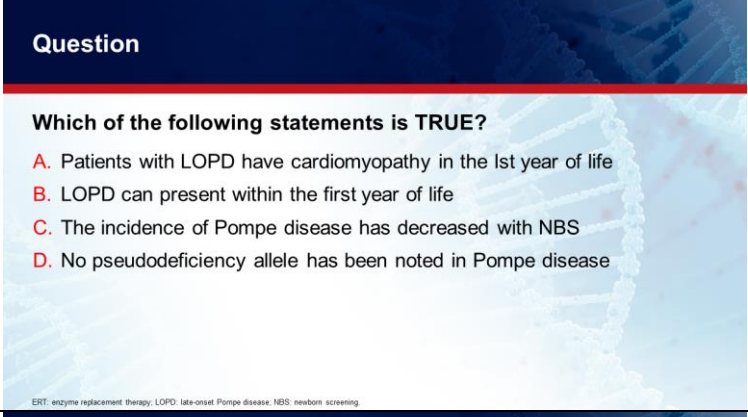
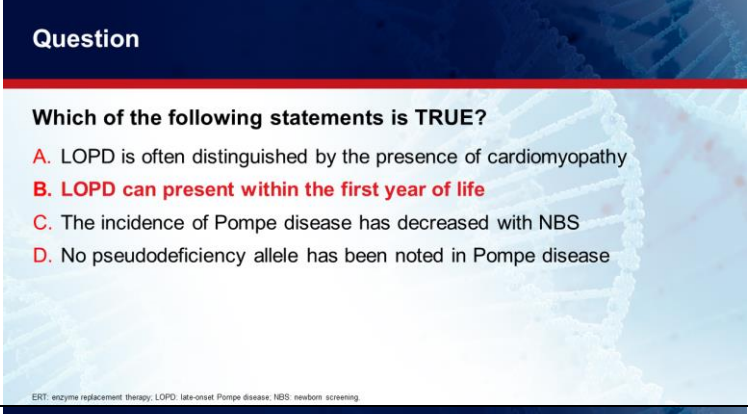
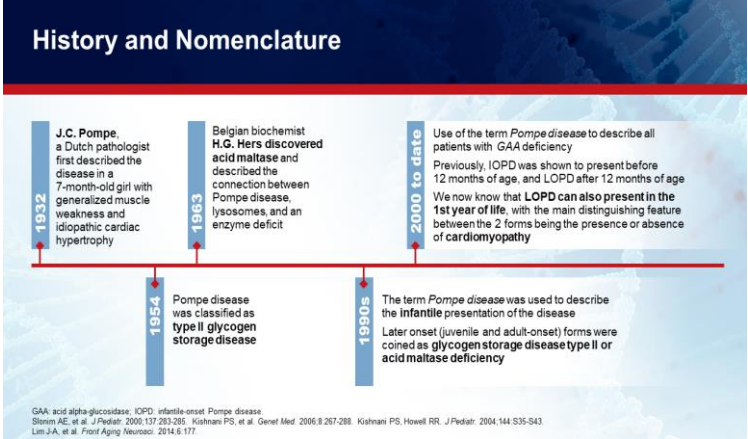
Priya S. Kishnani, doctora en medicina, MBBS (licenciada en medicina y cirugía). Benedikt Schoser, catedrático y doctor en medicina, miembro de la Academia europea de neurología (EAN). Antonio Toscano, doctor en medicina.

Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE
 Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

5	<p>Agenda</p> <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 	y esta es nuestra agenda.
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 tbrignon@akheme.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	<p>Disclosures</p> <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, Argonex, 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.</p> <p>Trish Brignoni, AKH Manager, Operations & Compliance, has no financial relationships to disclose.</p> <p>Stephanie S. Wenick, MPhil, Medical Writer, has no financial relationships to disclose.</p> <p>AKH and Catalyst Medical Education, LLC Planners and Reviewers, has no financial relationships to disclose.</p> <p>All of the relevant financial relationships listed for these individuals have been mitigated.</p>	Información sobre Toscano: el Dr. Antonio Toscano , ha trabajado para los consejos consultivos de Amicus, Bayer, Sanofi Genzyme y Spark Therapeutics; y también ha desarrollado actividades docentes para Amicus, Sanofi Genzyme y Spark Therapeutics.

Priya S. Kishnani, doctora en medicina, MBBS (licenciada en medicina y cirugía). Benedikt Schoser, catedrático y doctor en medicina, miembro de la Academia europea de neurología (EAN). Antonio Toscano, doctor en medicina.

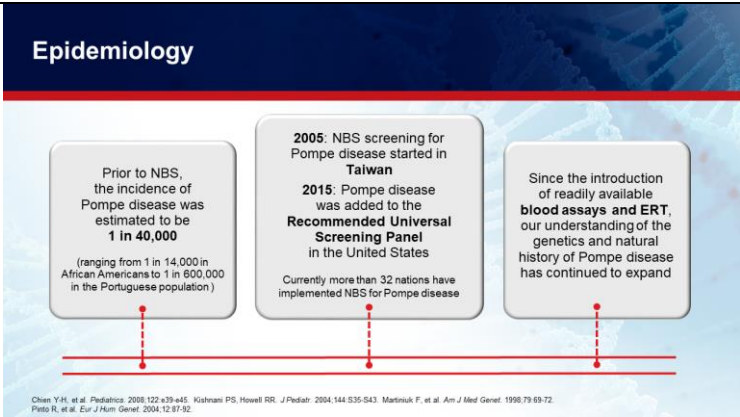
Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE
 Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

9		
10		
11		
12		<p>Empecemos. Hoy, lo que más me interesa es poner las cosas en perspectiva, comentando el progreso desde entonces hasta ahora, y lo haré comenzando por la nomenclatura. Empezaré diciendo que en 1932, cuando J.C. Pompe, un patólogo holandés, describió la enfermedad de Pompe, se refería a la enfermedad de Pompe infantil. Después, a lo largo de los años, se han ido asignando diferentes nomenclaturas, como deficiencia de maltasa ácida, enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo II. Sin</p>

Priya S. Kishnani, doctora en medicina, MBBS (licenciada en medicina y cirugía). Benedikt Schoser, catedrático y doctor en medicina, miembro de la Academia europea de neurología (EAN). Antonio Toscano, doctor en medicina.

Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE

Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

		<p>embargo, desde el año 2000 hasta ahora, el término <i>Pompe</i> se utiliza para describir a pacientes dentro de todo el espectro de la enfermedad. La información que se conocía anteriormente y la que tenemos hoy en día es que la enfermedad de Pompe infantil se manifiesta antes de los 12 meses de edad con cardiomiopatía. Lo que se pensaba es que la enfermedad de Pompe de inicio tardío (LOPD, por sus siglas en inglés) se manifestaba después de los 12 meses de edad. Pero actualmente, gracias a los conocimientos obtenidos en el cribado neonatal y a los casos clínicos, sabemos que la LOPD puede presentarse en los pacientes también en el primer año de vida. La principal característica distintiva es la ausencia de cardiomiopatía en la LOPD en el primer año de vida en comparación</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-a45. Kishnani PS, Howell RR, J Pediatr 2004;144:S35-S43. Martinik F, et al. Am J Med Genet 1998;79:69-72. Pinto R, et al. Eur J Hum Genet 2004;12:97-92.</small></p>	<p>con la enfermedad de Pompe infantil. Evolución de la epidemiología: Antes del cribado neonatal, la incidencia estimada era de aproximadamente uno de cada 40 000, y después con el cribado neonatal, que se inició por primera vez en Taiwán en 2005. Luego, en 2015, Pompe se añadió al Panel de cribado uniforme recomendado. En la actualidad, unos 38 estados de EE. UU. realizan pruebas de detección de Pompe. Ahora, lo que estamos aprendiendo desde que se añadió el cribado neonatal, pero también gracias a la disponibilidad de los ensayos con muestras de sangre y de la terapia enzimática, es que parece ser que la epidemiología, así como nuestra comprensión de la genética, ha cambiado.</p>

Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE

Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

<p>14</p>	<h3>Epidemiology (cont)</h3> <p>Prevalence in USA through NBS:</p> <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 <p>Prevalence in Taiwan through NBS:</p> <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. 2016;172:696-697. Burton BK, et al. Int J Neonatal Screen. 2020;6:73. Sawada T, et al. Int J Neonatal Screen. 2020;6:31. Ficcioglu C, et al. Int J Neonatal Screen. 2020;6:99. Chen Y-H, et al. Ann Transl Med. 2019;7:281.</small></p>	<p>Bien, veamos qué aprendimos en Taiwán. La prevalencia es de aproximadamente 1 de cada 17 000 personas en todo el espectro de la enfermedad y, en EE. UU., según los datos de los distintos estados, puede oscilar entre 1 de cada 9000 y 1 de cada 25 000 personas. Así que, una vez más, el panorama epidemiológico está cambiando.</p>
<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 Δ525T 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. Marikouk F, et al. Am J Med Genet. 1998;79:69-72.</small></p>	<p>Hablemos ahora de lo que sabemos de la genética. Hasta 2006, se sabía que se debía a dos variantes patógenas en el gen <i>GAA</i>. En aquel momento, se conocían 120 variantes patógenas. Entonces se conocían las mutaciones en ciertos grupos de población. El <i>R854X</i> era muy común entre los afroamericanos. Algunas variantes patógenas lo eran entre la población china. También sabíamos que la infantil era más frecuente entre los individuos de ascendencia china o de Taiwán, y también entre los de ascendencia afroamericana. Y que la enfermedad de Pompe de aparición tardía tenía una mayor incidencia en los Países Bajos, con una frecuencia aproximada de 1 de cada 57 000, y que, además, la mutación común del punto de empalme IVS permeable estaba presente entre aproximadamente el 50 % y el 60 % de los casos con LOPD.</p>
<p>16</p>	<h3>Genetics: Our Understanding Today—A Timeline</h3> <p>Determination of more pathogenic variants</p> <p>Detection of variants of uncertain significance (VUS) posing a diagnostic challenge</p> <p>A total of 2075 <i>GAA</i> variants (1205 exonic and 870 intronic) were found among the 1079 Pompe Registry participants</p> <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>¿Y qué sabemos hoy en día? Pues, sin duda, que hay muchas, muchas más variantes patógenas. Y en un documento del registro, lo que pudimos identificar fue un total de más de 2000 variantes <i>GAA</i>. Esta información se ha publicado recientemente. Lo siguiente que descubrimos supone un nuevo reto: las variantes de significado incierto. Esto se vuelve aún más problemático en el entorno del cribado neonatal.</p>

Priya S. Kishnani, doctora en medicina, MBBS (licenciada en medicina y cirugía). Benedikt Schoser, catedrático y doctor en medicina, miembro de la Academia europea de neurología (EAN). Antonio Toscano, doctor en medicina.

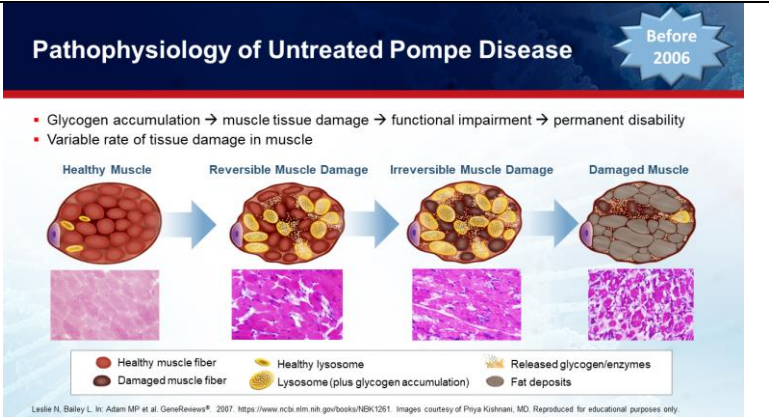
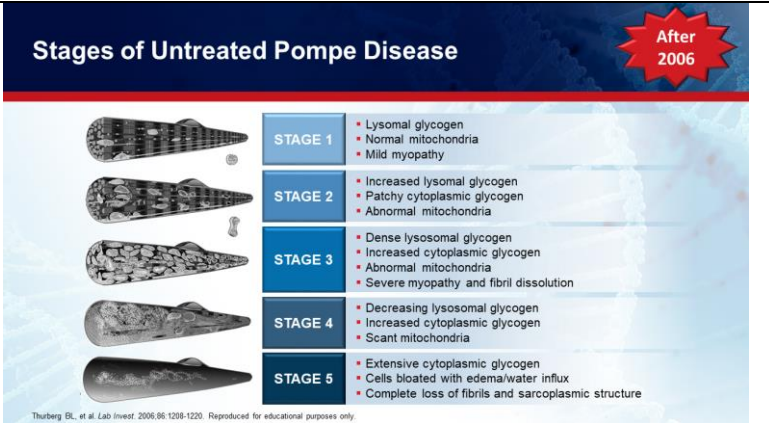
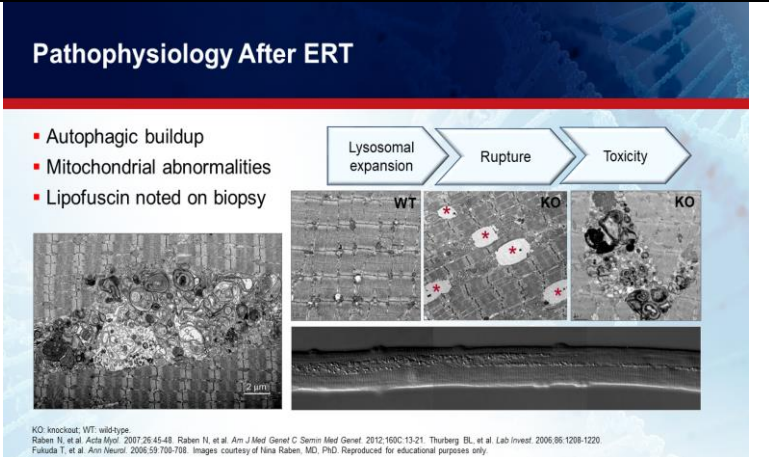
Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE
 Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

<p>17</p>	<p>Genetics: Our Understanding Today—A Timeline</p> <p>CRIM Status and Pathogenic Variants</p> <ul style="list-style-type: none"> Certain GAA pathogenic variants can predict CRIM status Most CRIM-negative: homozygous or compound heterozygotes for alleles that do not produce any GAA 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 GAA protein <ul style="list-style-type: none"> 92% ability to predict CRIM status based on pathogenic variants <p>Significance of cross-reactive immunologic material (CRIM) status in ERT and immunomodulation</p>	<p>También aprendimos sobre el estado del material inmunológico con reactividad cruzada (CRIM). Ahora se puede hacer una evaluación del estado CRIM más allá de un Western blot, y tenemos la capacidad de identificar a un paciente, ya sea CRIM-positivo o -negativo, en aproximadamente el 92 % de los casos en el entorno de variantes patogénicas conocidas.</p>
<p>18</p>	<p>Genetics: Our Understanding Today—A Timeline</p> <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 <p>Deeper understanding of serodeficiency and the pseudodeficiency allele</p>	<p>También aprendimos sobre el alelo de pseudodeficiencia. De nuevo, es muy importante en el contexto del cribado neonatal, pero también en el contexto clínico. Sabemos que se trata de una actividad enzimática baja en individuos sin enfermedad de Pompe y que existe esta variante común de pseudodeficiencia, la c.1726G>A, que es muy común en la población asiática. El 3,3 % de los pacientes taiwaneses y alrededor del 4 % de los japoneses son homocigotos para este alelo.</p>
<p>19</p>	<p>Genetics: Our Understanding Today—A Timeline</p> <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 <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>Además, hemos aprendido más sobre esta variante de IVS. Antiguamente, solíamos decir que entre el 50 % y el 60 % de los pacientes de ascendencia caucásica presentaban esta variante. Hoy en día, sabemos que la cifra es superior, del 60 % al 90 %. Y creo que también estamos viendo que podría haber ciertos polimorfismos que podrían modificar el empalme aún más. Por ello, actualmente sabemos que existe el c.510C>T. Si está presente, <i>en cis</i> con la variante de IVS, entonces altera el empalme aún más, reduce la actividad enzimática aún más y la probabilidad de que la enfermedad se presente antes en el paciente es mayor. Sin embargo, cuando la c.510C>T no está presente, esto no significa que el paciente no pueda presentar la enfermedad</p>

Priya S. Kishnani, doctora en medicina, MBBS (licenciada en medicina y cirugía). Benedikt Schoser, catedrático y doctor en medicina, miembro de la Academia europea de neurología (EAN). Antonio Toscano, doctor en medicina.

Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE


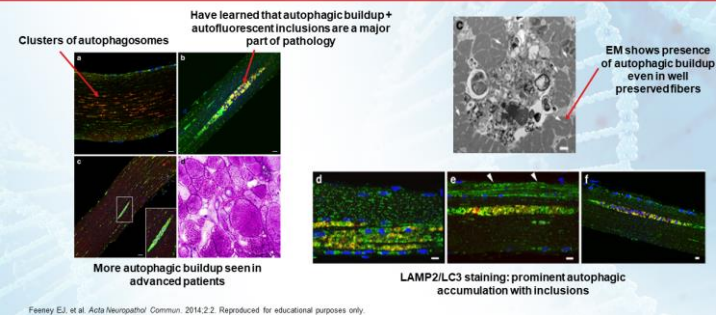
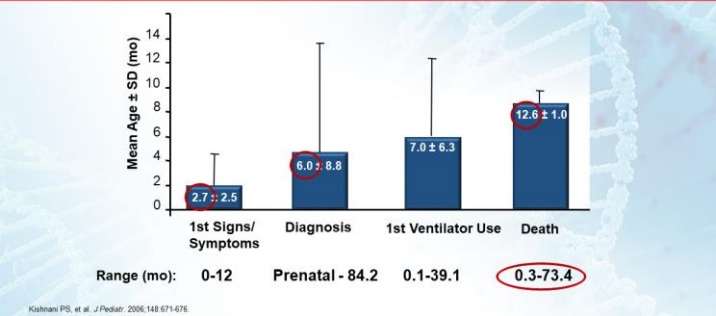
Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

		<p>antes. De nuevo, esto nos indica que podría haber otras variantes.</p>										
<p>20</p>	 <p>Pathophysiology of Untreated Pompe Disease 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>Legend: ● Healthy muscle fiber ● Damaged muscle fiber ● Healthy lysosome ● Lysosome (plus glycogen accumulation) ● Released glycogen/enzymes ● 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>Perfecto, hablemos ahora de la fisiopatología de la enfermedad de Pompe no tratada. Hasta 2006, esto es lo que suponíamos. Es una enfermedad lisosomal. Se da acumulación de glucógeno durante un período de tiempo. Se produce una filtración fuera del lisosoma y, así, se pasa de un punto de daño muscular reversible a un músculo completamente dañado. Y si nos fijamos en la histología, a continuación, pasa de lo que podría parecer un músculo normal a ser un músculo completamente dañado.</p>										
<p>21</p>	 <p>Stages of Untreated Pompe Disease After 2006</p> <table border="1"> <tr> <td>STAGE 1</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Lysosomal glycogen Normal mitochondria Mild myopathy </td> </tr> <tr> <td>STAGE 2</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Increased lysosomal glycogen Patchy cytoplasmic glycogen Abnormal mitochondria </td> </tr> <tr> <td>STAGE 3</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Dense lysosomal glycogen Increased cytoplasmic glycogen Abnormal mitochondria Severe myopathy and fibril dissolution </td> </tr> <tr> <td>STAGE 4</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Decreasing lysosomal glycogen Increased cytoplasmic glycogen Scant mitochondria </td> </tr> <tr> <td>STAGE 5</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Extensive cytoplasmic glycogen Cells bloated with edema/water influx Complete loss of fibrils and sarcoplasmic structure </td> </tr> </table> <p><small>Thurberg BL, et al. Lab Invest. 2006;86:1208-1220. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	STAGE 1	<ul style="list-style-type: none"> Lysosomal glycogen Normal mitochondria Mild myopathy 	STAGE 2	<ul style="list-style-type: none"> Increased lysosomal glycogen Patchy cytoplasmic glycogen Abnormal mitochondria 	STAGE 3	<ul style="list-style-type: none"> Dense lysosomal glycogen Increased cytoplasmic glycogen Abnormal mitochondria Severe myopathy and fibril dissolution 	STAGE 4	<ul style="list-style-type: none"> Decreasing lysosomal glycogen Increased cytoplasmic glycogen Scant mitochondria 	STAGE 5	<ul style="list-style-type: none"> Extensive cytoplasmic glycogen Cells bloated with edema/water influx Complete loss of fibrils and sarcoplasmic structure 	<p>¿Qué hemos aprendido desde entonces? A partir de 2006, empezamos a estadificar la evaluación de la biopsia muscular. Sabíamos que una vez que el glucógeno era intralisosomal y solo había un poco de filtración hacia fuera, lo llamábamos estadio 1 y estadio 2. Es decir, las primeras fases de la enfermedad. Entonces nos dimos cuenta de que a medida que hay más extravasación de este glucógeno, la enfermedad está más avanzada. Podría haber alguna afectación de las mitocondrias, y después llega la fase terminal de la enfermedad.</p>
STAGE 1	<ul style="list-style-type: none"> Lysosomal glycogen Normal mitochondria Mild myopathy 											
STAGE 2	<ul style="list-style-type: none"> Increased lysosomal glycogen Patchy cytoplasmic glycogen Abnormal mitochondria 											
STAGE 3	<ul style="list-style-type: none"> Dense lysosomal glycogen Increased cytoplasmic glycogen Abnormal mitochondria Severe myopathy and fibril dissolution 											
STAGE 4	<ul style="list-style-type: none"> Decreasing lysosomal glycogen Increased cytoplasmic glycogen Scant mitochondria 											
STAGE 5	<ul style="list-style-type: none"> Extensive cytoplasmic glycogen Cells bloated with edema/water influx Complete loss of fibrils and sarcoplasmic structure 											
<p>22</p>	 <p>Pathophysiology After ERT</p> <ul style="list-style-type: none"> Autophagic buildup Mitochondrial abnormalities Lipofuscin noted on biopsy <p>Process: Lysosomal expansion → Rupture → Toxicity</p> <p>WT (Wild Type) vs KO (Knockout) comparison showing cellular damage and lipofuscin accumulation in KO fibers.</p> <p><small>KO knockout; WT: wild-type. Raben N, et al. Acta Myol. 2007;26:45-49. 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;59:706-708. Images courtesy of Yana Raben, MD, PhD. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>¿Y qué hemos descubierto desde entonces? Desde la capacidad de evaluar y el valor de la biopsia muscular, que voy a tratar de reiterar de nuevo hoy, nos damos cuenta de que esto es también un defecto de la autofagia y puede haber acumulación autofágica. Y esto no solo perpetúa la fisiopatología, sino que también atrapa la enzima y hace que no pueda alcanzar el lisosoma. Está claro que puede haber afectación mitocondrial y también sabemos que se puede</p>										

Priya S. Kishnani, doctora en medicina, MBBS (licenciada en medicina y cirugía). Benedikt Schoser, catedrático y doctor en medicina, miembro de la Academia europea de neurología (EAN). Antonio Toscano, doctor en medicina.

Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE

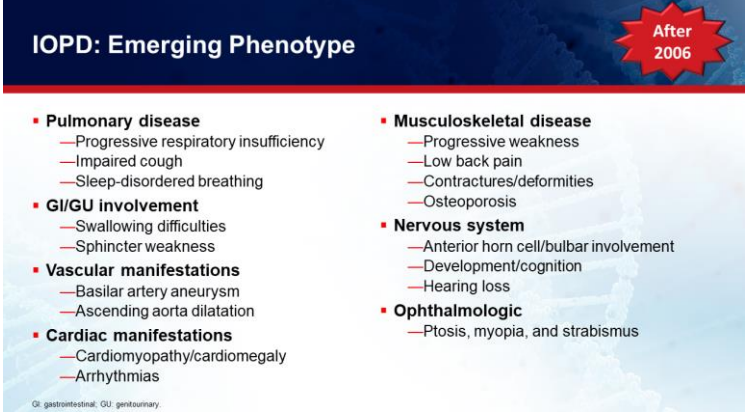
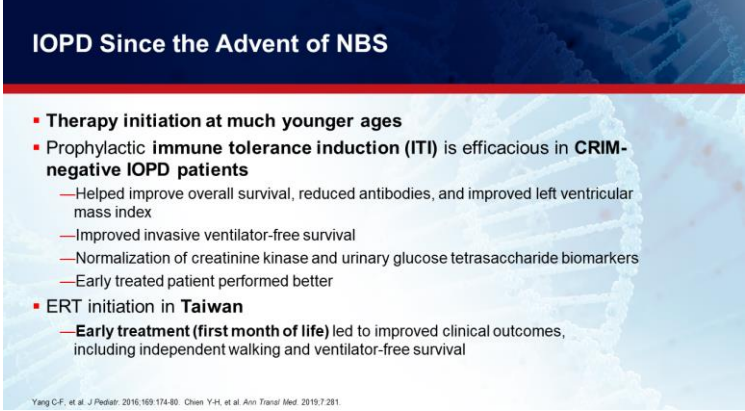
Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

		<p>tener lipofuscina, que es un daño terminal en la biopsia muscular.</p>
<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 SH, et al. Ophthalmol J of Rare Dis. 2013;8:98. Images courtesy of Nina Raben, MD, PhD. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>También hemos aprendido que, dependiendo del estadio del músculo y de la fibra muscular, varía en gran medida la cantidad de glucógeno que se elimina. La esperanza está en llegar al paciente con menos de 1 mes de edad en los casos de Pompe infantil, y, por su parte, en los casos de inicio más tardío, en empezar en un estadio más temprano, ya que la respuesta a la terapia es muy variable y depende del estadio del músculo al inicio.</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><small>Festey E, et al. Acta Neuropathol Commun. 2014;2:2. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Una vez más, este es un maravilloso trabajo de Nina Raben, que muestra que incluso en los primeros estadios de la enfermedad de Pompe de inicio tardío, hay una gran cantidad de acumulación autofágica y que el ME muestra la presencia de esta acumulación incluso en fibras bien conservadas. Por lo tanto, creo que la clave está en entender que la progresión de la enfermedad ya se produce a nivel celular antes de que aparezcan los síntomas clínicos manifiestos que estamos evaluando actualmente.</p>
<p>25</p>	<h3>Natural History of Untreated IOPD: Clinical Milestones</h3>  <p><small>Kishnani PS, et al. J Pediatr. 2006;148:671-676.</small></p>	<p>Pero pensemos. ¿Cuál es la historia natural de la enfermedad de Pompe infantil no tratada? Ya la hemos visto. Se trata de un estudio que se realizó en paralelo, un estudio de historia natural con el primer ensayo clínico de ERT. En ese momento, dijimos que los primeros síntomas y signos se daban a los 2,7 meses, y el diagnóstico a los 6 meses de media. Pero miremos más a la derecha. Lo que vemos es que hay bebés que sobreviven más allá del primer año. Es lo que conocemos hoy como enfermedad de Pompe infantil no clásica. De nuevo, esto es muy importante en la perspectiva del</p>

Priya S. Kishnani, doctora en medicina, MBBS (licenciada en medicina y cirugía). Benedikt Schoser, catedrático y doctor en medicina, miembro de la Academia europea de neurología (EAN). Antonio Toscano, doctor en medicina.

Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE

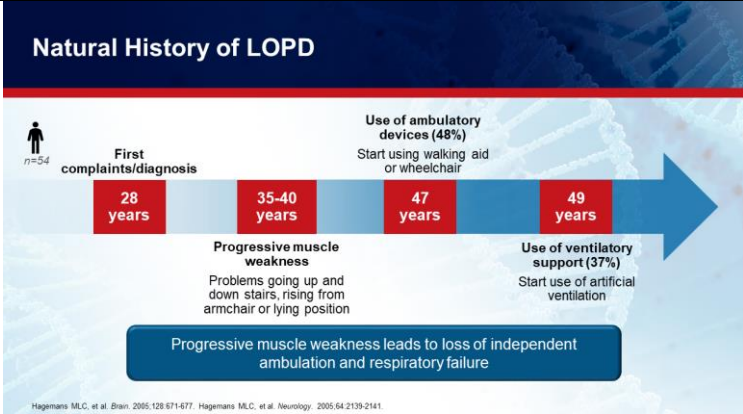
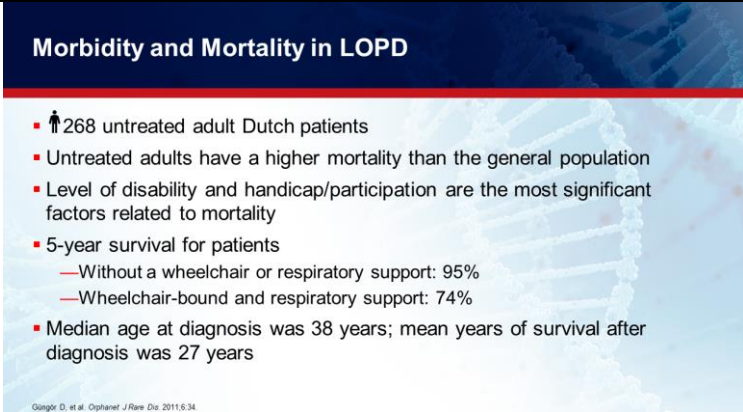
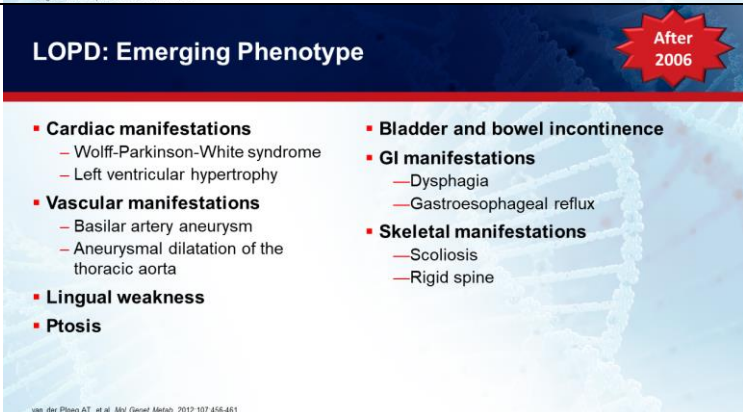
Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

		<p>asesoramiento: no todos los bebés tienen la enfermedad infantil clásica. Se trata de una enfermedad continua, incluso entre los bebés con enfermedad de Pompe infantil.</p>
26	 <p>IOPD: Emerging Phenotype After 2006</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, lo que hemos visto es que hay un fenotipo emergente. Más allá del músculo pulmonar y del esquelético, sabemos que puede haber afectación gastrointestinal, incontinencia de esfínter, manifestaciones vasculares, y persistencia de arritmias cardíacas debido a la acumulación de glucógeno. Y ahora también sabemos que podría haber afectación del sistema nervioso debido al glucógeno en las células del asta anterior en el cerebro. Además, hemos empezado a ver rasgos de ello en términos de pérdida de audición y caminar golpeando con los pies.</p>
27	 <p>IOPD Since the Advent of NBS After 2006</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. Chen Y-H, et al. Ann Transl Med. 2019;7:281.</small></p>	<p>¿Y qué ocurre ahora? Desde la llegada del cribado neonatal, creo que hemos sabido con claridad que los síntomas pueden presentarse justo al nacer; de hecho, pueden producirse en el útero. En estos casos, es fundamental que la terapia se inicie a una edad más temprana. Incluso en el entorno de la enfermedad de Pompe infantil CRIM-negativa, se puede lograr un cambio radical en la progresión de la enfermedad si se empieza pronto, si se hace una modulación inmune. Se pueden observar mejoras como que el bebé es capaz de caminar, la normalización de la CK, la Hex4 en orina... En definitiva, a estos pacientes les va mucho mejor, muchísimo mejor. Pero con esto no es suficiente. Tenemos que dar un seguimiento a largo a plazo a estos bebés. Además, los datos de Taiwán reflejan el mismo mensaje, por supuesto. Llegó mucho antes, pero</p>

Priya S. Kishnani, doctora en medicina, MBBS (licenciada en medicina y cirugía). Benedikt Schoser, catedrático y doctor en medicina, miembro de la Academia europea de neurología (EAN). Antonio Toscano, doctor en medicina.

Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE

Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

		<p>para los bebés CRIM-positivo. Y con esos datos de Taiwán, el auténtico mensaje es que los días importan en cuanto al inicio de la terapia.</p>
28	 <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>Pasemos ahora a la enfermedad de Pompe de aparición tardía. Esta es la información clásica que tenemos. Las primeras molestias y el diagnóstico se dan a los 28 años. Una década después, llega la debilidad progresiva. Otra década más tarde, se utilizan mucho más los dispositivos para caminar y puede ser necesario el uso de una silla de ruedas, así como el uso de asistencia respiratoria. Sabemos que hay una debilidad progresiva, que conduce a la pérdida de la deambulación independiente y a la insuficiencia respiratoria. Además, la mortalidad es más temprana en los pacientes que no reciben tratamiento para la enfermedad de Pompe de inicio tardío.</p>
29	 <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>Gungör D, et al. Ophthalmol J Rare Dis. 2011;6:34.</small></p>	
30	 <p>LOPD: Emerging Phenotype</p> <p>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 Ptosis 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>Este es el fenotipo emergente. De nuevo, más allá de la distrofia muscular de cintura y extremidades o de la insuficiencia respiratoria, ya se está viendo que la enfermedad de Pompe de inicio tardío puede presentar manifestaciones cardíacas, afectación de la vejiga, manifestaciones esqueléticas, afectación de la lengua y del sistema nervioso.</p>

Priya S. Kishnani, doctora en medicina, MBBS (licenciada en medicina y cirugía). Benedikt Schoser, catedrático y doctor en medicina, miembro de la Academia europea de neurología (EAN). Antonio Toscano, doctor en medicina.

Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE

Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

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;135:179-185. Chen Y-H, et al. Ann Transl Med. 2019;7:281.

¿Qué estamos aprendiendo ahora?

Desde el inicio del cribado neonatal de la enfermedad de Pompe de aparición tardía, algo que ha sido una verdadera revelación y que ya he comentado es que la frecuencia de la enfermedad de Pompe es mayor de lo que se pensaba antes del cribado neonatal. Sabemos que la edad de inicio de los síntomas es más temprana de lo que se pensaba, pero, ¿cuánto? Ya no hay duda de que muchos bebés presentan síntomas en el primer año de vida, e incluso aquellos bebés con la mutación del sitio de empalme de IVS, que sabemos que son la gran mayoría de los pacientes que vemos en la clínica después del cribado neonatal en los EE. UU. Esto se asocia con un inicio más temprano y, de hecho, muchos de estos bebés no presentan el polimorfismo 510C>T. Así que está claro que hay otros genes modificadores u otros polimorfismos en el gen. También sabemos que las directrices para el seguimiento están evolucionando y pueden diferir según las regiones y las variantes en cuestión. Lo que quiero señalar hoy aquí es que, además de los estudios funcionales, es muy difícil tomar medidas de fuerza. Teniendo en cuenta la postura del bebé, las preocupaciones cinemáticas están muy presentes y deben ser evaluadas. La verdad es que se debe adaptar la frecuencia de ecos y electrocardiografías según corresponda. Si tiene la mutación del sitio de empalme de IVS, no hace falta que se hagan ecos de forma frecuente. Es cardioprotector. Si padece una miocardiopatía hipertrófica en presencia de una variante patológica de IVS, piense que podría deberse a otra cosa.

Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE

Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

32

Kinematic Abnormalities in LOPD: US Cohort

- Kinematic analysis showed 11 frequent gross motor findings (defined as present in $\geq 50\%$ of all patients)

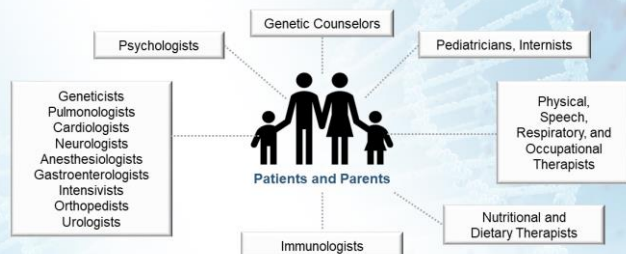


Huggins E, et al. *Mol Genet Metab*. 2022;135:179-185. Images courtesy of Priya Kishnani, MD. Reproduced for educational purposes only.

Y aquí están los maravillosos datos de mi consejera genética Erin Huggins que se han publicado recientemente. El estudio se basó en 20 bebés a los que se les dio un seguimiento sistemático en Duke. La gran mayoría tenían la variante del sitio de empalme de IVS, ya sea en heterocigosidad u homocigosidad. Y ahora quiero que se fijen en estas imágenes. Lo que vemos es un grupo de características posturales cinemáticas entre estos bebés. Hay unos 11 hallazgos frecuentes que se observan en más del 50 % de estos pacientes. Podemos observar un redondeo de la espalda, una inclinación pélvica posterior cuando estos bebés se sientan, una postura de las caderas en abducción y rotación externa, bandas IT muy tensas, que de nuevo nos dicen que su postura favorece el uso de ciertos músculos frente a otros, la presencia de alas escapulares, que puede ser bastante notable. Y lo que quiero es que reconozcamos que hay un fenotipo emergente. Espero que, con el tiempo, no digamos que la historia natural de la enfermedad de Pompe de inicio tardío comienza a finales de los 20 o 30 años, sino más bien que hay un inicio más temprano de la enfermedad.

33

Management: Multidisciplinary Care


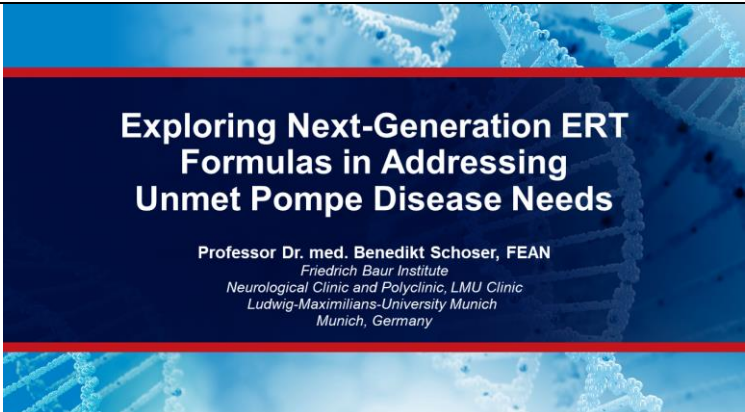


Kishnani PS, et al. *Genet Med*. 2006;8:267-286

Priya S. Kishnani, doctora en medicina, MBBS (licenciada en medicina y cirugía). Benedikt Schoser, catedrático y doctor en medicina, miembro de la Academia europea de neurología (EAN). Antonio Toscano, doctor en medicina.

Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE

Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

34	 <p>Patient With LOPD: Suboptimal Treatment</p>	<p>Me gustaría mostrar un vídeo de uno de nuestros pacientes con enfermedad de Pompe de aparición tardía, en el que se destaca que existe un tratamiento deficiente y las habilidades... <i>Buenos días. Soy Bob Lee. Tengo 84 años. Me diagnosticaron Pompe hace unos 7 años.</i> <i>Nuevas terapias de tratamiento. Llevo cerca de 4 años con infusiones semanales de diferentes tamaños. Seguía empeorando físicamente, aunque creo que mentalmente estaba bien. Y empecé a preguntarme si estaba llegando al punto en el que lo mejor era dejarlo. En esos momentos estaba dejando de hacer muchas actividades. Básicamente empecé a pasar más tiempo viendo la televisión y leyendo un poco, pero no tenía energía para levantarme y hacer las cosas que quería hacer. Hubo un tiempo en el que hice muchísimo voluntariado, pero poco a poco dejé de hacerlo porque requería movimiento por mi parte y ya no podía. Después llegó la COVID y básicamente todo cerró durante meses. Ni siquiera podía ir a mi iglesia; también estaba cerrada. Más que vivir, simplemente fue una fase de supervivencia.</i> Priya Kishnani: [Presentando ahora] Doctor Schoser. Además, también quería que se fijaran en que este paciente tiene una debilidad lingual muy considerable y disartria. No sé si se dieron cuenta.</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: Bien. Buenos días a todos. Pasemos a la siguiente fase. Ya hemos descrito la enfermedad, así como nuestros conocimientos y cómo estos han ido cambiando. Tratar lo poco común es aprender lo poco común. Esto es importante. Y es lo que sucede con la enfermedad de Pompe.</p>

Priya S. Kishnani, doctora en medicina, MBBS (licenciada en medicina y cirugía). Benedikt Schoser, catedrático y doctor en medicina, miembro de la Academia europea de neurología (EAN). Antonio Toscano, doctor en medicina.

Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE
 Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

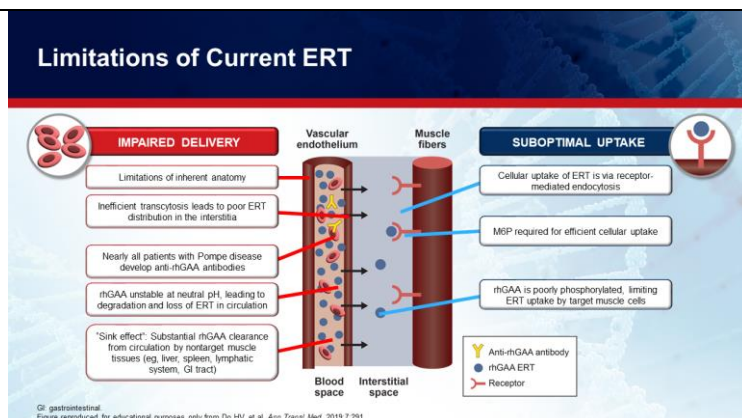
<p>36</p>	<h3>Therapeutic Strategies for Pompe Disease</h3> <p><small>CNS: central nervous system; EMA: European Medicines Agency; ERT: enzyme replacement therapy; FDA: US Food and Drug Administration; SRT: substrate reduction therapy. 1. Myozyme (alglucosidase alfa) PI, 2015. 2. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-pompe-disease. 3. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPH/avanaglucoosidase. 4. Godfrey A, et al. <i>J Cell Mol Med</i>. 2019;23:6489-6503. 5. https://www.gobnewswire.com/news-release/2021/09/29/2365171/15991enUS-FDA-Approves-Fingee-for-Amicus-AT-GAA-for-the-Treatment-of-Pompe-Disease.html. 6. https://www.gobnewswire.com/news-release/2021/12/02/2345729/16591en/European-Medicines-Agency-Validates-Amicus-Therapeutics-Marketing-Authorization-Application-for-AT-GAA-for-the-Treatment-of-Pompe-Disease.html. 7. Roszto G, et al. <i>Ann Transl Med</i>. 2019;7:287. 8. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04093349. 9. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04174105. 10. Eggers M, et al. <i>EMBO Mol Med</i>. 2022;14:e13968.</small></p>	<p>Vamos a ver los tratamientos de nueva generación, porque, por supuesto, tenemos diferentes tipos de estrategias en marcha en el panorama actual. Tenemos terapias de reemplazo. Tenemos la nueva reducción de sustratos y, por supuesto, el debut de la terapia génica. Además, hay diferentes formas de aplicarlas. Y ahora, en los próximos minutos, me gustaría comentar algunos puntos sobre esto.</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. De HV, et al. <i>Ann Transl Med</i>. 2019;7:291. 2. Puetollano R, Raben N. <i>Ann Transl Med</i>. 2019;6:313. 3. Thurlberg BL, et al. <i>Lab Invest</i>. 2006;86:1208-1220. 4. Bhengu L, et al. <i>S Afr Med J</i>. 2014;104:273-274.</small></p>	<p>En primer lugar, ¿qué pasa con la enzima? Debemos considerar cuál es la diferencia entre la enzima endógena y la recombinante que utilizamos para el tratamiento. Y hay algunas diferencias, por supuesto. La endógena se fabrica en la enzima intracelular, se fabrica en las propias células. Y sabemos por la recombinante que esta puede escapar de la vía de tráfico lisosomal mediada por el receptor de manosa 6-fosfato y también escapar y liberarse en el espacio intersticial. Y, por supuesto, sabemos muy bien que el receptor de manosa 6 es un receptor que depende de cationes, por lo que se necesita energía. Así que tengamos esto también en cuenta, ya que es una de las cosas importantes. Y la conclusión final es que, con el sistema actual que tenemos entre manos, aproximadamente solo el 1 % de la ERT llega al músculo esquelético, y ahí es donde queremos tener la actividad enzimática. Y también sabemos que hay un declive que se produce muy fácilmente de esta enzima en las siguientes 24 horas.</p>

Priya S. Kishnani, doctora en medicina, MBBS (licenciada en medicina y cirugía). Benedikt Schoser, catedrático y doctor en medicina, miembro de la Academia europea de neurología (EAN). Antonio Toscano, doctor en medicina.

Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE

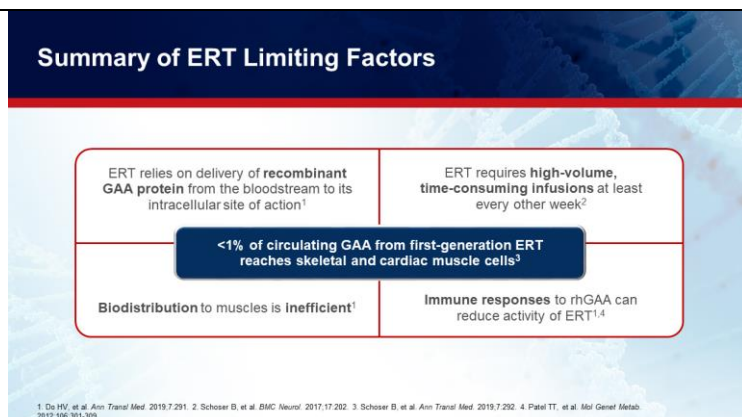
Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

38



Así pues, estos son los obstáculos. Vemos que existen limitaciones. Por ello, seguimos trabajando y debemos seguir haciéndolo en lo que respecta a las entregas desiguales, así como a la absorción deficiente. Hay varios elementos que debemos tener en cuenta. He hablado de que la endocitosis mediada por el receptor, así como la captación a través del propio receptor de mono 6-fosfato, son limitaciones. Por lo tanto, hay algunas estrategias nuevas que ya se han explorado para superar este tipo de situación. Sin embargo, también hay que tener en cuenta que hay un efecto sumidero. Creo que eso es muy importante. Una gran cantidad de la enzima procedente de la circulación va a parar a diferentes espacios más allá del músculo esquelético o incluso del tejido cardíaco. Esto también es importante: El hígado, el bazo y todos estos órganos donde normalmente no se necesita este tipo de enzima están atrayendo la enzima. Se absorbe allí y también en el tracto gastrointestinal. Pero aquí sigo considerando que el tracto gastrointestinal podría ser incluso una parte importante para que la enzima también funcione. Porque se habrán dado cuenta por la presentación de Priya que esta es una enfermedad multisistémica, no solo neuromuscular, como pensábamos al principio de la LOPD. Es una enfermedad multisistémica y eso es muy importante.

39

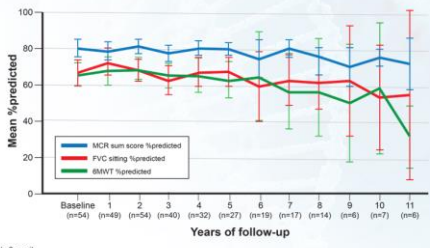
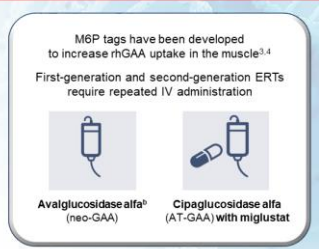


Así que, por lo tanto, resumamos las limitaciones de la ERT que tenemos aquí. Por supuesto, está la entrega de la proteína GAA recombinante. Tenemos un gran volumen. El paciente tiene que aguantar las largas horas de infusiones. Creo que es una carga de tratamiento que tenemos que comentar. Se realiza cada dos semanas o, para los más jóvenes, cada semana. Y a día de hoy la biodistribución no es perfecta. Además, en algunos de los pacientes LOPD, vemos la respuesta del sistema

Priya S. Kishnani, doctora en medicina, MBBS (licenciada en medicina y cirugía). Benedikt Schoser, catedrático y doctor en medicina, miembro de la Academia europea de neurología (EAN). Antonio Toscano, doctor en medicina.

Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE

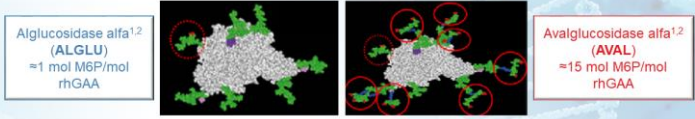
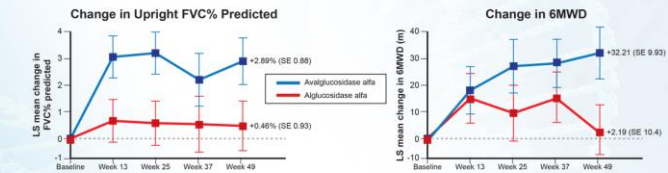
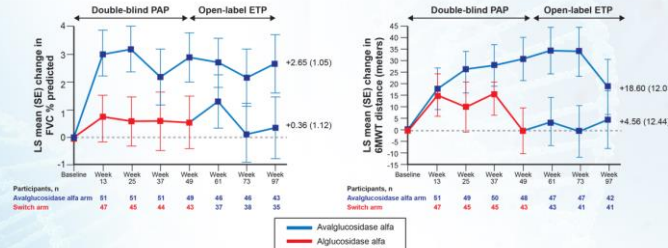
Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

		<p>inmune a la enzima. También hay que tener esto en cuenta. Y, en primer lugar, cabe señalar que aquí se recoge solo un 1 %, por lo que este es el resumen de todo esto.</p>
40	<div data-bbox="215 459 981 862"> <h3>Continued Disease Progression Under ERT Remains a Significant Unmet Medical Need in Pompe Disease^{1,2}</h3> <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>6MWT: 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. Kujawa 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. Nakha-Pourfarid C, et al. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2022;11:1032-1046 Figure reproduced for educational purposes only from Gutschmidt K, et al. J Neurol. 2021;268:2482-2492. Creative Commons License.</small></p> </div>	<p>Así que, si nos fijamos en los tratamientos de nueva generación antes, ¿cuál es la progresión de la enfermedad? Y aquí vemos uno de los resúmenes recientes que hicimos en nuestra cohorte. Se observa un descenso constante y estable con el tratamiento de primera generación. Esto está claro para todos. Se da para la función motora, la función pulmonar y también para la capacidad de resistencia medida por la prueba de marcha de 6 minutos. Por lo tanto, hay hasta un tercio de individuos en los que siguen disminuyendo. Y podría haber para algunos de los pacientes hasta un punto de no retorno. Por lo tanto, si tiene un desgaste muscular completo o pérdida de tejido muscular, ¿cómo debería actuar cualquier superenzima? Esto es otra cosa que tenemos que tener en cuenta a la hora de iniciar la terapia en esos pacientes.</p>
41	<div data-bbox="215 1355 981 1736"> <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  <p><small>^a2-M6Ps on same N-glycan. ^bApproved 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. De HY, et al. Ann Transl Med. 2019;7:291. 2. Rausser AJJ, et al. Exp Cell Res. 1984;155:179-189. 3. Perna LDM, et al. Neuroscientist. 2019;29:167-186. 4. Bonzetti G, et al. Ann Transl Med. 2019;7:287.</small></p> </div>	<p>En cuanto a los productos de la ERT de segunda o nueva generación, por supuesto que ya se superan algunos de los obstáculos. Por lo tanto, sabemos que rinden mejor.</p>

Priya S. Kishnani, doctora en medicina, MBBS (licenciada en medicina y cirugía). Benedikt Schoser, catedrático y doctor en medicina, miembro de la Academia europea de neurología (EAN). Antonio Toscano, doctor en medicina.

Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE

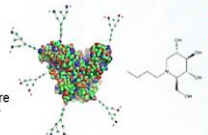
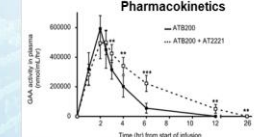
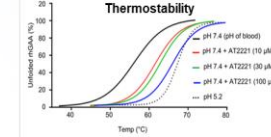
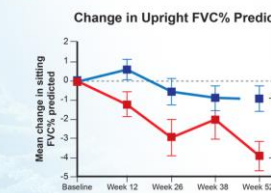
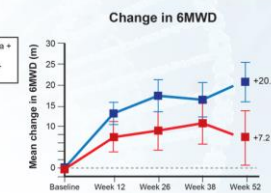
Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

<p>42</p>	<h3>Second-Generation ERT: Avalglucosidase Alfa</h3>  <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. Bioconjug Chem. 2011;22:741-751. 2. Zhu Y, et al. Mol Ther. 2009;17:954-963. Reproduced with permission for educational purposes only.</small></p>	<p>Aquí vemos que para uno de ellos, la avalglucosidasa alfa, hay más motivos añadidos para tener más receptores de manosa 6-fosfato en el objetivo y luego poder entregarlo mucho mejor. Por lo tanto, esto ya es un paso adelante con respecto a la antigua enzima que todavía utilizamos.</p>
<p>43</p>	<h3>COMET: Avalglucosidase Alfa vs First-Generation ERT Double-blind, Multicenter, Phase 3 RCT</h3> <ul style="list-style-type: none"> Treatment-naïve patients with LOPD (N=100), mean age 48 years  <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. Lancet Neurol. 2021;20:1012-1026. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	
<p>44</p>	<h3>COMET: Avalglucosidase Alfa Maintains Improvements for 97 Weeks</h3>  <p><small>ETP, extended treatment period; PAP, primary analysis period; Kishnani P, et al. 18th Annual World Symposium; Abstract 153. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Y si nos fijamos en la clínica (los datos de la fase 3 están actualmente activos), se ve que para la prueba de marcha de 6 minutos, así como para la de capacidad vital forzada, hay una mejora con el tratamiento de nueva generación. No es que sea trasladar completamente los datos preclínicos a la realidad clínica, pero es una mejora, sinceramente. Sabemos muy bien que los ratones son diferentes a los humanos, y es la misma situación para estas nuevas enzimas. Pero, por supuesto, es un paso adelante y sin duda lo es para los dos parámetros funcionales más importantes que seguimos utilizando para las lecturas de nuestros ensayos clínicos.</p>

Priya S. Kishnani, doctora en medicina, MBBS (licenciada en medicina y cirugía). Benedikt Schoser, catedrático y doctor en medicina, miembro de la Academia europea de neurología (EAN). Antonio Toscano, doctor en medicina.

Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE

Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

<p>45</p>	<h3>COMET: Safety of Avalglucosidase Alfa</h3> <ul style="list-style-type: none"> Safety after 49 weeks <table border="1"> <thead> <tr> <th>AEs</th> <th>Avalglucosidase Alfa (n=51)</th> <th>Alglucosidase Alfa (n=49)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Treatment</td> <td>45%</td> <td>49%</td> </tr> <tr> <td>Infusion</td> <td>25%</td> <td>33%</td> </tr> <tr> <td>Serious</td> <td>16%</td> <td>25%</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> Similar IgG antidrug antibody responses in both groups <ul style="list-style-type: none"> Alglucosidase alfa: more patients with high antidrug IgG titers and neutralizing antibodies Approved as monotherapy for LOPD for patients aged >1 year <ul style="list-style-type: none"> 40 mg/kg every 2 weeks in patients <30 kg 20 mg/kg every 2 weeks in patients ≥30 kg <p><small>Ig: immunoglobulin. Diaz-Manera J, et al. Lancet Neurol. 2021;20:1012-1026.</small></p>	AEs	Avalglucosidase Alfa (n=51)	Alglucosidase Alfa (n=49)	Treatment	45%	49%	Infusion	25%	33%	Serious	16%	25%	<p>Y en cuanto a la seguridad, esto es algo muy importante. Se ven similitudes y en ambas cohortes. Así pues, en pacientes con tratamiento previo o sin él, (cohorte no tratada y también pretratada), se observan reacciones muy fiables y el patrón se sitúa en el lado leve. Por lo tanto, se puede trasladar fácilmente a un paciente de una enzima a otra. Eso es lo que se observa claramente en estos datos de seguridad que ya tenemos. Y esta, la avalglucosidasa alfa, ya se ha aprobado en EE. UU., pero también en muchos otros países del mundo. Y también en la etiqueta hay algo que es nuevo, que se puede escalar al menos hasta cierta edad y hasta cierto peso corporal. Y esto es algo importante, por lo que tenemos que plantearnos trabajar más en ello.</p>
AEs	Avalglucosidase Alfa (n=51)	Alglucosidase Alfa (n=49)												
Treatment	45%	49%												
Infusion	25%	33%												
Serious	16%	25%												
<p>46</p>	<h3>Rationale 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 Xu S, et al. JCI Insight. 2019;4:e125358.</small></p>	<p>Y por supuesto, hay una segunda enzima. Y este es el tratamiento combinado. Se trata de una enzima con un diseño diferente, que tiene un mejor tráfico intracelular hacia el lisosoma y realiza allí su trabajo. Y en combinación con esto, para la estabilización en el torrente sanguíneo, se añade miglustat el día de la infusión. Sin duda, esto se traduce en un mejor pH y también en la estabilidad térmica de la enzima. Además, se consigue más enzima activa en el tejido objetivo.</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>Schozer B, et al. Lancet Neurol. 2021;20:1027-1037. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Y esto se transfiere también aquí, para el estudio de fase 3, para el estudio PROPEL, también aquí en la estabilidad sostenida y, en parte, la mejora de las cohortes en general. Se trata de hallazgos muy interesantes, por supuesto, porque se ve que la mejora a largo plazo también es posible.</p>												

Priya S. Kishnani, doctora en medicina, MBBS (licenciada en medicina y cirugía). Benedikt Schozer, catedrático y doctor en medicina, miembro de la Academia europea de neurología (EAN). Antonio Toscano, doctor en medicina.

Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE

Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

<p>48</p>	<h3>PROPEL: Safety of Cipaglucosidase Alfa + Miglustat</h3> <ul style="list-style-type: none"> Safety after 52 weeks <table border="1"> <thead> <tr> <th>AEs</th> <th>Cipaglucosidase Alfa + Miglustat (n=85)</th> <th>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>Schoser 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>Por lo tanto, en cuanto a la seguridad, ocurre algo muy similar a lo que hemos comentado para la avalglucosidasa alfa: tampoco hay grandes diferencias entre los pacientes pretratados o no tratados. Y en comparación con el tratamiento estándar, se observan varias similitudes y reacciones a la infusión, así como eventos graves. Por lo tanto, el perfil de seguridad general de esta segunda enzima nueva en combinación con miglustat es muy similar al tratamiento estándar anterior, y esto es muy importante.</p>								
AEs	Cipaglucosidase Alfa + Miglustat (n=85)	Alglucosidase Alfa (n=38)																				
Treatment	95%	97%																				
Infusion	25%	26%																				
Serious	9%	3%																				
<p>49</p>	<h3>IOPD: Clinical Trials</h3> <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/NCT03194016 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04910776 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04808505</small></p>	<p>Pasemos a un campo diferente. Después de haber visto la LOPD, ahora vamos a hablar de la IOPD. Y aquí, hay algunas situaciones en marcha para la nueva enzima. Así, para la avalglucosidasa alfa tenemos el mini-COMET, que es el estudio de fase 2 en pacientes tratados previamente con el tratamiento estándar. Y tenemos el baby-COMET, que es un estudio de fase 3 en pacientes sin tratamiento previo. Y por otro lado, tenemos el estudio de fase 3 en curso con pacientes con y sin tratamiento previo en la ERT para la cipaglucosidasa alfa.</p>																				
<p>50</p>	<h3>Mini-COMET: Avalglucosidase Alfa Stabilizes or Improves Mobility and Motor Function in IOPD</h3> <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 (8.74) [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. Koenig D. 18th Annual World Symposium Abstract 156.</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 (8.74) [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>Aquí vemos algunos resultados del mini-COMET. Se observa que la avalglucosidasa alfa estabiliza o mejora la movilidad y la función motora en muchas de estas puntuaciones. Solo con la puntuación GMFM-88, la puntuación total, se ve que había diferentes cohortes con diferentes niveles de enzimas y diferentes dosis utilizadas, y se ve una mejora en todas estas cohortes. Esto es muy importante. Y también de la prueba de movimientos alternos rápidos, se ve que la puntuación total está mejorando en las cohortes. Lo mismo ocurre con el PEDI. El Pompe-</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 (8.74) [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]																		

Priya S. Kishnani, doctora en medicina, MBBS (licenciada en medicina y cirugía). Benedikt Schoser, catedrático y doctor en medicina, miembro de la Academia europea de neurología (EAN). Antonio Toscano, doctor en medicina.

Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE

Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

		<p>PEDI, una escala de habilidades funcionales muy clara para la movilidad en los bebés, también es un avance en la dirección correcta. Esto son muy buenas noticias: también funciona en la población IOPD y, por lo tanto, la etiqueta es correcta para estas enzimas. Son muy buenas noticias.</p>																														
51	<p>Pompe Gene Therapy: Overcome Multiple Administration by Continuous Enzyme Expression</p> <p>1. Kishnani PS, et al. <i>Pediatr Res</i>. 2009;66:329-335. 2. Ronzitti G, et al. <i>Ann Transl Med</i>. 2019;7:287. 3. Zhu Y, et al. <i>Mol Ther</i>. 2009;17:954-963. 4. Yu G, et al. <i>JCI Insight</i>. 2019;4:e125358. 5. Wu Z, et al. <i>Mol Ther</i>. 2008;16:280-289.</p>	<p>Pero ya estaba hablando de la enfermedad y de la carga del tratamiento. Aquí, la carga del tratamiento ERT es alta. En el caso de adultos jóvenes, se debe acudir cada semana, o bien realizarla en casa. Esta es la alternativa, por supuesto, en algunos de los países, para la infusión. Y esto, bueno, en cierto modo, requiere entre 2 y 6 horas cada semana, o al menos cada dos semanas. Y para los adultos, esto es un gran problema. Así que, por lo tanto, es necesario pasar de la ERT a algo como una terapia génica donde se tiene una actividad enzimática sostenida prolongada como la que todos tenemos aquí en la sala. Así que esta es nuestra situación: lograr la normalización del tratamiento sería algo muy positivo.</p>																														
52	<p>Investigational Therapies for Pompe Disease</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Preclinical/Discovery</th> <th>Phase 1</th> <th>Phase 2</th> <th>Phase 3</th> <th>Preregistration</th> <th>Marketed</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>12</td> <td>rAAV9-DES-hGAA University of Florida/Lacerta</td> <td>ACTUS-101 AskBio (Bayer)</td> <td></td> <td>Cipaglucosidase alfa/miglustat Amicus</td> <td>Alglucosidase alfa Sanoofi</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td>SBL-399 Selecta/AskBio</td> <td>SPK-3006 Spark (Roche)</td> <td></td> <td></td> <td>Avalglucosidase alfa Sanoofi</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>MZE001 Maze</td> <td>AT845 Asbias Gene Therapies</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>4</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Legend: ■ = ERT ■ = Gene therapy ■ = Small molecule ■ = Other</p> <p>Modified slide content. Courtesy of Barry Barnes. Sources: Company Websites; ADISInsight; Coriella Clinivate; Global CI Estimates as of September 2022.</p>	Preclinical/Discovery	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Preregistration	Marketed	12	rAAV9-DES-hGAA University of Florida/Lacerta	ACTUS-101 AskBio (Bayer)		Cipaglucosidase alfa/miglustat Amicus	Alglucosidase alfa Sanoofi	11	SBL-399 Selecta/AskBio	SPK-3006 Spark (Roche)			Avalglucosidase alfa Sanoofi	3	MZE001 Maze	AT845 Asbias Gene Therapies				4						<p>Por tanto, nos encontramos ante un escenario concreto. Vamos a echar un vistazo, no entro en más detalles. La terapia génica nos crea algunas preguntas adicionales. Existen diferentes maneras de aplicarla. Hay sistemas basados en vectores AAV y también sistemas basados en antivirales en uso. No obstante, tenemos más información. Los primeros datos sobre la reducción del sustrato muestran que esta también podría ser una vía muy útil. Por lo tanto, el panorama actual sugiere contar con las terapias de reemplazo enzimático de primera y segunda generación y pasar a la terapia génica. Y esto será todo un rompecabezas. Cada paciente puede ser diferente, por lo que se trata realmente de medicina de precisión. Hay que</p>
Preclinical/Discovery	Phase 1	Phase 2	Phase 3	Preregistration	Marketed																											
12	rAAV9-DES-hGAA University of Florida/Lacerta	ACTUS-101 AskBio (Bayer)		Cipaglucosidase alfa/miglustat Amicus	Alglucosidase alfa Sanoofi																											
11	SBL-399 Selecta/AskBio	SPK-3006 Spark (Roche)			Avalglucosidase alfa Sanoofi																											
3	MZE001 Maze	AT845 Asbias Gene Therapies																														
4																																

Priya S. Kishnani, doctora en medicina, MBBS (licenciada en medicina y cirugía). Benedikt Schoser, catedrático y doctor en medicina, miembro de la Academia europea de neurología (EAN). Antonio Toscano, doctor en medicina.

Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE


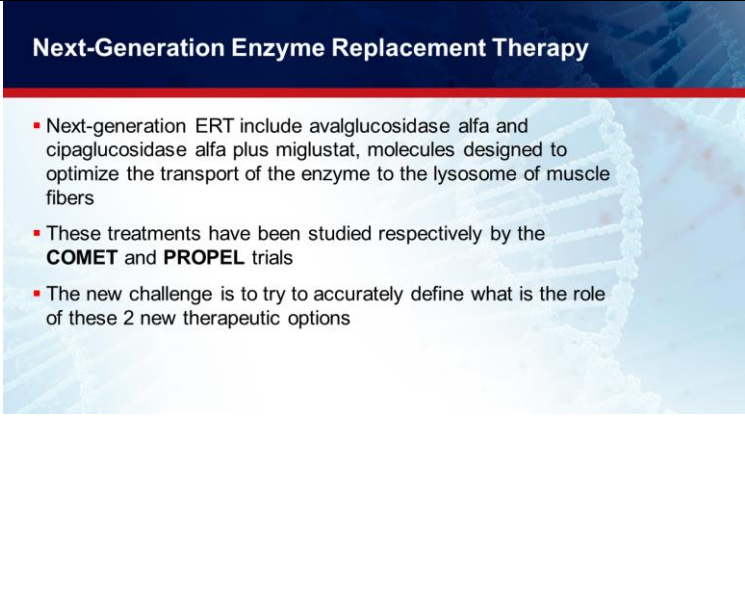
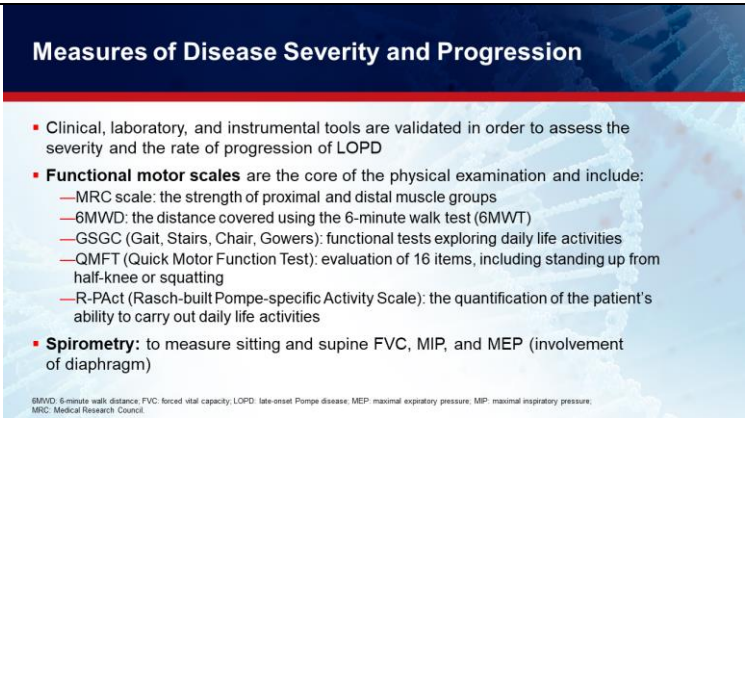
Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

		<p>hacerlo de la forma correcta, con el tratamiento adecuado, en el momento adecuado, y para algunos de ellos puede ser en un momento preciso muy concreto. La terapia génica no funcionará en todos los pacientes. Solo funcionará en algunos de ellos y en una ventana muy concreta. Como sabemos de otras enfermedades, no todo se soluciona en el mismo momento. Pues bien, esto también sucederá aquí y, de manera similar, no vamos a deshacernos de la ERT a largo plazo. Así que también necesitaremos la ERT, e incluso tendremos un tratamiento combinado de reducción de sustrato, de terapia génica y ERT (diferentes tipos en diferentes momentos). Y, por primera vez, estamos ante la posibilidad de tomar una decisión compartida también con los pacientes: ¿Cómo debemos continuar? ¿Qué debemos hacer? Y, ¿qué es lo mejor para superar la situación? Y el siguiente paso, por supuesto, será: ¿Podemos prevenir la enfermedad? Así que, en el estadio temprano de la enfermedad, especialmente en LOPD (en la IOPD la situación es un poco diferente), necesitamos tratamiento adicional, especialmente en la terapia génica. Necesitamos algo que aborde el sistema nervioso central. Pero para el inicio tardío, puede que tengamos que cambiar nuestra forma de pensar. Yo siempre había estado en el otro bando, pero tendré que empezar a pensar de otra forma. Recibir un tratamiento de manera temprana e intentar prevenir la enfermedad es clave.</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>Así que, concluyendo: Tenemos tres ERT diferentes, dos de ellas ya están aprobadas aquí. Y son moderadas en la reexpresión del tejido objetivo. Tenemos la reducción del sustrato en los primeros ensayos clínicos de fase 1. Disponemos de diferentes tipos de sistemas de administración basados en vectores virales y en ensayos clínicos y, por supuesto, necesitamos algo más para tratar mejor a nuestros niños. Gracias.</p>

Priya S. Kishnani, doctora en medicina, MBBS (licenciada en medicina y cirugía). Benedikt Schoser, catedrático y doctor en medicina, miembro de la Academia europea de neurología (EAN). Antonio Toscano, doctor en medicina.

Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE

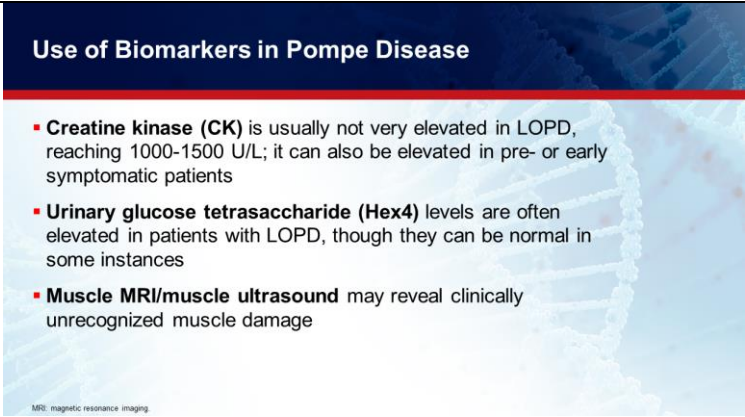
Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

54	 <p>Tailoring Therapy to Disease Progression</p> <p>Antonio Toscano, MD Professor of Neurology Department of Clinical and Experimental Medicine University of Messina Messina, Italy</p>	<p>Antonio Toscano: Buenos días, señoras y señores. En primer lugar, me gustaría dar las gracias al equipo de organización de este congreso, y especialmente al responsable de organizar este apasionante simposio, nuestro director del curso y mi amigo Benedikt Schoser. Gracias por haberme invitado.</p>
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>Bien, pues esta charla es una especie de conversación a medias porque tenemos que tomar conjuntamente todos los resultados que Priya y Benedikt ya han demostrado que son importantes, especialmente en cuanto a nuevos tratamientos, a nuevas armas clave en la lucha contra la enfermedad de Pompe. Así que estas ERT de nueva generación son relevantes, y creemos en ellas. Por ello, tenemos un papel importante a la hora de establecer cómo utilizarlas. Y esto no es fácil porque todavía no conocemos los resultados a largo plazo y tenemos que ser cuidadosos al aplicar estas nuevas terapias.</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>Así pues, ya saben que existen varias posibilidades para diagnosticar y dar seguimiento a los pacientes, ya sea desde el punto de vista motor o respiratorio. Y esta lista que ven es la lista que suele funcionar con estos pacientes. Y ven que la escala MRC, la prueba de marcha de 6 minutos, las pruebas temporizadas, como por ejemplo la prueba GSGC, la de movimientos alternos rápidos para evaluar las funciones motoras y la escala de actividad específica de la enfermedad de Pompe, son importantes porque pueden mostrar los resultados de las actividades diarias de los pacientes. Pero no podemos ignorar, por supuesto, el estudio de los parámetros</p>

Priya S. Kishnani, doctora en medicina, MBBS (licenciada en medicina y cirugía). Benedikt Schoser, catedrático y doctor en medicina, miembro de la Academia europea de neurología (EAN). Antonio Toscano, doctor en medicina.

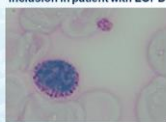
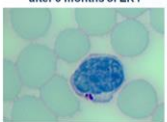

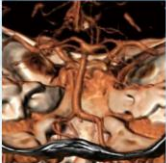
Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE

Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

		respiratorios, especialmente por espirometría. De este modo, podemos establecer los resultados de CVF supina o sentada, o PIM, PEM, y otros posibles parámetros. Así que, esto es importante, porque podemos saber que el músculo más afectado a efectos respiratorios es el diafragma y, por lo tanto, podemos realizar pruebas del diafragma.
57		Y ahora, por supuesto, también puede ser de gran ayuda el laboratorio. En parte, diría yo, porque tenemos la posibilidad de mirar los niveles de CK o de transaminasas. Y ya saben que, mientras que en los casos infantiles la CK es un poco más alta, llegando incluso a más de 2000 unidades por litro, en los pacientes LOPD, el nivel no va más allá de 1500 unidades, y esto también se puede observar a veces en pacientes tempranos o presintomáticos. Así que, los tetrasacáridos de glucosa en orina, comúnmente llamados Hex4, también son una prueba importante para establecer si existe una excreción normal de este metabolito. Y lo que es más importante, en mi opinión, es el uso de la resonancia magnética muscular, que ahora se emplea de forma generalizada. Es muy importante porque puede permitirnos detectar algunas degeneraciones musculares precoces que puede que no se observen en el examen clínico.

Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE

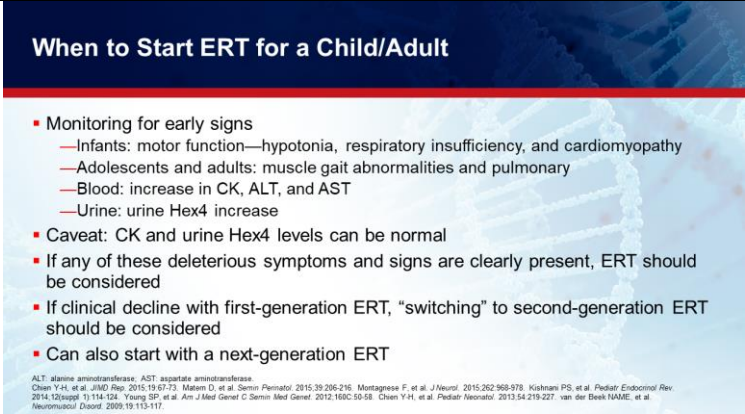
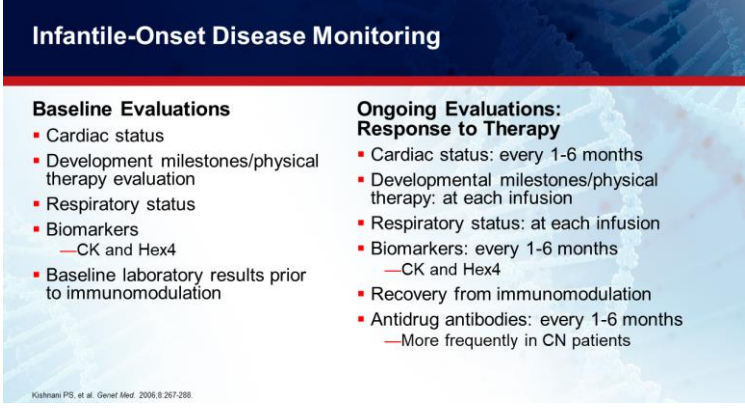
Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

<p>58</p>	<h3>Other Options...</h3> <p>Blood Smear Examination</p> <ul style="list-style-type: none"> In LOPD, glycogen is accumulated in lymphocytes that appear vacuolated (left) Accumulation is reduced by ERT (right) <p>Lymphocyte with PAS-positive inclusion in patient with LOPD</p>  <p>Same patient with LOPD after 6 months of ERT</p>  <p>Ultrasonography Assessment of the Diaphragm</p> <ul style="list-style-type: none"> Evaluates its thickness and mobility and may represent a valuable tool for monitoring and measuring therapy efficacy (below) <p>Ultrasonography imaging of the diaphragm obtained in a patient with LOPD to measure thickness at total lung capacity</p>  <p><small>PAS: periodic acid-Schiff Patrio D, et al. Front Neurol 2018;9:880. Ruggieri 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 <p>CT showing a vertebral dolichoectasia in a 64-year-old woman with LOPD</p>  <p><small>CN: 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>Como ya han señalado Priya y Benedikt, debemos tener en cuenta otros aspectos: cómo y cuándo empezar y qué tipo de terapia debemos utilizar. Un punto clave es, por supuesto, la edad de inicio. Y ya saben que hay dos variantes: la infantil y la de inicio tardío. El estatus CRIM es más relevante para los casos infantiles, pero no lo es tanto en los casos de adultos. Y tenemos que tener en cuenta de nuevo que, debido al trastorno multisistémico que se ve claramente para la enfermedad de Pompe, con estos pacientes debemos comprobar el corazón, el tracto gastrointestinal, aspectos urinarios, la audición y problemas vasculares. Y esto es muy importante, porque tenemos que implicar a otros profesionales. Y verá que la lista de profesionales ha aumentado mucho en los últimos 10 años debido a la implicación multisistémica. No hay que olvidar que además de intentar decidir cuál es la mejor terapia para el paciente, suponiendo que ahora tenemos más posibilidades para tratar a los pacientes, tampoco debemos descuidar la posibilidad de aplicar una terapia de rehabilitación, en la que participen especialmente los logopedas, los fisiatras y los fisioterapeutas. Esto es muy importante, de hecho, yo diría que es una condición compleja. A la derecha se ve, por ejemplo, el caso de una paciente que no fue tratada, por decisión suya, durante varios años. Era hipertensa. Cuando vino a la consulta, la examinamos y le hicimos la neuroimagen. Encontramos un aneurisma muy grande, pero lo eliminamos de golpe porque</p>

Priya S. Kishnani, doctora en medicina, MBBS (licenciada en medicina y cirugía). Benedikt Schoser, catedrático y doctor en medicina, miembro de la Academia europea de neurología (EAN). Antonio Toscano, doctor en medicina.

Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE

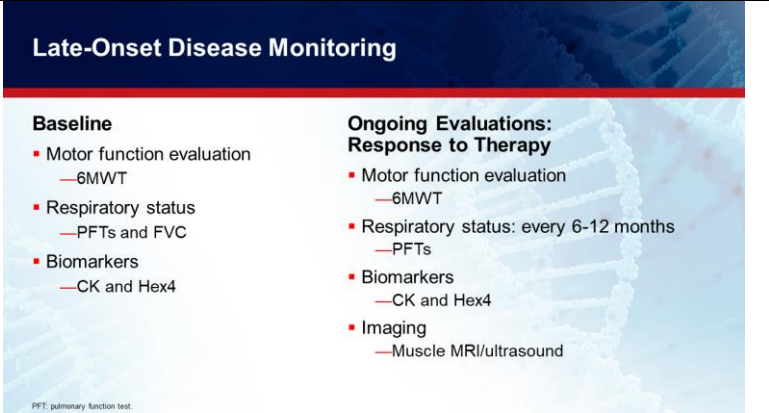
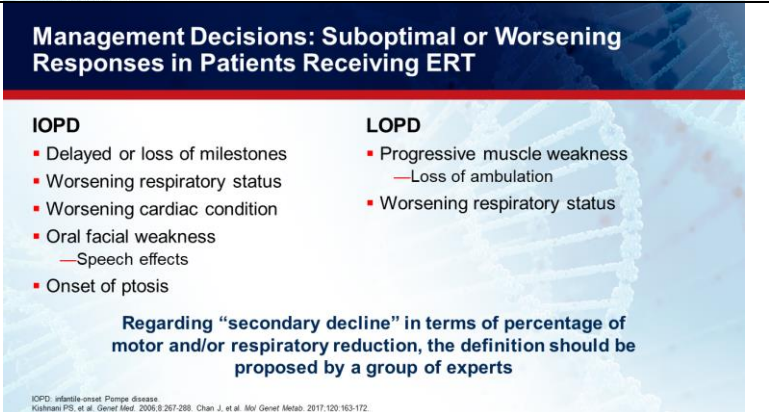
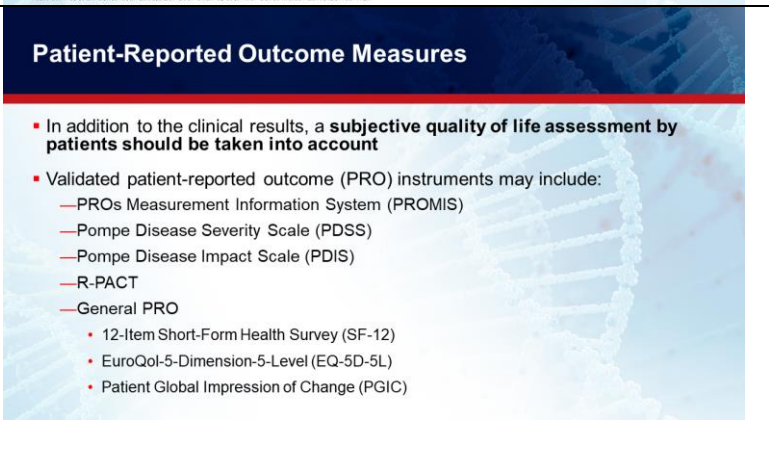
Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

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. Malm D, et al. Semin Perinatol. 2015;39:296-296. Montagnese F, et al. J Neurol. 2015;262:968-970. Kishnani PS, et al. Pediatr Endocrinol Rev. 2014;12(suppl 1):114-126. Young SF, et al. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2012;160C:50-58. Chen Y-H, et al. Pediatr Neurosci. 2013;34:219-227. van der Beek NAME, et al. Neuromuscul Disord. 2009;19:113-117.</small></p>	<p>suponía un riesgo. Y después de esto decidió empezar la terapia.</p> <p>Vamos a intentar resumirlo. Para los niños y los adultos, es importante comprender cuál es la situación motora real, la situación respiratoria, especialmente para los niños, y la situación cardíaca, que es muy importante. Trabajamos con el laboratorio, realizamos pruebas de laboratorio. No olvidemos que en algunos casos la CK y Hex4 pueden ser normales. Por lo tanto, teniendo en cuenta toda esta información, los nuevos aspectos que tenemos que observar son especialmente sobre cuándo empezar la ERT. Así pues, se trata de un debate muy abierto porque tenemos algunas normas, y volveré a este asunto dentro de unos minutos, pero las cosas han cambiado. Por ejemplo, el uso de la resonancia magnética reveló otros aspectos de la degeneración muscular. El segundo punto es sobre cuándo tenemos que cambiar de una ERT a otra. Este es otro tema y, para ello, necesitamos estudios más exhaustivos para tener datos más precisos. Y finalmente, por supuesto, ahora tenemos otra opción para iniciar la terapia ERT según los resultados de los ensayos recientes.</p>
61	 <p>Infantile-Onset Disease Monitoring</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <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 </div> <div style="width: 45%;"> <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 </div> </div> <p><small>Kishnani PS, et al. Genet Med. 2006;8:267-288.</small></p>	<p>Priya ya ha descrito en gran medida la forma infantil, así que no es necesario profundizar en este tema. No hay que olvidar que es fundamental examinar el estado cardiovascular. Pero también, por supuesto, tenemos que seguir el hito, el hito motor y respiratorio de los bebés. Y los biomarcadores también pueden ayudar. Pero, por supuesto, la decisión final para el diagnóstico es el estudio genético molecular. Y es muy importante que esto se realice a tiempo, porque podemos comenzar</p>

Priya S. Kishnani, doctora en medicina, MBBS (licenciada en medicina y cirugía). Benedikt Schoser, catedrático y doctor en medicina, miembro de la Academia europea de neurología (EAN). Antonio Toscano, doctor en medicina.

Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE



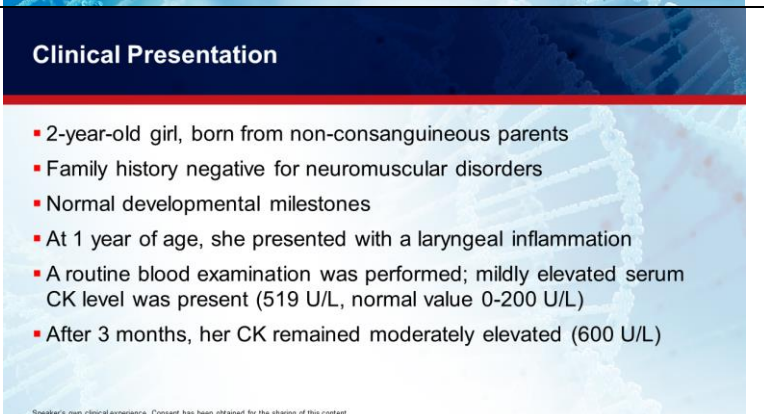
Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

		<p>muy pronto la terapia cuando sea necesario. Y tenemos que evaluar al paciente. El examen de laboratorio y el examen clínico son similares, tanto para establecer el diagnóstico como para hacer el seguimiento del paciente. Es importante destacar que, para los casos infantiles, es fundamental comprobar el nivel de anticuerpos, porque puede influir en el resultado de la terapia.</p>
62	 <p>Late-Onset Disease Monitoring</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><small>PFT, pulmonary function test.</small></p>	<p>Es una situación similar en los pacientes de LOPD. Hay que comprobar la función motora, la función respiratoria, el diagnóstico por imagen en lo que respecta a la resonancia magnética muscular y los biomarcadores. Y esta es también la lista de cosas que tenemos que realizar cuando hay que revisar al paciente cada 6 o 12 meses.</p>
63	 <p>Management Decisions: Suboptimal or Worsening Responses in Patients Receiving ERT</p> <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 <p>LOPD</p> <ul style="list-style-type: none"> Progressive muscle weakness <ul style="list-style-type: none"> —Loss of ambulation Worsening respiratory status <p>Regarding “secondary decline” in terms of percentage of motor and/or respiratory reduction, the definition should be proposed by a group of experts</p> <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></p>	
64	 <p>Patient-Reported Outcome Measures</p> <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>Pero otra cosa importante son, digamos, los conocimientos recientes, porque necesitamos conocer y escuchar la opinión de los pacientes. Y este es el resultado de lo que se ha hecho recientemente. Así pues, en los ensayos recientes se han aplicado varios resultados validados comunicados por los pacientes y se observa que hay varias escalas: nuevas escalas, pero también algunas escalas que ya se utilizaban. Por ejemplo la SF-12, que es muy</p>

Priya S. Kishnani, doctora en medicina, MBBS (licenciada en medicina y cirugía). Benedikt Schoser, catedrático y doctor en medicina, miembro de la Academia europea de neurología (EAN). Antonio Toscano, doctor en medicina.

Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE

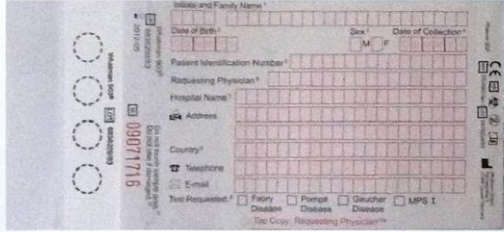

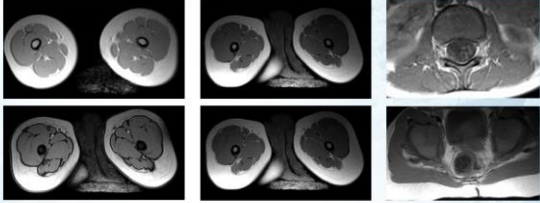
Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

		<p>importante para revelarnos la importancia real que este paciente da a la terapia y a la progresión de la enfermedad.</p>
65		<p>Y esto es algo que, en resumen, muestra lo elevado que es el número de profesionales incluidos en el cuidado de la enfermedad de Pompe.</p>
66		<p>Para terminar, me gustaría mostrarles un caso.</p>
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>	<p>Se trata de una niña de 2 años. Sin antecedentes de trastornos neuromusculares. Debido a una inflamación laríngea con 1 año, tenía la CK ligeramente elevada, en 600 y pico. Se volvió a dar tras 3 meses.</p>

Priya S. Kishnani, doctora en medicina, MBBS (licenciada en medicina y cirugía). Benedikt Schoser, catedrático y doctor en medicina, miembro de la Academia europea de neurología (EAN). Antonio Toscano, doctor en medicina.

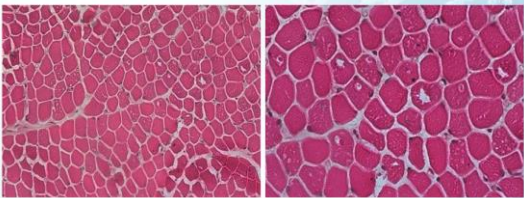
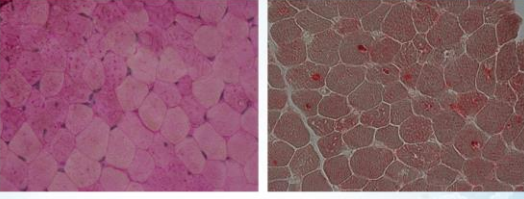
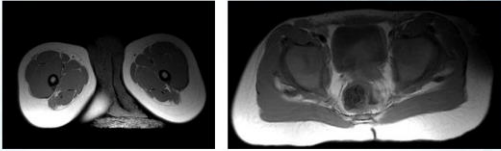
Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE

Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

68	<h3>What Did We Find?</h3> <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>	<p>Cuando la vimos clínicamente, no presentaba problemas neurológicos, cardíacos ni respiratorios. Aun así, tenía la CK elevada, ligeramente elevada.</p>
69	<h3>DBS for GAA Activity</h3> <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>	<p>Y realizamos la DBS, que nos dio un resultado muy bajo.</p>
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>Por ello, aplicamos las técnicas diagnósticas habituales, empezando por la resonancia magnética muscular. Pero también realizamos otros estudios. Me gustaría destacar que, en algunos casos, especialmente los infantiles, por supuesto, las pruebas genéticas preceden a todos los demás estudios posibles para obtener cuanto antes el resultado del diagnóstico.</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>Este es el resultado de la resonancia magnética, que no presentaba nada destacable.</p>

Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE

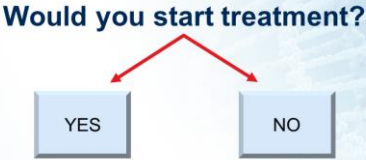

Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

72	<p>Muscle Biopsy</p>  <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>Pero la biopsia muscular mostró que más del 25 % de las fibras ya estaban degeneradas y maculadas.</p>
73	<p>Muscle Biopsy (cont)</p>  <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>Esto está confirmado por la tinción de PAS y fosfatasa ácida.</p>
74	<p>Biochemical and Genetic Studies</p> <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>Pero lo realmente sorprendente fue la actividad residual del 3 %, muy, muy baja. El fibroblasto y el mioblasto también estaban alterados, y la confirmación del diagnóstico vino del análisis GAA, donde se observó el cambio común IVS-1 más un segundo cambio.</p>
75	<p>At Follow-up (2 and 3 Years Later)</p> <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>Hicimos un seguimiento de la paciente durante varios años después de ese diagnóstico, y seguía estable con la CK ligeramente elevada.</p>

Priya S. Kishnani, doctora en medicina, MBBS (licenciada en medicina y cirugía). Benedikt Schoser, catedrático y doctor en medicina, miembro de la Academia europea de neurología (EAN). Antonio Toscano, doctor en medicina.

Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE

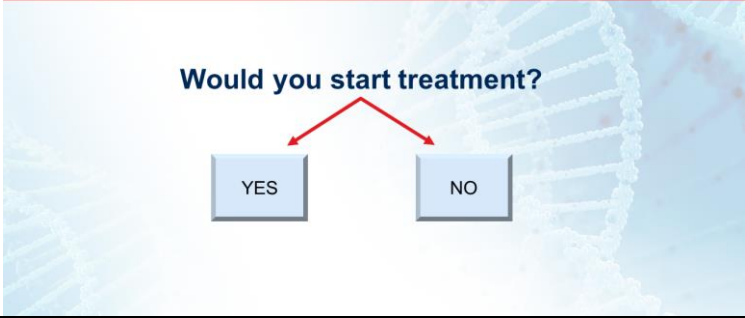

Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

76	<h3>Clinical Evaluation</h3> 	
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 <small>van der Pijeg AT, et al. Eur J Neurol. 2017;24:708-31.</small>	<p>Y nos preguntábamos si teníamos que iniciar el tratamiento, pero según el Consorcio Europeo de la Enfermedad de Pompe en ese momento, en 2017, lo que se aconsejaba era que el paciente debía ser sintomático para iniciar la terapia. Y en ese caso, la niña, la pequeña no era sintomática.</p>
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) <small>Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content. Images courtesy of Antonio Toscano, MD.</small>	<p>Tras seguir con revisiones anuales, cuando tenía 7 años, empezó a mostrar problemas en la maniobra de Gower, que no estaba precisamente bien hecha. Y la resonancia muscular no había cambiado, pero la CK seguía alta.</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  <small>mts: meters per second. Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for sharing this content and the use of patient images. Images courtesy of Antonio Toscano, MD.</small>	<p>Pero si nos fijamos en esto, y esta imagen similar a lo que Priya mostró, se ve que hay ala escapular. También tuvo una elevación bastante importante, aún importante, de CK. Y la prueba de marcha de 6 minutos estuvo un poco por debajo de los límites habituales.</p>

Priya S. Kishnani, doctora en medicina, MBBS (licenciada en medicina y cirugía). Benedikt Schoser, catedrático y doctor en medicina, miembro de la Academia europea de neurología (EAN). Antonio Toscano, doctor en medicina.

Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE

Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

80	<p>Clinical Evaluation</p>  <p>Would you start treatment?</p> <p>YES NO</p>	<p>En este caso, con esta evolución clínica, decidimos iniciar el tratamiento.</p>			
81	<p>Functional Assessments</p> <table border="0"> <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>Y cuando tenía 7 años y 5 meses, estos fueron los resultados. Observando los resultados 6 meses después, la prueba de marcha de 6 minutos estaba dentro de los límites normales. Se mejoró el tiempo de la prueba de Gower temporizada y la CK era normal.</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 			
82		<p>Esta es la niña ahora, tiene 11 años. Parece que la terapia ha funcionado muy bien.</p>			
83	<p>Observations</p> <p style="text-align: center;">In this case, an earlier diagnosis led to a timely treatment!</p>	<p>Y lo que este caso nos enseña es que, cuando tenemos la oportunidad de tener un diagnóstico precoz, podemos empezar el tratamiento a tiempo. Y esto es esencial para todos nosotros. Ya con esto termino. Me gustaría recordarles que todavía hay preguntas abiertas sobre cuál es la consideración de declive en estos pacientes, porque sabemos que, como Benedikt mencionaba, hay un declive de los rendimientos ya sea</p>			

Priya S. Kishnani, doctora en medicina, MBBS (licenciada en medicina y cirugía). Benedikt Schoser, catedrático y doctor en medicina, miembro de la Academia europea de neurología (EAN). Antonio Toscano, doctor en medicina.

Analizar terapias de nueva generación para mitigar la progresión de la ENFERMEDAD DE POMPE

Necesidades no cubiertas en personas con EP. Analizar terapias de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) de nueva generación para tratar las necesidades no cubiertas de la enfermedad de Pompe. Adaptar la terapia a la progresión de la enfermedad

		desde el punto de vista motor o respiratorio y deberíamos definirlo mejor. Y además, ahora tenemos la oportunidad de utilizar distintos enfoques desde el punto de vista terapéutico y de empezar con un planteamiento diferente con respecto a lo que venimos haciendo hasta ahora. Y esto es todo. Muchas gracias a todos por su atención.
--	--	--