

Ottimizzazione degli outcome nella malattia di Pompe a esordio tardivo:

Integrazione nella pratica di nuove terapie, di indicatori per il monitoraggio della malattia che considerano la persona nel suo complesso e di processi decisionali condivisi

<p>1.</p>		<p>Buongiorno a tutti e grazie per essere qui di prima mattina a questo simposio allo scopo di approfondire le nostre conoscenze sulla malattia di Pompe a esordio tardivo.</p>
<p>2.</p>		<p>Ho il privilegio di avere con noi il dottor Mark Roberts. È uno specialista in medicina neuromuscolare e dirige un reparto nel Regno Unito. Inoltre abbiamo con noi il dottor Benedikt Schoser, anch'egli specialista in medicina neuromuscolare, che lavora a Monaco. Come potete vedere, si tratta di un gruppo molto internazionale.</p>
<p>3.</p>		<p>Possiamo quindi iniziare.</p>
<p>4.</p>		<p>Penso che il primo passaggio sia la nostra conoscenza dell'epidemiologia. I libri di testo affermano chiaramente che la frequenza è di circa 1 caso su 40.000. Lo screening neonatale ci ha chiaramente mostrato che la frequenza è quasi doppia, circa 1 su 18.000 - 1 su 20.000, sia da studi a Taiwan che negli Stati Uniti.</p>
<p>5.</p>		<p>In termini di varianti, nel 2006 eravamo a conoscenza di circa 120 varianti patogene. Oggi sappiamo che sono molte di più. Sappiamo anche che la mutazione leaky del sito di splicing IVS è davvero molto comune nella malattia di Pompe a esordio tardivo (Late-Onset Pompe Disease, LOPD), soprattutto nei pazienti caucasici. Se oggi si cerca nell'archivio ClinVar, troviamo quasi 2.500 varianti. Ma anche cercando in ClinVar, ci sono circa 900 o 850 varianti di significato incerto, il che rappresenta chiaramente una sfida in sé.</p>

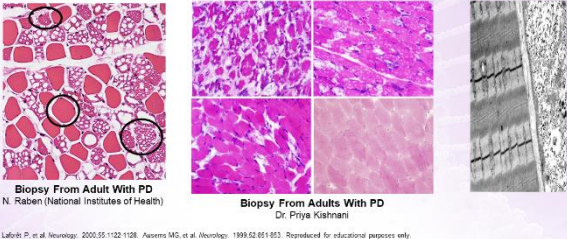

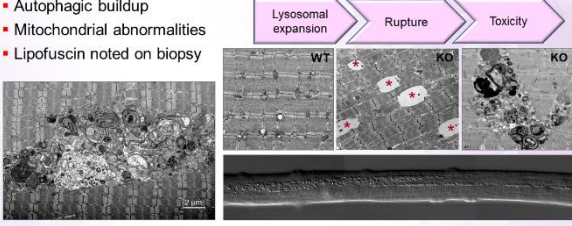
Ottimizzazione degli outcome nella malattia di Pompe a esordio tardivo:

Integrazione nella pratica di nuove terapie, di indicatori per il monitoraggio della malattia che considerano la persona nel suo complesso e di processi decisionali condivisi

<p>6.</p>	<h3>Our Understanding Today—CRIM Status and Pathogenic Variants</h3> <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) <ul style="list-style-type: none"> Caution, as some missense variants can result in CRIM-negative status Most CRIM-positive: Have 1 or 2 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><small>CRIM: cross-reactive immunologic material Kohlschütter A, et al. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2012;155C:1-7. Pirazzoli P, et al. Ann Transl Med. 2019;7:278. Labrosse P, et al. Mol Genet Metab. 2010;99:379-383.</small></p>	<p>Parliamo ora dello stato CRIM (Cross-Reactive Immunologic Material), una vecchia conoscenza che abbiamo studiato con il western blot. Oggi possiamo determinare lo stato CRIM con l'analisi delle mutazioni. Consultando le banche dati, appare molto chiaro che di solito i pazienti che sono CRIM-negativi o quelli che non hanno assolutamente alcun enzima residuo presentano una combinazione di mutazioni non senso, frameshift, delezioni di più esoni. Ma attenzione, potrebbero essercene alcuni con varianti missenso, per cui è molto importante consultarsi con il team molecolare ed esaminare le banche dati per assegnare lo stato CRIM. Oggi siamo in grado di prevedere circa oltre il 90% dei pazienti sulla base delle varianti patogene note. Ma ecco di nuovo un aspetto critico. Si presenta spesso una situazione VUS.</p>
<p>7.</p>	<h3>IVS-1 Variant: Are There Modifiers? More Understanding in Single Gene Disorders</h3> <ul style="list-style-type: none"> c.510C>T variant identified as a genetic modifier of disease onset in patients with the c.-32-13T>G variant c.32-13T>G (IVS-1) variant results in improper splicing of exon 2 (initiation codon for GAA) Presence of the c.510C>T polymorphism → results in further reduced enzyme activity than typical splicing caused by IVS-1 GAA activity in fibroblasts was lower in patients with c.510C>T and IVS-1 variant <p><small>Kohlschütter PS, et al. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2012;155C:1-7. Pirazzoli P, et al. Ann Transl Med. 2019;7:278. Labrosse P, et al. Mol Genet Metab. 2010;99:379-383.</small></p>	<p>Torniamo alla variante IVS. Perché l'esordio può avvenire in qualsiasi momento dal primo anno di vita fino alla sesta decade? Esistono anche dei modificatori del gene e ne conosciamo uno, che è la variante c.510C>T, ora identificata come modificatore. Quando viene osservata insieme alla variante del sito di splicing IVS, si ha un'ulteriore riduzione dell'attività enzimatica rispetto a quella dovuta allo splicing tipico, che sarebbe causato dall'IVS-1. Pertanto, i pazienti con malattia di Pompe a esordio precoce o tardivo potrebbero essere portatori della c.510C>T. Tuttavia, nella coorte di screening neonatale degli Stati Uniti ne abbiamo individuato solo uno, e comunque stiamo parlando di pazienti con esordio precoce. Quindi c'è ancora molto da imparare.</p>
<p>8.</p>	<h3>New Directions: Is the Phenotype Explained by GAA?</h3> <h4>Understanding the Clinical Impact of Coexisting Genetic Diagnoses</h4> <p>GSD II and Two: A Case Series of PD With Coexisting Genetic Diagnoses</p> <p>Case 1: LOPD + AD SHANK2-related autism spectrum disorder + autosomal dominant KCNQ4-related hearing loss</p> <p>6-year-old boy who initially presented with recurrent SVT, diagnosed with LOPD at age 4 months on cardiotomy-pump pause. Macrocephaly and developmental delay led to genetic sequencing at age 6 years, which found a de novo SHANK2 pathogenic variant consistent with developmental delay and autism, and a paternally inherited KCNQ4 variant, which is related to progressive adult-onset sensorineural hearing loss.</p> <p>Case 2: LOPD + autosomal recessive GJB2-related non-syndromic hearing loss</p> <p>3-year-old girl born to nonconsanguineous parents with no family history of LOPD or hearing loss. Diagnosed with LOPD by HGS (She is not currently receiving ERT). Failed newborn hearing screen and follow-up ABR. GJB2-related hearing loss identified on hearing loss panel. Has 1 cochlear implant and 1 hearing aid.</p> <p><small>ABR, auditory brainstem response; SSD, glycogen storage disease type II; LOPD, late-onset PD; SVT, supraventricular tachycardia; Coenzyme Q10, et al. 19th WORLD Symposium. Poster 21A.</small></p>	<p>La prossima domanda è: possiamo davvero spiegare completamente un fenotipo utilizzando le varianti GAA? Penso che tutti noi dobbiamo pensare fuori dagli schemi, quando si inizia a osservare un fenotipo clinico che non è completamente coerente o se si vede un'insorgenza molto precoce di perdita dell'udito sensoriale neurale, per esempio. E questi sono solo alcuni casi che abbiamo identificato ora nella nostra coorte alla Duke che sono stati etichettati come GSD II con due mutazioni, e talvolta sono GSD II con tre mutazioni. Quindi si possono osservare mutazioni SHANK2 quando si ha una persona con disturbo dello spettro autistico o con perdita dell'udito, e si possono avere varianti</p>

Ottimizzazione degli outcome nella malattia di Pompe a esordio tardivo:

Integrazione nella pratica di nuove terapie, di indicatori per il monitoraggio della malattia che considerano la persona nel suo complesso e di processi decisionali condivisi

		<p><i>GJB2</i>. E quindi c'è ancora molto da imparare sui disturbi monogenetici.</p>
<p>9.</p>	<p>Muscle Involvement Heterogeneity</p> <p>Normal muscle biopsy in 25%-30% of symptomatic adult patients</p>  <p>Biopsy From Adult With PD N. Raben (National Institutes of Health)</p> <p>Biopsy From Adults With PD Dr. Priya Kishnani</p> <p><small>Laferrière P, et al. Neurology. 2000;55:1122-1128. Asanuma MS, et al. Neurology. 1999;52:851-853. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Parliamo ora dell'eterogeneità del coinvolgimento muscolare. Anche in questo caso, l'attenzione è rivolta all'esordio tardivo. Se si esamina la letteratura, circa il 25-30% dei casi di adulti sintomatici può presentare una biopsia muscolare normale. Di nuovo bisogna pensare dove è stata effettuata la biopsia. Ma come si può osservare a sinistra, c'è molta eterogeneità all'interno delle singole fibre muscolari e poi si può avere un muscolo completamente normale, come mostrato in basso a destra. Se poi si osserva l'EM, questa variabilità di fibre si vede anche a livello dell'EM, completamente normali, circondate da fibre muscolari completamente compromesse.</p>
<p>10.</p>	<p>Pathophysiology After ERT</p> <ul style="list-style-type: none"> Extent of glycogen clearance depends on the condition of the muscle tissue prior to treatment  <p>Treated <6 months Treated <3 months Treated <1 month</p> <p><small>Tharberg BL, et al. Lab Invest. 2006;86:1209-1220. Frazer SH, et al. Ophthalmol J of Rare Dis. 2013;3:90. Images courtesy of Nina Raben, MD, PhD. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Penso che abbiamo imparato molto nel campo della terapia enzimatica: ciò che si inizia e dove si inizia determina dove si finisce. Come potete osservare, se qualcuno ha iniziato la terapia enzimatica a meno di 6 mesi di età, dopo la terapia c'è ancora un accumulo significativo di glicogeno in questa biopsia del muscolo quadricipite. Questo è il caso di una persona che ha iniziato la terapia a meno di 3 mesi di età, questo è ciò che accade con la malattia di Pompe infantile. Questi sono solo esempi. Si può quasi osservare una risposta dimorfica, con alcuni muscoli dall'aspetto perfettamente sano e alcune fibre muscolari chiaramente compromesse. E quando si inizia la terapia a meno di 1 mese di età, e ciò è l'obiettivo dello screening neonatale, si possono vedere fibre muscolari molto pulite dopo l'inizio della terapia enzimatica. Questa è una lezione che abbiamo appreso.</p>
<p>11.</p>	<p>Pathophysiology After ERT (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> Autophagic buildup Mitochondrial abnormalities Lipofuscin noted on biopsy  <p>After 2006</p> <p><small>KO knockout, WT wildtype Raben N, et al. Arch Neurol. 2007;64:48. Raben N, et al. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2012;160C:13-21. Tharberg BL, et al. Lab Invest. 2006;86:1209-1220. Fulciniti T, et al. Ann Neurol. 2008;63:702-709. Images courtesy of Nina Raben, MD, PhD. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Infine, grazie al brillante lavoro di Nina Raben, abbiamo appreso il ruolo dell'autofagia difettosa e dell'accumulo autofagico, che possiamo osservare anche nell'ambito dello screening neonatale con le biopsie muscolari, dei pazienti con LOPD che mostrano che la patologia inizia precocemente, sappiamo che ci sono anomalie e un coinvolgimento mitocondriale a valle.</p>



Ottimizzazione degli outcome nella malattia di Pompe a esordio tardivo:

Integrazione nella pratica di nuove terapie, di indicatori per il monitoraggio della malattia che considerano la persona nel suo complesso e di processi decisionali condivisi

<p>16.</p>		<p>Questo si riscontra nel sistema cardiovascolare in termini di aorta ascendente e altri vasi sanguigni, dove si può avere un'arteriopatia dilatativa. La potete osservare ora nelle vie aeree in termini di broncomalacia. E nel sistema urogenitale, in termini di incontinenza urinaria e dello sfintere anale. La potete osservare nel tratto gastrointestinale. Molti dei nostri pazienti parlano di disfagia orofaringea, ma anche di altri problemi gastrointestinali, come la frequenza di diarrea alternata a stipsi.</p>
<p>17.</p>		<p>Tornando al tema del riconoscimento precoce, questo è un paziente in cui la malattia è stata identificata clinicamente nell'infanzia, all'età di 10 mesi. È stata avviata la terapia enzimatica sostitutiva, o ERT, con una glucosidasi-alfa. Si può notare che, anche dopo essere stato in terapia, all'età di 3 anni e 4 mesi ha ancora le scapole alate. Presenta lordosi lombare. E un ritardo nel controllo del capo. E ora lo vediamo. Abbiamo aumentato la dose di terapia enzimatica a causa della persistenza di queste caratteristiche e si può osservare che continua a presentare un coinvolgimento muscolo-scheletrico. Quindi, ancora una volta, ricordiamo che la malattia di Pompe a esordio tardivo può presentarsi davvero precocemente. E questo non solo perché siamo influenzati dallo screening neonatale. Questo avviene anche in presenza di casi clinicamente identificati.</p>
<p>18.</p>		<p>Analizziamo ora cosa abbiamo appreso dallo screening neonatale. Questa è una bambina che abbiamo visitato quando aveva 6 mesi, ha un bell'aspetto, ha la testa sollevata ed è in grado di stare in posizione supina e prona. Ma ora confrontiamola con un bambino con uno sviluppo tipico a 6 mesi. Questo è il ruolo e l'importanza del fisioterapista e della conoscenza dello sviluppo normale per poter rilevare le differenze. Credo che nessuno tra i presenti possa dire che il bambino affetto da questa patologia sia come un bambino con uno sviluppo tipico.</p>

Ottimizzazione degli outcome nella malattia di Pompe a esordio tardivo:

Integrazione nella pratica di nuove terapie, di indicatori per il monitoraggio della malattia che considerano la persona nel suo complesso e di processi decisionali condivisi

<p>19.</p>	<p>PD Is a Disease Continuum: Similarities</p>  <p><small>Videos courtesy of Priya Kishnani, MD</small></p>	<p>Ora, il punto successivo è considerare la malattia di Pompe come un continuum. Sopra ci sono un bambino con IOPD e uno con LOPD. Possiamo notare che anche con la terapia enzimatica è ancora presente il segno di Gowers in questi pazienti con IOPD, il che ci dice che si tratta di un continuum della malattia. Quindi, ancora una volta, dobbiamo enfatizzare il ruolo di una valutazione accurata, qui si può osservare la debolezza dei flessori del collo in un paziente con IOPD. La potete osservare anche in un paziente con LOPD, nonostante sia in terapia enzimatica.</p>
<p>20.</p>	<p>PD Is a Disease Continuum: Differences Could Reflect Neurological Involvement in IOPD</p>  <p><small>Videos courtesy of Priya Kishnani, MD</small></p>	<p>Esaminiamo ora alcune differenze. Queste potrebbero davvero riflettere il livello o l'impatto del coinvolgimento neurologico nella IOPD? Vi chiedo di concentrarvi sul bambino con IOPD che ha un'andatura "a schiaffo" (abbassamento istantaneo della punta del piede), e come sapete, ciò indica che ci potrebbe essere una componente nervosa in questa malattia, molto diversa dalla tipica andatura lordotica che osserviamo in un paziente con malattia di Pompe a esordio tardivo. Vediamo ora un'altra differenza. Esaminiamo la dorsiflessione e la dorsiflessione volontaria. Vorrei sottolineare ancora una volta che in alcuni soggetti con IOPD c'è un coinvolgimento molto precoce del tibiale anteriore. Non sono in grado di dorsiflettere, anche quando si inizia la terapia precocemente, una differenza fondamentale rispetto a un soggetto con malattia di Pompe a esordio tardivo. Quindi, ancora una volta, un continuum, ma forse un maggiore coinvolgimento neurologico in alcuni casi di IOPD.</p>
<p>21.</p>	<p>Glc₄ as an Indicator of Disease Severity and Monitoring Biomarker</p>  <p>Baseline Glc₄ in Symptomatic Patients</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Negatively correlated with age at diagnosis ▪ Indicates a correlation with disease severity ▪ Normal in asymptomatic patients or when glycogen is intralysosomal <p><small>Young SP, et al. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2012;160C:66-68. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Passiamo ora ai biomarcatori. Abbiamo imparato molto presto che Glc₄ è un prodotto di degradazione del glicogeno. Ora viene utilizzato come marcatore farmacodinamico della gravità della malattia, oltre che per il monitoraggio della malattia e la risposta alla terapia, di cui vi parlerà il dottor Roberts. Quindi, maggiore è la concentrazione di Glc₄, maggiore è il carico di glicogeno. Bisogna anche ricordare che potrebbe essere normale in una persona asintomatica, e anche se il glicogeno è intralisosomiale, perché non c'è nulla che fuoriesca per poter vedere il Glc₄.</p>

Ottimizzazione degli outcome nella malattia di Pompe a esordio tardivo:

Integrazione nella pratica di nuove terapie, di indicatori per il monitoraggio della malattia che considerano la persona nel suo complesso e di processi decisionali condivisi

<p>22.</p>	<h3>ERT Dose Increase in Children with IOPD and LOPD</h3> <p>Retrospective Study</p> <ul style="list-style-type: none"> Onset <5 years of age (n = 11) Treated ≥ 12 months on standard dose of 20 mg/kg biweekly <ul style="list-style-type: none"> — Plateau or loss of motor function on standard dose Treated with higher doses up to 40 mg/kg weekly <ul style="list-style-type: none"> — Improvement in gross motor function in most patients Glc₄ significantly reduced (p < 0.05) at higher ERT dose <p>Example of Glc₄ Trends in Response to Dose Increase</p> <p><small>Khan AA, et al. Genet Med. 2020;22:696-907.</small></p>	<p>Come ho detto, è anche un marcatore farmacodinamico. Qui si può vedere l'impatto dell'aumento della dose della terapia enzimatica. Si può notare come il livello di Glc₄ in questo paziente diminuisce ed entra ora nel range di normalità. Quindi, è chiaro che ha una grande utilità. Ma quando lo si misura, è necessario considerare l'andamento legato all'età e le tendenze nel tempo, non solo un singolo momento.</p>
<p>23.</p>	<h3>Whole Body MRI Patterns in LOPD Over Time and After ERT</h3> <p>Initial Diagnosis</p> <p>Mild</p> <p>Severe</p> <p>Muscle Involvement</p> <ul style="list-style-type: none"> Thigh: vastus lateralis, medialis, intermediaries Shoulder girdle: subscapularis, trapezius Abdominal belt, lumbar extensors Pelvic girdle: gluteus minimus, maximus <ul style="list-style-type: none"> Muscle fatty infiltration increases on average by 0.9% per year <ul style="list-style-type: none"> — Hamstring and adductor muscles show the fastest degradation ERT slows down muscle fatty infiltration on average by 0.68% per year <p><small>Caffer R.V., et al. NeuroMuscul Disord. 2011;21:791-799. Caffer R.V., et al. J Inher Metab Dis. 2016;39:565-572.</small></p>	<p>Esaminiamo ora la risonanza magnetica a corpo intero. Questo è un lavoro bellissimo, che ci dice che c'è un coinvolgimento muscolare, diversi modi di fare la risonanza magnetica a corpo intero, ma chiaramente da uno studio su un paziente con Pompe non trattato, si può avere un aumento dell'infiltrazione grassa di circa lo 0,9% all'anno. Qual è l'effetto della terapia enzimatica? Può rallentare questo processo, in media, di circa lo 0,68% all'anno. Quindi, ancora una volta, è un altro indicatore di utilità che possiamo utilizzare.</p>
<p>24.</p>	<h3>Whole Body MRI Clinical Utility and Correlation With Functional Measures</h3> <p>PDFF (%) and GSGC Score: Increased PDFF correlates with higher GSGC score (worse function)</p> <p>Correlation between PDFF (%) and Muscle Strength (mMRC): High PDFF correlates with poor muscle function</p> <p><small>GSGC: Gait, Stairs, Gowers, Chair; mMRC: modified Medical Research Council; PDFF: proton-density fat fraction. Khan AA, et al. J Inher Metab Dis. 2020;43:549-557. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Ora facciamo un confronto con le misure funzionali. Si è osservato che il test dell'andatura, delle scale, della manovra di Gower, della sedia o GSGC (Gait, Stairs, Gowers, Chair), è correlato anche con la quantità di frazione grassa, misurata dalla frazione di grasso a densità protonica o PDFF (Proton Density Fat Fraction). Quindi, quanto più è alto il GSGC, tanto peggiore è la situazione e tanto maggiore è il grasso accumulato. Lo stesso vale anche per l'utilizzo del test muscolare manuale: più glicogeno viene individuato dalla risonanza magnetica, più alta è la PDFF.</p>
<p>25.</p>	<h3>Quantitative Muscle Ultrasound and Electrical Myography in LOPD: A Pilot Study of Reliability, Longitudinal Change and Correlation With Function</h3> <ul style="list-style-type: none"> Patients had received ERT for 4.2 ± 2 years on average Muscle thickness: <ul style="list-style-type: none"> — Deltoid, biceps brachii and forearm flexors has significant baseline values and demonstrated significant changes over the study period Subcutaneous fat: <ul style="list-style-type: none"> — No change at 12 or 24 months in any muscle sampled Muscle EI: <ul style="list-style-type: none"> — At baseline: high echointensity (>50) for all tested muscles: deltoid, biceps brachii, triceps brachii, forearm flexors, vastus lateralis, tibialis anterior — Stable in all muscles except vastus lateralis — The vastus lateralis EI was 77.1 at baseline, 84.5 at 12 months and 97.7 at 24 months — At 24 months was increased 27% from baseline <p><small>Hobson-Woods LD, et al. Mol Genet Metab Rep. 2021;25:10075. Image reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Passiamo ora a qualcosa che potrebbe essere utilizzato maggiormente al letto del paziente e più rapidamente, ovvero l'ecografia muscolare. Ecografia muscolare quantitativa. Il nostro gruppo aveva pubblicato in precedenza il ruolo dell'ecografia muscolare quantitativa nei pazienti con LOPD, adulti con LOPD. E abbiamo dimostrato il suo ruolo come marcatore della risposta alla terapia enzimatica.</p>

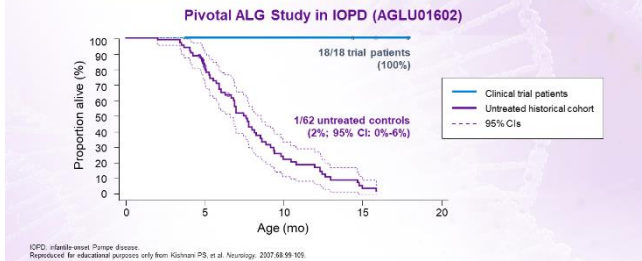
Ottimizzazione degli outcome nella malattia di Pompe a esordio tardivo:

Integrazione nella pratica di nuove terapie, di indicatori per il monitoraggio della malattia che considerano la persona nel suo complesso e di processi decisionali condivisi

26.	<p>Muscle Ultrasound in Patients With LOPD Identified by NBS</p> <ul style="list-style-type: none"> 20 infants with LOPD (5-20 months old) Muscle ultrasound used to measure echo intensity Most affected muscles: quadriceps and medial gastrocnemius <ul style="list-style-type: none"> Elevations also seen in thoracic paraspinal muscles Most frequently affected in upper extremity: biceps brachii Echo intensity scores correlated with increasing CK levels Utility of non-invasive imaging to assess and monitor <p><small>Jackson DG, et al. Mol Genet Metab Rep. 2023;36:100989. Image courtesy of Priya Kishnani, MD</small></p>	<p>Possiamo quindi applicare tutto questo nell'ambito dello screening neonatale? Ciò che ci ha sorpreso molto, ma non è stata una vera sorpresa, è che, a ben guardare, i muscoli colpiti rientrano nello stesso gruppo che osserviamo negli adulti con LOPD. E quindi questo è un momento iniziale in cui, dal punto di vista funzionale, questi bambini stanno andando molto bene. Inoltre, abbiamo riscontrato una correlazione con l'aumento dei livelli di CK. Credo quindi che sia importante pensare di utilizzare alcuni di questi marcatori di imaging non invasivi per monitorare e valutare i nostri pazienti.</p>
27.	<p>The New Era of LOPD Management</p> <ul style="list-style-type: none"> New emerging phenotype of patients with LOPD Increased surveillance allows for early intervention PT is critical to identifying the earliest signs of disease progression <ul style="list-style-type: none"> Kinematic analysis of posture and movement (in NBS setting) Assessment of motor status (function, strength) Comprehensive ongoing analyses (pulmonary, musculoskeletal, biomarkers, including urine hex4, clinical, patient-reported outcomes) allows for understanding disease burden Imaging: whole body MRI and muscle ultrasound are emerging assessment tools of disease severity and progression 	<p>Oggi vorrei davvero lasciarci con la consapevolezza che siamo in una nuova era di diagnosi e di gestione della malattia. C'è un nuovo fenotipo emergente, una maggiore sorveglianza. Non dico di medicalizzare eccessivamente, ma nemmeno di perdere di vista alcuni di questi bambini. Il fisioterapista è il vostro migliore amico. Un'analisi completa con un approccio di gruppo multidisciplinare, l'uso di diversi biomarcatori disponibili presso il vostro centro e anche il ruolo delle modalità di imaging sono tutti aspetti da considerare. Grazie.</p>
28.	<p>Evaluating the Utility of Next-generation LOPD-Modifying Therapy</p> <p>Mark Roberts, MD Professor of Neurology Manchester, UK</p>	<p>E con questo concludo e passo la parola al dottor Roberts. Grazie mille, Priya. Revisione molto completa della fisiopatologia. Ma il nostro entusiasmo per questa condizione è che è trattabile, cosa rara per i disturbi neuromuscolari e anche per quelli metabolici.</p>
29.	<p>Development of rhGAA (Alglucosidase Alfa)</p> <ul style="list-style-type: none"> 1968: partial correction of lysosomal enzyme defect when fibroblast cell lines from patients with Hurler and Hunter syndromes (2 different mucopolysaccharides disorders) were mixed together 1991: IV administration of rhGAA from bovine testes leads to uptake of enzyme in heart and skeletal muscle in mice <ul style="list-style-type: none"> M6PR-mediated ERT to correct the enzyme deficiency in the most affected tissues 1996: Established CHO cell line to produce high levels of rhGAA 2001: first clinical trial of CHO-derived rhGAA to treat LOPD <p><small>CHO: Chinese hamster ovary; ERT: enzyme replacement therapy; IV: intravenous; M6PR: mannose 6-phosphate receptor; rhGAA: recombinant human acid alpha-glucosidase; Pridmore JC, et al. Science. 1961;132:570-572; van der Pijp AJ, et al. J Clin Invest. 1991;87:533-538; Van Pelt JL, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996;93:1676; Analfilino A, et al. Genet Med. 2003;3:132-138</small></p>	<p>Vi fornirò quindi una breve panoramica storica di come siamo arrivati al punto in cui ci troviamo e di come siamo arrivati all'emozione della ERT di seconda generazione. Naturalmente, alla fine degli anni '60 è stato svolto un lavoro cruciale che ha dimostrato la possibilità di una correzione incrociata dei difetti enzimatici, esaminando le colture di pazienti affetti da disturbi della MPS, dalla sindrome di Hunter e Hurler, e dimostrando che, almeno in parte, utilizzando il terreno di coltura delle colture in questione, si potevano effettivamente correggere parzialmente i difetti enzimatici. Si trattava quindi di un'idea straordinaria, secondo la quale, con un</p>

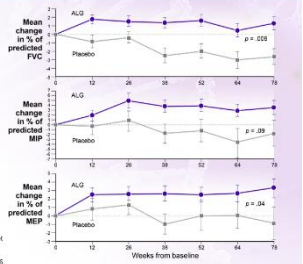
Ottimizzazione degli outcome nella malattia di Pompe a esordio tardivo:

Integrazione nella pratica di nuove terapie, di indicatori per il monitoraggio della malattia che considerano la persona nel suo complesso e di processi decisionali condivisi

		<p>trattamento sierologico, si poteva effettivamente migliorare la funzione cellulare. Ed è stato il principio, ovviamente, che ha portato allo sviluppo della ERT. Naturalmente, sono stati Ans van der Ploeg e Arnold Reuser i primi a dimostrare che il trattamento ricombinante endovenoso con GAA poteva effettivamente migliorare parzialmente la carenza enzimatica nei tessuti, utilizzando un modello molto interessante di testicolo bovino. Sono stati anche i primi a dimostrare che ciò dipendeva in modo determinante dai recettori del mannosio-6-fosfato espressi negli organi bersaglio. E come ha dimostrato Priya, noi siamo interessati al muscolo scheletrico, al cuore e potenzialmente, in futuro, anche al cervello, anche se, ovviamente, ci sono problemi di attraversamento della barriera emato-encefalica da parte dell'ERT. Ma i testicoli dei bovini non sono qualcosa che si può adattare alla popolazione umana. Gli sviluppi della linea cellulare dell'ovaio di criceto cinese sono stati cruciali, e la Duke vi ha partecipato attivamente per capire che si trattava di un trattamento praticabile per i pazienti affetti da questa patologia progressiva e degenerativa, con il primo studio clinico sui neonati, già nel 2001.</p>
30.	<p>IOPD Responds to ERT With CHO-Derived rhGAA Alglucosidase Alfa (ALG): Overall Survival at Age 18 Months</p>  <p>Pivotal ALG Study in IOPD (AGLU01602)</p> <p>18/18 trial patients (100%)</p> <p>1/62 untreated controls (2%; 95% CI: 0%-6%)</p> <p>— Clinical trial patients — Untreated historical cohort - - - 95% CIs</p> <p><small>IOPD: infantile-onset Pompe disease. Reproduced for educational purposes only from Kishnani PS, et al. Neurology. 2007;68:99-105.</small></p>	<p>Naturalmente, come hanno sottolineato Ed Wraith e altri a Manchester, non si potrebbe mai fare uno studio randomizzato e controllato con placebo in una condizione terribilmente progressiva come la IOPD. Ma lo studio cardine a cui Priya e altri hanno partecipato, e che includeva i pazienti studiati a Manchester, ha dimostrato che solo uno dei 62 controlli storici era vivo a 18 mesi rispetto a tutti i 18 pazienti con IOPD trattati molto precocemente nel corso della malattia. E sono state queste osservazioni e ovviamente quelle su pazienti adulti e giovani che hanno portato all'autorizzazione del trattamento, che è ora disponibile da molti anni e di fatto è lo standard di cura dal 2006.</p> <p>NOTE:</p> <ul style="list-style-type: none">• Questa è una curva di Kaplan-Meier che illustra la sopravvivenza a 18 mesi di età nello studio 1602.• Sull'asse delle ascisse è riportata l'età del paziente in mesi; sull'asse delle ordinate la percentuale di pazienti vivi.

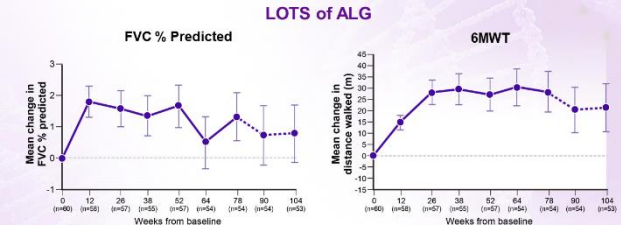
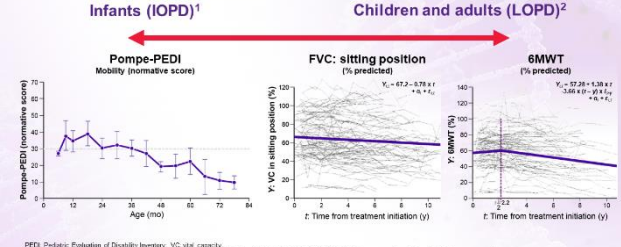
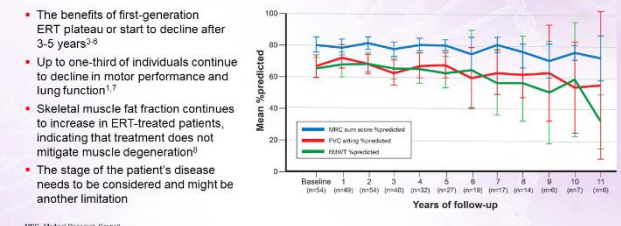
Ottimizzazione degli outcome nella malattia di Pompe a esordio tardivo:

Integrazione nella pratica di nuove terapie, di indicatori per il monitoraggio della malattia che considerano la persona nel suo complesso e di processi decisionali condivisi

		<ul style="list-style-type: none"> • La linea blu rappresenta i 18 pazienti dello studio 1602 e la linea viola rappresenta la coorte storica non trattata di confronto. • Tutti i 18 pazienti in trattamento erano vivi a 18 mesi di età rispetto a 1 dei 62 pazienti della coorte storica non trattata di confronto e ciò indica un significativo prolungamento della sopravvivenza a 18 mesi di età.
31.	<p>LOPD Responses to ALG</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ LOTS study phase 3 <ul style="list-style-type: none"> — Randomized, double-blind, placebo-controlled trial (n=90) — Co-primary endpoint <ul style="list-style-type: none"> • 6MWT and % predicted FVC — Secondary endpoints <ul style="list-style-type: none"> • QMT, % predicted MIP and MEP — PAP = 78 weeks ▪ Improvement/stabilization in 6MWT and FVC as well other PFT (MIP/MEP)  <p><small>6MWT: 5-minute walk test; FVC: forced vital capacity; LOPD: late-onset Pompe disease; LOTS: Late-Onset Treatment Study; MEP: maximal expiratory pressure; MIP: maximal inspiratory pressure; PAP: primary analysis period; PFT: pulmonary function test; QMT: quantitative muscle testing. Reproduced for educational purposes only from van der Pijp AT, et al. N Engl J Med. 2016;362:1350-1436.</small></p> 	<p>L'FDA naturalmente ha raccomandato di condurre uno studio controllato con placebo su adulti e bambini affetti da LOPD, anche a causa della profonda eterogeneità della patologia. E questo era lo studio sul trattamento nel caso di esordio tardivo che ricorderete. Si tratta di uno studio randomizzato, in doppio cieco, contro placebo. Sono stati seguiti 100 pazienti per un anno, e c'è stato un utile co-endpoint primario che ha riguardato sia le capacità motorie, il test del cammino di 6 minuti o 6MWT (che ovviamente non valuta solo la funzionalità motoria, ma anche la tolleranza all'esercizio), sia una misurazione respiratoria, la capacità vitale forzata o FVC. È emerso chiaramente un miglioramento duraturo in questi pazienti, dopo un miglioramento iniziale nei primi 6 mesi, mantenuto nel periodo di analisi primaria di 78 settimane. Quindi questo approccio che utilizza le misurazioni sembra molto incoraggiante. E naturalmente, come concorderanno persone come Ken Berger, la valutazione della FVC non è sempre facile. Pertanto va supportata con altre misurazioni. Certamente la pressione inspiratoria ed espiratoria massimale, utile per esaminare anche la funzionalità diaframmatica e intercostale, ha supportato i dati sulla FVC e sembra molto incoraggiante.</p> <p>NOTE: I test di funzionalità polmonare sono stati utilizzati per monitorare clinicamente la risposta dei pazienti all'ERT. Nello studio LOTS, i parametri FVC, MIP e MEP sono stati utilizzati per monitorare la risposta al trattamento. Tutti e 3 i test di funzionalità polmonare (PFT) hanno mostrato una risposta. Nel gruppo trattato, la FVC è migliorata del 2,4%, la MIP del 9,2% e la MEP del 9,7%. Si noti che questi miglioramenti non sono stati confrontati con il placebo, ma con i valori al basale. Dopo i miglioramenti iniziali, sembra</p>

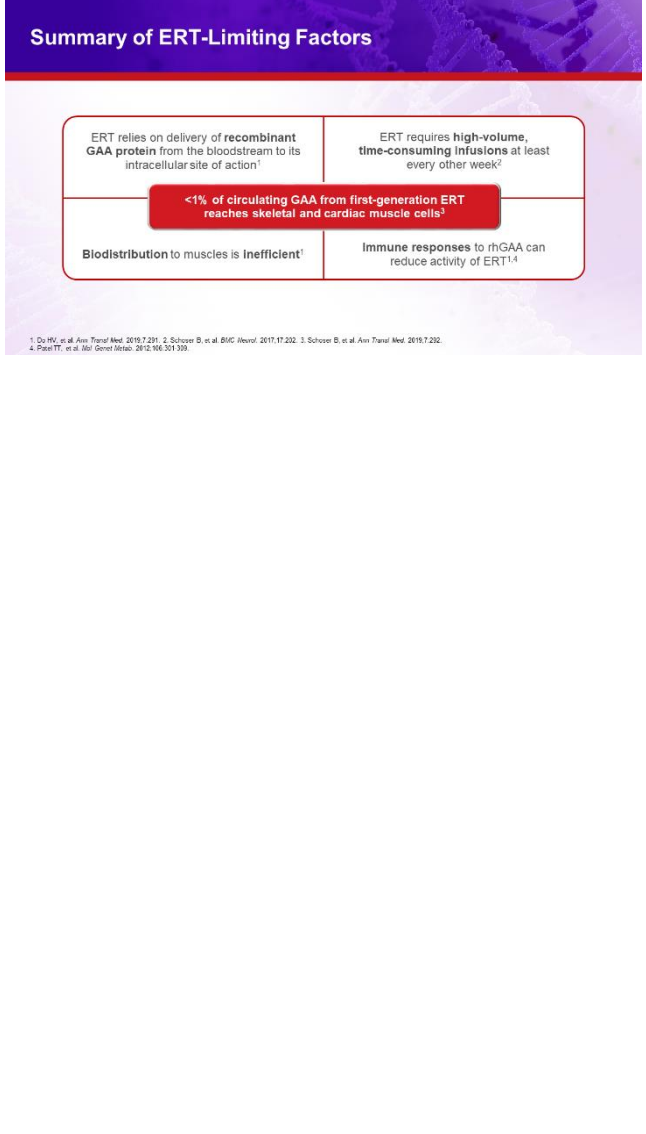
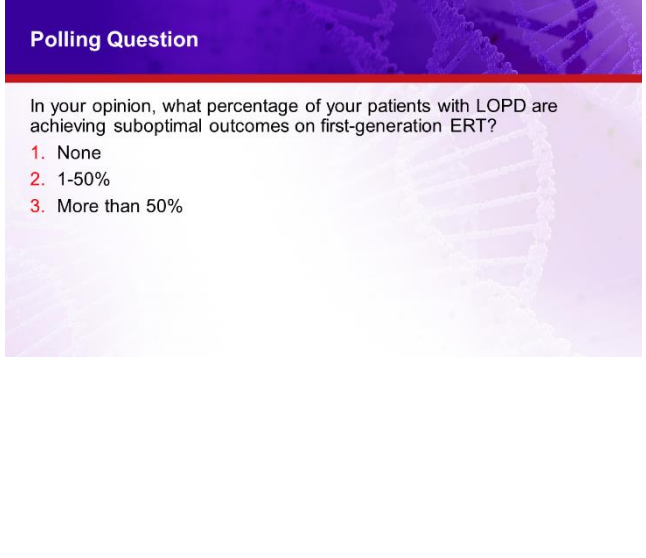
Ottimizzazione degli outcome nella malattia di Pompe a esordio tardivo:

Integrazione nella pratica di nuove terapie, di indicatori per il monitoraggio della malattia che considerano la persona nel suo complesso e di processi decisionali condivisi

		<p>che i parametri FVC, MIP e MEP si siano stabilizzati.</p>
32.	<p>Efficacy of ALG in LOPD: Open-Label Extension</p>  <p>Reproduced for educational purposes only from van der Pijp AT, et al. <i>Mol Genet Metab</i>. 2012;107:456-461.</p>	<p>Ma naturalmente la domanda ora è: questa risposta precoce nei primi 6 mesi sarà mantenuta? Come potete immaginare allo studio LOTS è seguito uno studio di estensione fino a 104 settimane. Ovviamente in quei primi tempi c'era un profondo ottimismo sul fatto che questi benefici si sarebbero mantenuti nei pazienti, sia per quanto riguarda la funzionalità respiratoria a sinistra che quella motoria a destra.</p>
33.	<p>ALG Has Changed the Natural History of Pompe Disease but Unmet Clinical Needs Remain</p>  <p>PEDI Pediatric Evaluation of Disability Inventory; VC vital capacity. 1. Chae YH, et al. <i>J Pediatr</i>. 2015;165:985-991. 2. Semplonci C, et al. <i>J Inher Metab Dis</i>. 2020;43:1219-1231. Figures reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Ora, tutti siamo consapevoli che l'ERT non è un trattamento definitivo, ma cerca di migliorare il decorso naturale della malattia, se volete, per spingere la curva significativamente verso sinistra. Ma fin dall'inizio è apparso subito evidente che c'erano esigenze non soddisfatte. Così, ad esempio, alcuni dei pazienti a esordio infantile hanno continuato a presentare un deterioramento motorio. E negli studi che hanno esaminato i dati relativi a 10 anni sia in bambini e adulti con LOPD, dopo i miglioramenti iniziali in termini di stabilizzazione della FVC e dei test di deambulazione, purtroppo si è osservato un progressivo peggioramento, e questo ovviamente rispecchia la nostra pratica clinica e i nostri pensieri sul paziente.</p>
34.	<p>Continued Disease Progression Under ERT Remains a Significant Unmet Medical Need in Pompe Disease^{1,2}</p> <ul style="list-style-type: none"> • The benefits of first-generation ERT plateau or start to decline after 3-5 years³⁻⁵ • 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 stage of the patient's disease needs to be considered and might be another limitation  <p>MRC: Medical Research Council. 1. Schoser B, et al. <i>BMJ Neurol</i>. 2017;17:202. 2. Gutschmidt K, et al. <i>J Neurol</i>. 2021;268:2482-2492. 3. Feyrer C, et al. <i>J Inher Metab Dis</i>. 2012;35:331-343. 4. Stappan RM, et al. <i>Mol Genet Metab</i>. 2016;117:415-418. 5. Kucenas E, et al. <i>Respirology</i>. 2017;22:2362-2373. 6. Schoser B, et al. <i>J Neurol</i>. 2017;264:521-530. 7. van der Meulen JC, et al. <i>J Inher Metab Dis</i>. 2016;41:1205-1214. 8. Balogh-Petrofi C, et al. <i>Cochrane Database Syst Rev</i>. 2021;11:CD4646. Figures reproduced for educational purposes only from Gutschmidt K, et al. <i>J Neurol</i>. 2021;268:2482-2492. Creative Commons License.</p>	<p>Quindi osserviamo sicuramente dei benefici per 1, 2 e anche 3 anni. Ma poi, in seguito, sembra esserci un peggioramento in molti soggetti. Vale anche la pena di sottolineare che fino a un terzo dei pazienti non mostra alcuna risposta iniziale. Quindi, ancora una volta, un'esigenza cruciale non soddisfatta. Abbiamo sentito parlare molto della complessità dell'istologia muscolare nella malattia di Pompe e del ruolo delle alterazioni adipose, ma anche, della fibrosi, che è uno scenario progressivo, degenerativo e probabilmente irreversibile. Quindi abbiamo certamente bisogno di trattamenti che possano penetrare nel muscolo meglio di quanto accade con i trattamenti esistenti, e questo è stato dimostrato in modo molto eloquente. Benedikt Schoser è stato fortemente coinvolto in questo studio STIG, che ha esaminato pazienti spagnoli, taiwanesi, italiani e tedeschi per 10 o più anni. Come potete osservare i numeri calano un po' verso la fine. Ma se si guarda alla funzionalità motoria e alla FVC, si può notare un cambiamento</p>

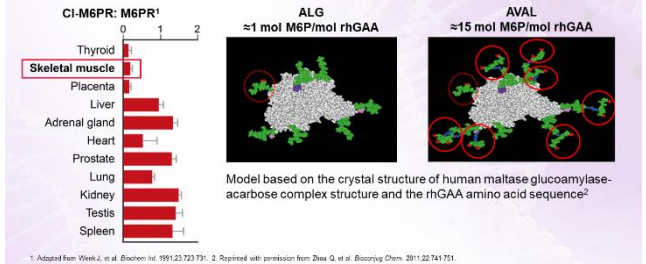
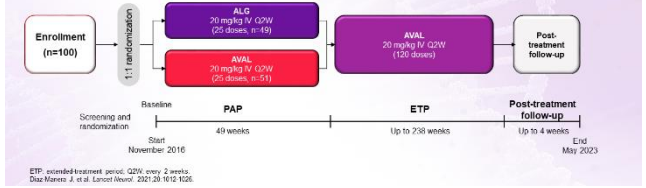
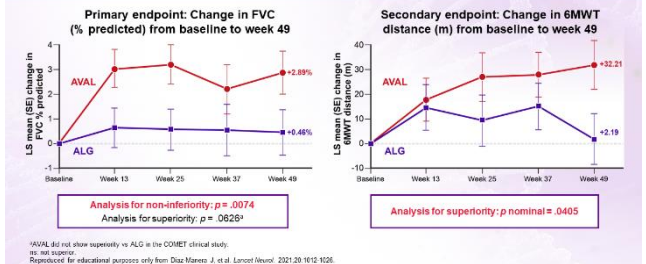
Ottimizzazione degli outcome nella malattia di Pompe a esordio tardivo:

Integrazione nella pratica di nuove terapie, di indicatori per il monitoraggio della malattia che considerano la persona nel suo complesso e di processi decisionali condivisi

		<p>progressivo inevitabile verso gli ultimi anni. Vale la pena sottolineare che molti dei nostri pazienti sono in trattamento con l'enzima in commercio da 10 o più anni.</p>
35.		<p>Cosa può limitare i benefici dell'ERT di prima generazione, che è stato ovviamente una svolta nella medicina metabolica? Ovviamente, c'è bisogno di un trattamento enzimatico con una proteina ricombinante e si deve cercare di introdurla attraverso il flusso sanguigno nella cellula, e non solo nella cellula, ma anche nel lisosoma. Si tratta quindi di una sfida. È necessario somministrare un volume molto elevato di enzima; come saprete, nella malattia di Pompe si somministra una quantità 10 volte superiore a quella che si somministrerebbe, ad esempio, per la malattia di Fabry. Si tratta di un'infusione bisettimanale e quindi di un trattamento piuttosto invasivo per i pazienti, anche se chiaramente con qualche beneficio. La biodistribuzione nei muscoli è molto inefficiente e, in parte, riflette il coinvolgimento frammentario delle fibre muscolari. Tutti abbiamo visto pazienti con biopsie normali e successivamente biopsie molto fibrotiche e cambiamenti complessi in un singolo ventre muscolare. Tuttavia, la cosa fondamentale è che questa proteina ricombinante viene vista come estranea, soprattutto nei neonati con un livello enzimatico molto basso. Quindi l'attacco immunitario contro l'enzima può certamente causare un peggioramento del beneficio. Mettere insieme tutti questi aspetti è piuttosto umiliante. Bisogna notare che meno dell'1% dell'enzima entra effettivamente nelle cellule muscolari e poi nei lisosomi.</p>
36.		<p>Quindi vorrei rivolgervi una domanda: Quando pensate ai vostri pazienti con LOPD, ritenete che stanno ottenendo una buona risposta all'attuale generazione di ERT o pensate che stiano iniziando a peggiorare? Quindi, coloro che ritengono che i loro pazienti siano molto stabili possono alzare le mani. Sì, non una sola mano, in realtà. E ora alzino la mano coloro che ritengono che i loro pazienti stiano peggiorando, ma che magari hanno mantenuto il 50% della risposta iniziale. Sì, abbiamo forse 5 o 6 mani in questo caso. Questo sottolinea che il trattamento di prima generazione può essere ancora utile per molti pazienti. Ma che dire di coloro che ritengono che i pazienti siano peggiorati di oltre il 50% rispetto al</p>

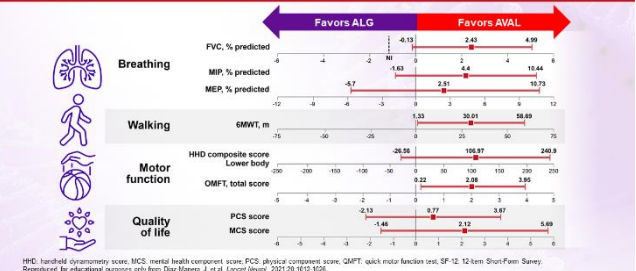
Ottimizzazione degli outcome nella malattia di Pompe a esordio tardivo:

Integrazione nella pratica di nuove terapie, di indicatori per il monitoraggio della malattia che considerano la persona nel suo complesso e di processi decisionali condivisi

		<p>miglioramento iniziale con il trattamento di prima generazione? Sì, e di certo ci sono molte più mani che si alzano indicando l'importanza dei trattamenti di seconda generazione.</p>																																				
<p>37.</p>	<p>Avalglucosidase Alfa (AVAL): Mechanism to Improve Muscle Targeting Through Greater Affinity for M6PRs</p>  <p>CI-M6PR: M6PR⁺</p> <p>Thyroid Skeletal muscle Placenta Liver Adrenal gland Heart Prostate Lung Kidney Testis Spleen</p> <p>ALG ≈ 1 mol M6P/mol rhGAA</p> <p>AVAL ≈ 15 mol M6P/mol rhGAA</p> <p>Model based on the crystal structure of human maltase glucoamylase-acarbose complex structure and the rhGAA amino acid sequence²</p> <p><small>1. Adapted from Wenk J, et al. Biochem Int. 1991;23:723-731. 2. Reprinted with permission from Zhou Q, et al. Bioorg J Chem. 2011;22:741751.</small></p>	<p>Un possibile approccio, parlando del recettore del mannosio-6-fosfato, consiste nell'aumentare in modo significativo il numero di siti di legame per questa importante molecola. Ciò è particolarmente importante se si considera che il livello dei recettori del mannosio-6-fosfato nel muscolo scheletrico è intrinsecamente basso rispetto ad altri tessuti, come ad esempio il fegato e il rene. Si tratta dell'avalglucosidasi alfa o AVAL e mostra un aumento significativo dei siti di legame in questo nuovo enzima.</p>																																				
<p>38.</p>	<p>COMET Trial Design: AVAL vs ALG</p> <ul style="list-style-type: none"> Phase 3 multicenter, multinational, randomized, double-blind trial Patients: Treatment-naive LOPD, aged ≥ 3 years, study participation up to 5.5 years  <p>Enrollment (n=100) → 1:1 randomization → ALG 20 mg/kg IV Q2W (25 doses, n=49) / AVAL 20 mg/kg IV Q2W (25 doses, n=51) → PAP (49 weeks) → ETP (Up to 238 weeks) → Post-treatment follow-up (Up to 4 weeks, End May 2023)</p> <p><small>ETP: extended treatment period; Q2W: every 2 weeks; Diaz-Mares J, et al. Lancet Neurol. 2021;20:1012-1026.</small></p>	<p>Questa molecola è stata testata formalmente nello studio COMET, uno studio di fase 3, randomizzato e in doppio cieco. Da notare che tutti i pazienti all'inizio erano naive al trattamento e sono stati randomizzati al primo enzima prodotto dalla stessa azienda e al nuovo enzima in un rapporto 1:1. I pazienti sono stati seguiti per poco meno di un anno e poi, ovviamente, a tutti i pazienti è stato offerto il nuovo enzima in un periodo di estensione del trattamento, fino a 283 settimane.</p>																																				
<p>39.</p>	<p>COMET: Patients on AVAL Showed Clinically Important Differences in % Predicted FVC (ns) and 6MWT vs ALG</p>  <p>Primary endpoint: Change in FVC (% predicted) from baseline to week 49</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Baseline</th> <th>Week 13</th> <th>Week 25</th> <th>Week 37</th> <th>Week 49</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AVAL</td> <td>0</td> <td>~2.5</td> <td>~3.0</td> <td>~2.5</td> <td>~2.89%</td> </tr> <tr> <td>ALG</td> <td>0</td> <td>~0.5</td> <td>~0.5</td> <td>~0.5</td> <td>~-0.48%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Analysis for non-inferiority: $p = .0074$ Analysis for superiority: $p = .0826^*$</p> <p>Secondary endpoint: Change in 6MWT distance (m) from baseline to week 49</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>Baseline</th> <th>Week 13</th> <th>Week 25</th> <th>Week 37</th> <th>Week 49</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AVAL</td> <td>0</td> <td>~15</td> <td>~25</td> <td>~28</td> <td>+32.21</td> </tr> <tr> <td>ALG</td> <td>0</td> <td>~10</td> <td>~10</td> <td>~15</td> <td>+2.19</td> </tr> </tbody> </table> <p>Analysis for superiority: p nominal = .0405</p> <p><small>*AVAL did not show superiority vs ALG in the COMET clinical study; ns: not superior. Reprinted for educational purposes only from Diaz-Mares J, et al. Lancet Neurol. 2021;20:1012-1026.</small></p>	Group	Baseline	Week 13	Week 25	Week 37	Week 49	AVAL	0	~2.5	~3.0	~2.5	~2.89%	ALG	0	~0.5	~0.5	~0.5	~-0.48%	Group	Baseline	Week 13	Week 25	Week 37	Week 49	AVAL	0	~15	~25	~28	+32.21	ALG	0	~10	~10	~15	+2.19	<p>Ora, naturalmente, le misurazioni sono sempre complicate negli studi clinici e la malattia di Pompe è indubbiamente un disturbo eterogeneo. Quindi, alla domanda se il nuovo enzima fosse effettivamente superiore, possiamo dire che certamente non era inferiore al trattamento esistente, ma ha mancato di poco la superiorità quando si guarda all'esito primario, che in questo particolare studio ovviamente era la FVC. Tuttavia, se si considera il test di cammino di 6 minuti (6MWT), è emerso un chiaro beneficio statistico del nuovo enzima per quanto riguarda la conservazione e il miglioramento della funzionalità motoria.</p> <p>NOTE: La variazione dal basale della percentuale di FVC prevista in posizione eretta ha mostrato un miglioramento clinicamente significativo con AVAL, raggiungendo l'obiettivo statistico primario di non inferiorità a un margine di 1,1 e un valore p di 0,007 e un IC inferiore prossimo allo zero. Il successivo test di superiorità statistica ha evidenziato un valore p di 0,06. Ciò è dovuto al fatto che lo studio era sottopotenziato per poter rilevare il cambiamento, un problema noto con le malattie</p>
Group	Baseline	Week 13	Week 25	Week 37	Week 49																																	
AVAL	0	~2.5	~3.0	~2.5	~2.89%																																	
ALG	0	~0.5	~0.5	~0.5	~-0.48%																																	
Group	Baseline	Week 13	Week 25	Week 37	Week 49																																	
AVAL	0	~15	~25	~28	+32.21																																	
ALG	0	~10	~10	~15	+2.19																																	

Ottimizzazione degli outcome nella malattia di Pompe a esordio tardivo:

Integrazione nella pratica di nuove terapie, di indicatori per il monitoraggio della malattia che considerano la persona nel suo complesso e di processi decisionali condivisi

		<p>rare e le piccole dimensioni del campione e non dovuto all'assenza di differenze di trattamento. Anche l'endpoint secondario chiave, ossia la variazione rispetto al basale della distanza percorsa durante il test 6MWT, ha mostrato un notevole miglioramento con AVAL e, pur non rispettando la gerarchia di test predefinita, la differenza nell'effetto del trattamento tra AVAL e alglucosidasi alfa ha raggiunto un valore p nominale di 0,04.</p>																										
40.	<p>COMET: AVAL Showed Numerical Improvements vs ALG in Predefined Secondary Endpoints</p>  <table border="1"> <caption>COMET: AVAL Showed Numerical Improvements vs ALG in Predefined Secondary Endpoints</caption> <thead> <tr> <th>Endpoint</th> <th>Value (AVAL vs ALG)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Breathing</td> <td></td> </tr> <tr> <td>FVC, % predicted</td> <td>4.99</td> </tr> <tr> <td>MIP, % predicted</td> <td>10.44</td> </tr> <tr> <td>MEP, % predicted</td> <td>10.73</td> </tr> <tr> <td>Walking</td> <td></td> </tr> <tr> <td>6MWT, m</td> <td>58.89</td> </tr> <tr> <td>Motor function</td> <td></td> </tr> <tr> <td>HHD composite score Lower body</td> <td>240.9</td> </tr> <tr> <td>OMFT, total score</td> <td>3.85</td> </tr> <tr> <td>Quality of life</td> <td></td> </tr> <tr> <td>PCS score</td> <td>3.67</td> </tr> <tr> <td>MCS score</td> <td>5.69</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>HHD: handheld dynamometry score; MCS: mental health component score; PCS: physical component score; 6MWT: quick motor function test; SF-12: 12-item Short-Form Survey. Reproduced for educational purposes only from Diaz-Hernandez J, et al. Lancet Neurology. 2017;16(10):1026.</small></p>	Endpoint	Value (AVAL vs ALG)	Breathing		FVC, % predicted	4.99	MIP, % predicted	10.44	MEP, % predicted	10.73	Walking		6MWT, m	58.89	Motor function		HHD composite score Lower body	240.9	OMFT, total score	3.85	Quality of life		PCS score	3.67	MCS score	5.69	<p>Ma naturalmente, quando cerchiamo di esaminare i pazienti con la malattia di Pompe, che ci dicono sempre che la qualità della loro andatura potrebbe essere cambiata o che si sentono meno affaticati, è necessario esaminare altre misurazioni che sostengono, migliorano e ci danno fiducia nei risultati delle misure di esito primario e secondario. Quindi, per quanto riguarda la respirazione, è ovviamente fondamentale e rassicurante che la MIP e la MEP risultino migliorate con l'enzima di seconda generazione, che ci sia stato un miglioramento della funzionalità motoria, non solo nei 6MWT, ma anche con la dinamometria manuale e i test "timed up-and-go". E, cosa fondamentale e più importante, utilizzando l'SF-36 e le misure più specifiche per la malattia di Pompe, i pazienti hanno percepito decisamente che la loro qualità di vita è migliorata.</p> <p>NOTE: L'effetto complessivamente più favorevole e clinicamente significativo è stato osservato anche in tutti gli altri endpoint secondari: funzionalità respiratoria, resistenza, funzionalità motoria e qualità di vita correlata alla salute. Dal punto di vista numerico, l'effetto del trattamento con AVAL è stato superiore al miglioramento osservato con l'alglucosidasi alfa. Come mostrato nelle diapositive di back-up, anche tutte le misure di esito terziarie ed esplorative della forza e della funzionalità motoria, nonché della qualità di vita, hanno favorito in modo coerente l'esito del trattamento con AVAL. L'insieme dei dati mostra chiaramente una tendenza positiva coerente tra più endpoint.</p>
Endpoint	Value (AVAL vs ALG)																											
Breathing																												
FVC, % predicted	4.99																											
MIP, % predicted	10.44																											
MEP, % predicted	10.73																											
Walking																												
6MWT, m	58.89																											
Motor function																												
HHD composite score Lower body	240.9																											
OMFT, total score	3.85																											
Quality of life																												
PCS score	3.67																											
MCS score	5.69																											

Ottimizzazione degli outcome nella malattia di Pompe a esordio tardivo:

Integrazione nella pratica di nuove terapie, di indicatori per il monitoraggio della malattia che considerano la persona nel suo complesso e di processi decisionali condivisi

<p>41.</p>	<p>COMET: Improvements in PROs (During PAP)</p> <p>Patients with improvement in Pompe Disease Symptom Scale at week 49</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Symptom</th> <th>AVAL (n=50)</th> <th>ALG (n=49)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Shortness of Breath</td> <td>26% (<0.05)</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>Overall Fatigue</td> <td>22% (<0.05)</td> <td>6%</td> </tr> <tr> <td>Upper Extremity Weakness</td> <td>12%</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>Pain</td> <td>22%</td> <td>8%</td> </tr> <tr> <td>Fatigue/Pain</td> <td>18% (<0.05)</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>Morning Headache</td> <td>22% (<0.05)</td> <td>2%</td> </tr> </tbody> </table> <p>PRO (patient-reported outcome). Reproduced for educational purposes only from Kishnani P, et al. 18th Annual WORLDSymposium. Abstract LB 37.</p>	Symptom	AVAL (n=50)	ALG (n=49)	Shortness of Breath	26% (<0.05)	4%	Overall Fatigue	22% (<0.05)	6%	Upper Extremity Weakness	12%	4%	Pain	22%	8%	Fatigue/Pain	18% (<0.05)	4%	Morning Headache	22% (<0.05)	2%	<p>E questi sono forse i dati più eclatanti di tutti. Questa è la scala dei sintomi della malattia di Pompe convalidata. In rosso si può notare il netto miglioramento dei pazienti che assumono l'enzima di seconda generazione rispetto al primo, con molti di questi pazienti che hanno ottenuto una differenza statistica molto pronunciata, sottolineando la necessità di essere dinamici nelle misurazioni utilizzate per valutare la risposta dei nostri pazienti e in futuro, naturalmente, se cambiare il trattamento del paziente.</p>																																																								
Symptom	AVAL (n=50)	ALG (n=49)																																																																													
Shortness of Breath	26% (<0.05)	4%																																																																													
Overall Fatigue	22% (<0.05)	6%																																																																													
Upper Extremity Weakness	12%	4%																																																																													
Pain	22%	8%																																																																													
Fatigue/Pain	18% (<0.05)	4%																																																																													
Morning Headache	22% (<0.05)	2%																																																																													
<p>42.</p>	<p>COMET: Safety of AVAL</p> <ul style="list-style-type: none"> Safety after 49 weeks <ul style="list-style-type: none"> Similar IgG antidrug antibody responses in both groups ALG: 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 Q2W in patients <30 kg 20 mg/kg Q2W in patients ≥30 kg <table border="1"> <thead> <tr> <th>AEs</th> <th>AVAL (n=51)</th> <th>ALG (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> <p>AE, adverse event; Ig, immunoglobulin; Diaz-Moreno J, et al. Lancet Neurol. 2021;20:1012-1020.</p>	AEs	AVAL (n=51)	ALG (n=49)	Treatment	45%	49%	Infusion	25%	33%	Serious	16%	25%	<p>La domanda che ci si pone è quindi se questo nuovo trattamento sia effettivamente sicuro. Il numero di reazioni associate all'infusione è stato più o meno lo stesso, ma per quanto riguarda le reazioni gravi si è registrata una leggera riduzione con AVAL, il che è incoraggiante. Questo ha portato, ovviamente, all'approvazione del trattamento per la LOPD per i pazienti di età superiore a 1 anno e di peso superiore a 40 kg.</p>																																																																	
AEs	AVAL (n=51)	ALG (n=49)																																																																													
Treatment	45%	49%																																																																													
Infusion	25%	33%																																																																													
Serious	16%	25%																																																																													
<p>43.</p>	<p>COMET Extension: AVAL Showed Maintained Benefits and Improvements in Switched Patients (FVC)</p> <p>Change in FVC % predicted from baseline to week 145</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Weeks</th> <th>BL</th> <th>13</th> <th>25</th> <th>37</th> <th>49</th> <th>61</th> <th>73</th> <th>97</th> <th>121</th> <th>145</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AVAL arm</td> <td>0</td> <td>3.5</td> <td>3.5</td> <td>2.5</td> <td>3.0</td> <td>2.5</td> <td>2.5</td> <td>2.5</td> <td>1.5</td> <td>1.5</td> </tr> <tr> <td>ALG (switch arm)</td> <td>0</td> <td>1.0</td> <td>1.0</td> <td>1.0</td> <td>1.0</td> <td>1.0</td> <td>1.0</td> <td>1.0</td> <td>1.0</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>AVAL (switch arm)</td> <td>0</td> <td>1.0</td> <td>1.0</td> <td>1.0</td> <td>1.0</td> <td>1.0</td> <td>1.0</td> <td>1.0</td> <td>1.0</td> <td>1.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Participants, n</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Weeks</th> <th>BL</th> <th>13</th> <th>25</th> <th>37</th> <th>49</th> <th>61</th> <th>73</th> <th>97</th> <th>121</th> <th>145</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Avalglucosidase alfa arm</td> <td>51</td> <td>51</td> <td>51</td> <td>51</td> <td>49</td> <td>46</td> <td>46</td> <td>44</td> <td>43</td> <td>44</td> </tr> <tr> <td>Switch arm</td> <td>47</td> <td>47</td> <td>45</td> <td>44</td> <td>43</td> <td>37</td> <td>38</td> <td>37*</td> <td>36</td> <td>33</td> </tr> </tbody> </table> <p>*1 participant's FVC % predicted value at week 37 was excluded due to a physiologically implausible change between weeks 73 and 97 and 97 and 121. LS, least squares. Reproduced for educational purposes only from Kishnani P, et al. 18th Annual WORLDSymposium. Abstract 202.</p>	Weeks	BL	13	25	37	49	61	73	97	121	145	AVAL arm	0	3.5	3.5	2.5	3.0	2.5	2.5	2.5	1.5	1.5	ALG (switch arm)	0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	AVAL (switch arm)	0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	Weeks	BL	13	25	37	49	61	73	97	121	145	Avalglucosidase alfa arm	51	51	51	51	49	46	46	44	43	44	Switch arm	47	47	45	44	43	37	38	37*	36	33	<p>Il beneficio è stato mantenuto? Si trattava di una domanda importante, dello studio LOTS e degli altri studi di estensione. Se si considerano i pazienti in rosso che erano già in trattamento con AVAL e i pazienti in viola che inizialmente erano in trattamento con l'enzima di prima generazione, ma a cui poi è stato offerto AVAL nella fase di estensione, credo che ci si convinca che il beneficio di AVAL persiste nei pazienti trattati inizialmente con AVAL, ma anche quelli passati dal primo enzima ad AVAL hanno un beneficio maggiore.</p>
Weeks	BL	13	25	37	49	61	73	97	121	145																																																																					
AVAL arm	0	3.5	3.5	2.5	3.0	2.5	2.5	2.5	1.5	1.5																																																																					
ALG (switch arm)	0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0																																																																					
AVAL (switch arm)	0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0																																																																					
Weeks	BL	13	25	37	49	61	73	97	121	145																																																																					
Avalglucosidase alfa arm	51	51	51	51	49	46	46	44	43	44																																																																					
Switch arm	47	47	45	44	43	37	38	37*	36	33																																																																					
<p>44.</p>	<p>COMET Extension: AVAL Showed Maintained Benefits and Improvements in Switched Patients (6MWT)</p> <p>Change in 6MWT predicted from baseline to week 145</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Weeks</th> <th>BL</th> <th>13</th> <th>25</th> <th>37</th> <th>49</th> <th>61</th> <th>73</th> <th>97</th> <th>121</th> <th>145</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AVAL arm</td> <td>0</td> <td>15</td> <td>25</td> <td>25</td> <td>25</td> <td>25</td> <td>25</td> <td>20</td> <td>25</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>ALG (switch arm)</td> <td>0</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>AVAL (switch arm)</td> <td>0</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> <td>10</td> </tr> </tbody> </table> <p>Participants, n</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Weeks</th> <th>BL</th> <th>13</th> <th>25</th> <th>37</th> <th>49</th> <th>61</th> <th>73</th> <th>97</th> <th>121</th> <th>145</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Avalglucosidase alfa arm</td> <td>51</td> <td>51</td> <td>49</td> <td>50</td> <td>48</td> <td>47</td> <td>47</td> <td>44</td> <td>44</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>Switch arm</td> <td>47</td> <td>47</td> <td>45</td> <td>45</td> <td>43</td> <td>43</td> <td>41</td> <td>41</td> <td>32</td> <td>35</td> </tr> </tbody> </table> <p>Reproduced for educational purposes only from Kishnani P, et al. 18th Annual WORLDSymposium. Abstract 202.</p>	Weeks	BL	13	25	37	49	61	73	97	121	145	AVAL arm	0	15	25	25	25	25	25	20	25	20	ALG (switch arm)	0	10	10	10	10	10	10	10	10	10	AVAL (switch arm)	0	10	10	10	10	10	10	10	10	10	Weeks	BL	13	25	37	49	61	73	97	121	145	Avalglucosidase alfa arm	51	51	49	50	48	47	47	44	44	45	Switch arm	47	47	45	45	43	43	41	41	32	35	<p>Questo si nota anche osservando il 6MWT, una risposta chiaramente mantenuta con AVAL, ma rassicurante in quei pazienti inizialmente trattati con l'enzima di prima generazione, indicati in blu, che a 1 anno sembravano quasi in procinto di peggiorare, poi si è verificata una stabilizzazione quando sono passati al nuovo prodotto.</p>
Weeks	BL	13	25	37	49	61	73	97	121	145																																																																					
AVAL arm	0	15	25	25	25	25	25	20	25	20																																																																					
ALG (switch arm)	0	10	10	10	10	10	10	10	10	10																																																																					
AVAL (switch arm)	0	10	10	10	10	10	10	10	10	10																																																																					
Weeks	BL	13	25	37	49	61	73	97	121	145																																																																					
Avalglucosidase alfa arm	51	51	49	50	48	47	47	44	44	45																																																																					
Switch arm	47	47	45	45	43	43	41	41	32	35																																																																					

Ottimizzazione degli outcome nella malattia di Pompe a esordio tardivo:

Integrazione nella pratica di nuove terapie, di indicatori per il monitoraggio della malattia che considerano la persona nel suo complesso e di processi decisionali condivisi

<p>45.</p>	<h3>Limitations of Current ERT</h3> <p>IMPAIRED DELIVERY</p> <ul style="list-style-type: none"> Limitations of inherent anatomy Inefficient transport leads to poor ERT distribution in the interstitia Nearly all patients with Pompe disease develop anti-rhGAA antibodies rhGAA unstable at neutral pH, leading to degradation and loss of ERT in circulation "Sink effect": Substantial rhGAA clearance from circulation by non-target muscle tissues (e.g., liver, spleen, lymphatic system, GI tract) <p>SUBOPTIMAL UPTAKE</p> <ul style="list-style-type: none"> Cellular uptake of ERT is via receptor-mediated endocytosis MSP required for efficient cellular uptake rhGAA is poorly phosphorylated, limiting ERT uptake by target muscle cells <p><small>Figure reproduced for educational purposes only from Do HV, et al. Ann Transl Med. 2019;7:291.</small></p>	<p>Per tornare al problema della penetrazione dell'ERT nei tessuti interessati, i fattori rilevanti sono ovviamente molteplici. La fibrosi, il coinvolgimento muscolare disomogeneo, il fatto che si stia somministrando un trattamento per via endovenosa, molto lontano dai lisosomi nelle cellule muscolari scheletriche, la distribuzione disomogenea dei recettori del mannosio-6-fosfato possono essere rilevanti. E naturalmente si può notare che il sangue è un ambiente relativamente ostile, in termini di pH, per l'enzima.</p>															
<p>46.</p>	<h3>CIPA + Miglustat: A Novel 2-Component Therapy to Address Current Challenges in ERT Delivery for Pompe Disease</h3> <p>1 Only 1% of infused ERT reaches the target muscle because of poor receptor binding and uptake</p> <p>2 Once inside the target cell, ERT needs to be fully processed into the form that most effectively degrades glycogen</p> <p>3 Following infusion, ERTs are rapidly inactivated because of the pH of the blood</p> <p>Cipaglucosidase alfa (CIPA; rhGAA)</p> <ul style="list-style-type: none"> Enhanced glycosylation with bis-MSP Maximal receptor binding and uptake into target cells Synthesis within CHO cells results in cellularly derived bis-MSP N-glycans Retained capacity for post-uptake processing into the most active form of the enzyme for degrading glycogen <p>Miglustat (enzyme stabilizer)</p> <ul style="list-style-type: none"> Minimizes inactivation in the blood by binding to and stabilizing CIPA during infusion and in circulation, which increases availability of active enzyme to muscles <p><small>bioRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2019.07.29.281671; this version posted July 29, 2019. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted bioRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under aCC-BY 4.0 International license.</small></p>	<p>Un altro approccio con un'altra ERT di seconda generazione consiste nell'utilizzare un nuovo trattamento a due componenti: sempre l'enzima che potenzia i sistemi recettoriali del mannosio-6-fosfato e riduce la fosforilazione anomala aberrante, ma anche l'utilizzo di uno stabilizzatore dell'enzima somministrato per via orale nella speranza di stabilizzare l'enzima in circolo per aumentarne la quantità, che potrebbe quindi raggiungere il tessuto muscolare bersaglio e forse anche con alcuni effetti aggiuntivi all'interno della cellula, passando attraverso il lisosoma come chaperone.</p>															
<p>47.</p>	<h3>PROPEL Trial: Study Design</h3> <p>Enrollment</p> <ul style="list-style-type: none"> N=123 ERT-experienced and ERT-naïve 62 medical centers across 24 countries <p>52-week primary treatment period (double-blind)</p> <ul style="list-style-type: none"> CIPA/miglustat (n=85): 20 mg/kg CIPA IV + 260 mg of miglustat Q2W ALG/placebo (n=38): 20 mg/kg ALG IV + placebo Q2W <p>Open-label extension (n=117)</p> <p>Key enrollment criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> Aged ≥18 years, weight ≥40 kg at screening with confirmed diagnosis of LOPD 6MWD ≥75 m and ≤90% of the predicted value for healthy adults at screening Classified as one of the following with respect to ERT status: <ul style="list-style-type: none"> ERT-experienced, defined as currently receiving standard-of-care ERT (ALG) for ≥24 months ERT-naïve, defined as never having received ERT Sitting FVC ≥30% of the predicted value for healthy adults at screening <p><small>6MWD: 6-minute walk distance; Scherer B, et al. Lancet Neurol. 2021;20:1027-1037.</small></p>	<p>Questo, naturalmente, è stato poi studiato all'epoca nel più grande studio mai condotto sulla malattia di Pompe, lo studio PROPEL. Si trattava di 123 pazienti. Vi erano pazienti naive a tutti i trattamenti, pochi in realtà. La maggior parte dei pazienti era in trattamento standard da molti anni, la maggior parte dei quali da oltre 7 anni. Sono stati randomizzati a rimanere in trattamento con la terapia attuale o a passare al nuovo trattamento, CIPA (cipaglucosidasi alfa)/miglustat, come terapia combinata, con un'estensione in aperto dopo il periodo di analisi primaria.</p>															
<p>48.</p>	<h3>PROPEL: CIPA + Miglustat vs First-Generation ERT Phase 3 RCT Improvements in Exercise Tolerance (ns)</h3> <p>Change from baseline to week 52</p> <p>6MWD:</p> <p>Mean (SE) actual change in 6MWD (m)</p> <p>Visit: Baseline, Week 12, Week 28, Week 38, Week 52 LOCF</p> <p>n: Baseline (85, 37), Week 12 (83, 37), Week 28 (73, 34), Week 38 (78, 35), Week 52 LOCF (85, 37)</p> <p>Primary endpoint</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>CIPA/ miglustat (n=85)</th> <th>ALG/ placebo (n=37)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline mean (SD), m</td> <td>357.9 (111.8)</td> <td>351.0 (121.3)</td> </tr> <tr> <td>CFBL at week 52 mean (SE), m</td> <td>+20.8 (4.8)</td> <td>+7.2 (6.8)</td> </tr> <tr> <td>Difference in CFBL at week 52 mean (SE), m</td> <td>+13.6 (8.3)</td> <td>+13.6 (8.3)</td> </tr> <tr> <td>P value</td> <td>.071</td> <td>.071</td> </tr> </tbody> </table> <p>Prespecified analysis: Overall population (ERT-experienced and ERT-naïve)</p> <p><small>Results exclude 1 clinically implausible patient who used an investigational anabolic steroid (androgen receptor modulator) just prior to study start. Results as mean (SE); p values are nominal 2-sided. 6MWD data not normally distributed and 6MWD values in 6MWD parameter. ANCOVA (ANCOV) parameter: 6MWD. p = .071. ANCOVA analysis of covariance. CFBL: change from baseline; LOCF: last observation carried forward; MMRM: mixed-effect model for repeated measures; RCT: randomized controlled trial. Reproduced for educational purposes only from Scherer B, et al. Lancet Neurol. 2021;20:1027-1037.</small></p>	Treatment	CIPA/ miglustat (n=85)	ALG/ placebo (n=37)	Baseline mean (SD), m	357.9 (111.8)	351.0 (121.3)	CFBL at week 52 mean (SE), m	+20.8 (4.8)	+7.2 (6.8)	Difference in CFBL at week 52 mean (SE), m	+13.6 (8.3)	+13.6 (8.3)	P value	.071	.071	<p>Sono stati analizzati i dati che si riferiscono all'intera popolazione in trattamento, ovvero sia coloro che sono passati al trattamento sia coloro che inizialmente erano naive al trattamento. La misura di outcome primario era il 6MWT. Si può notare che, sebbene ci sia stata sicuramente una tendenza al miglioramento nei soggetti trattati con CIPA/miglustat, purtroppo non ha raggiunto la significatività statistica.</p>
Treatment	CIPA/ miglustat (n=85)	ALG/ placebo (n=37)															
Baseline mean (SD), m	357.9 (111.8)	351.0 (121.3)															
CFBL at week 52 mean (SE), m	+20.8 (4.8)	+7.2 (6.8)															
Difference in CFBL at week 52 mean (SE), m	+13.6 (8.3)	+13.6 (8.3)															
P value	.071	.071															

Ottimizzazione degli outcome nella malattia di Pompe a esordio tardivo:

Integrazione nella pratica di nuove terapie, di indicatori per il monitoraggio della malattia che considerano la persona nel suo complesso e di processi decisionali condivisi

<p>49.</p>	<h3>PROPEL: CIPA + Miglustat vs First-Generation ERT Phase 3 RCT Improvements in Lung Function</h3> <p>Key secondary endpoint</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>CIPA/ miglustat (n=85)</th> <th>ALG/ placebo (n=37)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline, mean (SD), % predicted</td> <td>70.7 (19.6)</td> <td>69.7 (21.5)</td> </tr> <tr> <td>CFBL at week 52 mean (SE), % predicted</td> <td>-0.9 (0.7)</td> <td>-4.0 (0.8)</td> </tr> <tr> <td>Difference in CFBL at week 52 mean (SE), % predicted</td> <td>+3.0 (1.2)</td> <td>+3.0 (1.2)</td> </tr> <tr> <td>P value (nominal)</td> <td>.023</td> <td>.023</td> </tr> </tbody> </table> <p>Prespecified analysis: Overall population (ERT-experienced and ERT-naïve)</p> <p><i>Results exclude 1 clinically implausible patient who used an investigational antibiotic steroid salsaline (selective androgen receptor modulator) just prior to study start. Baseline is Mean (SD), p values are nominal 2-sided. Reproduced for educational purposes only from Schoser B, et al. Lancet Neuro. 2021;28:1027-1037.</i></p>	Treatment	CIPA/ miglustat (n=85)	ALG/ placebo (n=37)	Baseline, mean (SD), % predicted	70.7 (19.6)	69.7 (21.5)	CFBL at week 52 mean (SE), % predicted	-0.9 (0.7)	-4.0 (0.8)	Difference in CFBL at week 52 mean (SE), % predicted	+3.0 (1.2)	+3.0 (1.2)	P value (nominal)	.023	.023	<p>Al contrario, se si considera l'endpoint secondario, ovvero gli effetti sulla funzionalità respiratoria, si può osservare nella linea blu qui una conservazione della FVC in coloro che assumono l'enzima di seconda generazione rispetto al peggioramento atteso osservato in coloro che assumono l'enzima di prima generazione. E questo ha raggiunto la significatività statistica.</p>												
Treatment	CIPA/ miglustat (n=85)	ALG/ placebo (n=37)																											
Baseline, mean (SD), % predicted	70.7 (19.6)	69.7 (21.5)																											
CFBL at week 52 mean (SE), % predicted	-0.9 (0.7)	-4.0 (0.8)																											
Difference in CFBL at week 52 mean (SE), % predicted	+3.0 (1.2)	+3.0 (1.2)																											
P value (nominal)	.023	.023																											
<p>50.</p>	<h3>PROPEL: CIPA + Miglustat vs First-Generation ERT Phase 3 RCT Improvements in Lung Function—SWITCH Patients</h3> <p>Key secondary endpoint</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>CIPA/ miglustat (n=85)</th> <th>ALG/ placebo (n=37)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline, mean (SD), % predicted</td> <td>67.9 (19.1)</td> <td>67.5 (21.0)</td> </tr> <tr> <td>CFBL at week 52 mean (SE), % predicted</td> <td>+0.1 (0.7)</td> <td>-4.0 (0.9)</td> </tr> <tr> <td>Difference in CFBL at week 52 mean (SE), % predicted</td> <td>+4.1 (1.2)</td> <td>+4.1 (1.2)</td> </tr> <tr> <td>P value (nominal)</td> <td>.008</td> <td>.008</td> </tr> </tbody> </table> <p>Prespecified analysis: ERT-experienced</p> <p><i>Baseline is mean (SD), p values are nominal 2-sided. FVC data normally distributed and p values are from ANCOVA. BMWD data not normally distributed and BMWD p value is for non-parametric ANCOVA. BMWD parametric MMRM p = .023. Reproduced for educational purposes only from Schoser B, et al. Lancet Neuro. 2021;28:1027-1037. (Supplementary).</i></p>	Treatment	CIPA/ miglustat (n=85)	ALG/ placebo (n=37)	Baseline, mean (SD), % predicted	67.9 (19.1)	67.5 (21.0)	CFBL at week 52 mean (SE), % predicted	+0.1 (0.7)	-4.0 (0.9)	Difference in CFBL at week 52 mean (SE), % predicted	+4.1 (1.2)	+4.1 (1.2)	P value (nominal)	.008	.008	<p>Concentriamoci sulla maggior parte dei pazienti che sono passati effettivamente da un enzima all'altro. Erano pazienti già trattati con ERT, si può notare che la differenza di FVC tra coloro che sono passati all'ERT e coloro che hanno continuato a ricevere il vecchio trattamento è ancora più evidente e presenta un livello di significatività più elevato.</p>												
Treatment	CIPA/ miglustat (n=85)	ALG/ placebo (n=37)																											
Baseline, mean (SD), % predicted	67.9 (19.1)	67.5 (21.0)																											
CFBL at week 52 mean (SE), % predicted	+0.1 (0.7)	-4.0 (0.9)																											
Difference in CFBL at week 52 mean (SE), % predicted	+4.1 (1.2)	+4.1 (1.2)																											
P value (nominal)	.008	.008																											
<p>51.</p>	<h3>PROPEL: Safety of CIPA + Miglustat</h3> <p>Safety after 52 weeks</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>AEs</th> <th>CIPA + Miglustat (n=85)</th> <th>ALG (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 CIPA + miglustat arm due to infusion-associated reactions, one of which was a serious AE Overall, safety profile of CIPA + miglustat is similar to ALG <p><i>Schoser B, et al. Lancet Neuro. 2021;29:1027-1037. (Supplementary).</i></p>	AEs	CIPA + Miglustat (n=85)	ALG (n=38)	Treatment	95%	97%	Infusion	25%	26%	Serious	9%	3%	<p>Che dati abbiamo sulla sicurezza? Ebbene, le reazioni associate all'infusione, pari a circa il 25%, erano certamente nella norma e molto simili a quelle del primo enzima. In realtà si sono verificati alcuni effetti collaterali gravi. Questo dimostra che, sebbene molti Paesi abbiano un programma di terapia domiciliare molto ampio e ben consolidato, nei primi mesi i pazienti devono essere valutati in ospedale, per il rischio che si verificano reazioni gravi.</p>															
AEs	CIPA + Miglustat (n=85)	ALG (n=38)																											
Treatment	95%	97%																											
Infusion	25%	26%																											
Serious	9%	3%																											
<p>52.</p>	<h3>PROPEL EXTENSION ERT-Experienced Population: FVC Outcomes</h3> <p>Sitting % predicted FVC ERT experienced</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Week</th> <th>CIPA/miglustat</th> <th>ALG/placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BL</td> <td>62</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>61</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>26</td> <td>53</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>38</td> <td>54</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>52</td> <td>55</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>64</td> <td>50</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>78</td> <td>51</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>104</td> <td>53</td> <td>24</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Reproduced for educational purposes only from Schoser B, et al. 19th Annual WORLDSymposium. Abstract LB-59.</i></p>	Week	CIPA/miglustat	ALG/placebo	BL	62	29	12	61	29	26	53	26	38	54	27	52	55	26	64	50	25	78	51	26	104	53	24	<p>Concentriamoci sul mantenimento di questa risposta, che riguarda i pazienti già trattati con ERT piuttosto che la popolazione complessiva, si può notare che nei pazienti trattati inizialmente con AVAL, indicati in blu, e in quelli che erano effettivamente in terapia standard, indicati in viola, si è mantenuta la risposta per quanto riguarda la capacità vitale. Questo è molto incoraggiante.</p>
Week	CIPA/miglustat	ALG/placebo																											
BL	62	29																											
12	61	29																											
26	53	26																											
38	54	27																											
52	55	26																											
64	50	25																											
78	51	26																											
104	53	24																											
<p>53.</p>	<h3>PROPEL EXTENSION ERT-Experienced Population: 6MWD Outcomes</h3> <p>% Predicted 6MWD</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Week</th> <th>CIPA/miglustat</th> <th>ALG/placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BL</td> <td>62</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>61</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>26</td> <td>54</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>38</td> <td>58</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>52</td> <td>61</td> <td>29</td> </tr> <tr> <td>64</td> <td>55</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td>78</td> <td>56</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>104</td> <td>56</td> <td>26</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Reproduced for educational purposes only from Schoser B, et al. 19th Annual WORLDSymposium. Abstract LB-59.</i></p>	Week	CIPA/miglustat	ALG/placebo	BL	62	29	12	61	29	26	54	27	38	58	28	52	61	29	64	55	27	78	56	26	104	56	26	<p>Nei pazienti che hanno ricevuto il nuovo prodotto, si può notare una risposta costante nel 6MWT. In particolare, si è iniziato a vedere un potenziale peggioramento precoce in coloro che assumevano la terapia standard mostrata in viola, ma sembrava esserci stato un recupero, o almeno una stabilizzazione, al passaggio al nuovo enzima CIPA.</p>
Week	CIPA/miglustat	ALG/placebo																											
BL	62	29																											
12	61	29																											
26	54	27																											
38	58	28																											
52	61	29																											
64	55	27																											
78	56	26																											
104	56	26																											

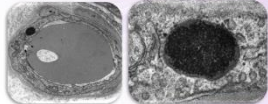
Ottimizzazione degli outcome nella malattia di Pompe a esordio tardivo:

Integrazione nella pratica di nuove terapie, di indicatori per il monitoraggio della malattia che considerano la persona nel suo complesso e di processi decisionali condivisi

54.	<p>Conclusions and Discussions</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Fantastic to have 3 ERT choices!▪ Second-generation ERTs will be important long-term bridge to definitive (gene therapy) treatments▪ Other combinations, including SRT, and gene therapy may be useful▪ Treatment decisions will be informed by clinical trial data, real-world data, and patient preference▪ Clinical trial outcomes suggests multiple metrics, including PROs, will be important <p><small>SRT, substrate reduction therapy.</small></p>	<p>Quindi credo che mettendo insieme tutti i dati di questi primi studi clinici, compresi gli studi di estensione, sia chiaro che è fantastico avere tre opzioni di trattamento per i pazienti. Ma credo che tutti riconoscano che gli ERT di seconda generazione saranno un ponte molto importante, e sospetto per un lungo periodo, prima di arrivare alla terapia genica in futuro. È probabile che, dato che i benefici in alcuni pazienti sono relativamente modesti, sarebbe davvero utile pensare di combinare i trattamenti con l'ERT e la terapia di riduzione del substrato e persino la terapia genica in futuro, quando questa sarà più facilmente disponibile. Dobbiamo quindi riflettere attentamente sulle nostre decisioni terapeutiche, sia in base ai dati di questi studi, sia in base ai dati del mondo reale che diventano sempre più disponibili. Anche le preferenze dei pazienti saranno molto importanti. E, non da ultimo, nel prendere queste decisioni di trattamento e di modifica del trattamento dobbiamo pensare a più parametri, tra cui, fattore importante, gli esiti riferiti dai pazienti. Grazie mille, passo ora la parola al professor Schoser.</p>
55.	<p>Delivering Comprehensive Care for LOPD in an Evolving Treatment Era</p> <p>Benedikt Schoser, MD <i>Friedrich-Baur-Institute, Department of Neurology LMU Clinics Munich, Germany</i></p>	<p>Bene, allora buongiorno. Cosa posso aggiungere dopo queste super presentazioni? Prima di tutto, vorrei ringraziarvi per il vostro impegno nell'essere qui così presto ad ascoltarci. E credo che questo sia il problema principale. Vorrei anche mostrarvi un impegno, un impegno a lungo termine di una dei miei pazienti.</p>
56.	<p>A Long-term Commitment: A Patient Living With Pompe Disease</p> <p>YEAR 2004</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Age 32 years: Numbness of the left face and arm lasting 3 hours, followed by bilateral frontal headache▪ Occurred 3 times within 2 months <p>➔ Stroke/TIA/migraine?</p> <p><small>TIA, transient ischemic attack.</small></p>	<p>Si tratta di una paziente che convive con la malattia di Pompe da almeno 30 anni e che ho conosciuto 22 anni fa. Si tratta quindi di una relazione a lungo termine tra una paziente e un medico curante. Tutto è iniziato nel 2004, quindi molto tempo fa, 20 anni; all'epoca la paziente aveva 32 anni e si è presentata al pronto soccorso con un intorpidimento del lato sinistro del viso e del braccio che durava da 3 ore. A questo è seguito un mal di testa frontale. Gli episodi si sono verificati 3 volte nell'arco di 2 mesi. Per questo è stata ricoverata. E naturalmente c'era un differenziale. Si trattava di una situazione simile a un ictus? Si trattava di un'emicrania o magari di una crisi epilettica?</p>

Ottimizzazione degli outcome nella malattia di Pompe a esordio tardivo:

Integrazione nella pratica di nuove terapie, di indicatori per il monitoraggio della malattia che considerano la persona nel suo complesso e di processi decisionali condivisi

<p>57.</p>	<p>A Long-term Commitment: A Patient Living With Pompe Disease (cont)</p>  <p>CT Scan</p> <ul style="list-style-type: none"> Bilateral dilatative angiectopathy of the basilar artery Calcification of intracranial carotid arteries <p>Brain MRI</p> <ul style="list-style-type: none"> T2 shows singular white-matter lesions DWI was unremarkable <p>MR Angiography</p> <ul style="list-style-type: none"> Stenosis of left MCA <p><small>CT, computed tomography; DWI, diffusion-weighted imaging; MCA, middle cerebral artery; MR, magnetic resonance; MRI, magnetic resonance imaging; Amesen JM et al. Neurology. 2005;64:168-172. Images courtesy of B. Schoser, MD.</small></p>	<p>Per questo motivo, i medici del Pronto Soccorso hanno eseguito subito nella notte una TAC con la quale hanno scoperto che c'era una dilatazione dell'arteria basilar e hanno notato anche qualche calcificazione. Al mattino hanno deciso di sottoporre la paziente a una risonanza magnetica del cervello e a un'angiografia. E lì hanno osservato alcuni cambiamenti nella materia bianca, ma lesioni molto piccole. Ma c'era la cosiddetta dilatazione dell'arteria basilar, quella che noi chiamiamo il fenotipo megadolico basilar. Il flusso sanguigno era molto ridotto. E questa era proprio la situazione di questa paziente.</p>
<p>58.</p>	<p>A Long-term Commitment: A Patient Living With Pompe Disease (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> Clinical clue: Positive Trendelenburg sign  <ul style="list-style-type: none"> Review of patient's history: <ul style="list-style-type: none"> 4-year history of proximal muscle weakness CK: 610-847 U/L (normal <180 U/L) DBS: GAA enzyme activity 21% of normal level (affected range <35%) GAA variants IVS1-13T>G and c.2608C>T (p.R870X)  <p>Muscle biopsy from patient shows endothelial lysosomal glycogen storage</p> <p><small>CK, creatine kinase; DBS, dried blood spot; GAA, acid α-glucosidase. Video and images courtesy of B. Schoser, MD.</small></p>	<p>Ma poi, durante gli esami di laboratorio di routine, si sono resi conto che la paziente aveva altri problemi. C'erano una lieve paresi prossimale non correlata alla condizione che l'ha portata al pronto soccorso e anche un innalzamento della CK. Pertanto, hanno consigliato alla paziente di rivolgersi a me per un controllo dell'iperCKemia. E quello che ho capito, e spero che il filmato stia iniziando, il filmato è stato girato qualche tempo dopo, è che c'era già una classica andatura ondeggiante. Quindi quella paziente presentava il segno di Trendelenburg, una debolezza prossimale e anche le braccia non erano forti come avrebbero dovuto. Abbiamo avuto l'opportunità, in una fase molto precoce, di valutare l'attività GAA, ma ci sono volute 8 settimane per ottenere i risultati. Per questo motivo, con un'analisi dell'iperCKemia, abbiamo fatto qualcosa di molto classico. Abbiamo utilizzato una biopsia muscolare e analizzato l'attività enzimatica nel tessuto muscolare e il contenuto di glicogeno. E, naturalmente, si è scoperto che si trattava di una miopatia vacuolare. Ed erano presenti questi tipi di segni: l'enzima era ridotto, il glicogeno era alto e in seguito, con il sequenziamento del GAA, abbiamo trovato un sequenziamento Sanger molto classico. Questo richiedeva più tempo di quanto ne richieda oggi. Era una situazione simile. E ci siamo resi conto che c'erano già depositi di glicogeno anche nella vascolarizzazione e nel tessuto muscolare. E questo, in seguito, è stato risolto molto bene. Conoscevamo già queste informazioni, quindi non erano una novità. Erano già scritte, se si osservano attentamente i casi di autopsia degli anni '60 e '70. Una delle icone dell'Università di Rochester ha lavorato a questo progetto e ne ha</p>

Ottimizzazione degli outcome nella malattia di Pompe a esordio tardivo:

Integrazione nella pratica di nuove terapie, di indicatori per il monitoraggio della malattia che considerano la persona nel suo complesso e di processi decisionali condivisi

		<p>già descritto alcune parti. Quindi era tutto lì. Ma in un certo senso è stato trascurato. Eravamo tutti concentrati sulla parte metabolica della malattia, ma non su quella multisistemica. Pensavamo che fosse una buona cosa. E l'abbiamo pubblicato nel 2005. Quindi è passato molto tempo.</p>
<p>59.</p>	<p>A Long-term Commitment: A Patient Living With Pompe Disease (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> Confirmed late-onset Pompe disease <ul style="list-style-type: none"> Start ERT 20 mg/kg ECOW in January 2007 January 2007 <ul style="list-style-type: none"> 6MWD: 385 m TUG: 27 WGMS: 3 FVC supine and lying, MIP, MEP: normal July 2023 (16 years on standard ERT) <ul style="list-style-type: none"> 6MWD: 60 m on a walker QMFT: 11 WGMS: 6 TUG: 99 s FVC sitting: 1.47 predicted 46% R-PAct: 6  <p><small>6MWD: 6-minute walk distance; ECOW, every other week; ERT, enzyme replacement therapy; FVC, forced vital capacity; MEP, maximal expiratory pressure; MIP, maximal inspiratory pressure; QMFT, quick motor function test (5/10s); R-PAct, Pompe-Specific Activity Scale; TUG, timed up-and-go; WGMS, Walk and Gaiton-Motion Scale. Video and images courtesy of B. Scherer, MD.</small></p>	<p>Che cosa è successo? Al 2023, questa paziente ha ricevuto 400 infusioni standard. Si tratta di circa 7 milioni di dollari per una paziente nel tempo, solo per l'enzima. E qui si vede il declino. Nel 2007 è stata in grado di percorrere 385 metri in 6 minuti e il test timed up-and-go è stato di 27. Inoltre, il grado WGMS era 3, ma la funzionalità polmonare era comunque preservata, quindi andava bene. In seguito, come vedete, era principalmente seduta su una sedia a rotelle e con un deambulatore riusciva a camminare solo per 60 metri, con un declino costante di tutte le altre funzionalità motorie. Inoltre, c'è stato un forte declino della funzionalità polmonare.</p>
<p>60.</p>	<p>A Long-term Commitment: A Patient Living With Pompe Disease (cont)</p> <p>Since October 2023 on next-generation ERT</p> <ul style="list-style-type: none"> Patient: <ul style="list-style-type: none"> Let's try this new therapy doctor, as I could not embark on any clinical trial! Follow-up after 4 months <ul style="list-style-type: none"> Patient: <ul style="list-style-type: none"> All fine doctor. This gave me back some energy. My fatigue is better. I try to walk more, and I have lost weight! AND I can do the infusion now at my home! Follow-up after 6 months <ul style="list-style-type: none"> 6MWD, QMFT, WGMS, FVC: unchanged from July 2023 TUG: 56 s (normal <10 sec; July 2023: 99 s) R-PAct: 12 (July 2023: 6) 	<p>Anche per quanto riguarda le passeggiate si è visto che ora la malattia è molto estesa e molto grave. Questo tipo di paziente non parteciperà mai a uno studio clinico, in base ai criteri di esclusione non ha mai potuto partecipare a uno di questi studi di fase 2 o anche di fase 3. Abbiamo quindi avuto un rapporto a lungo termine e abbiamo discusso più volte su cosa fare e cosa non fare. E in ottobre è venuta da me e mi ha detto: "Andiamo dottore, proviamo davvero uno dei nuovi trattamenti". Non ho mai potuto partecipare ad alcun studio clinico, ma ora abbiamo farmaci autorizzati, quindi perché non dovrei provare? E alla fine ho detto: "Sì, perché no?" Quindi è tempo di andare avanti. E se c'è ancora un tessuto funzionalmente conservato a rischio, possiamo trattarlo. Allora perché non si dovrebbe passare un paziente a uno dei nuovi enzimi? Questo è molto importante. Ed è quello che abbiamo fatto. Si tratta di un follow-up molto a breve termine. Naturalmente non c'è stato alcun nuovo cambiamento, ma non ci sono stati nemmeno nuovi effetti collaterali, ma la paziente ha già commentato, ed è questo il punto che vorrei sottolineare, "Beh, questo mi ha ridato un po' di energia", "La mia stanchezza è migliorata, quindi mi sento meglio, penso persino di poter camminare qualche passo in più", e un'altra cosa che è successa a tutti questi pazienti: "Ho perso</p>

Ottimizzazione degli outcome nella malattia di Pompe a esordio tardivo:

Integrazione nella pratica di nuove terapie, di indicatori per il monitoraggio della malattia che considerano la persona nel suo complesso e di processi decisionali condivisi

		<p>di nuovo un po' di peso". Perché se l'assunzione di cibo rimane invariata, ma la capacità muscolare di camminare e di fare esercizio diminuisce, si ingrassa facilmente e si prendono molti chili in più. E questo è uno dei problemi. E con questo, almeno per lei, è stata la prima volta che ha detto: "Beh, qualcosa sta cambiando". Il messaggio sottinteso di tutto ciò è che "abbiamo ridato speranza". E la speranza si sta davvero trasferendo in un impegno funzionale che la porta a fare di nuovo tutti i test e a impegnarsi a seguire regolarmente il nuovo trattamento. E vedremo cosa succederà davvero a questa paziente nel lungo periodo. Ma questo è un aspetto molto importante. Quindi l'aggiunta di un secondo tipo di ERT, una ERT di seconda generazione, è una decisione molto importante che deve essere condivisa con il paziente. Bisogna inquadrare davvero la situazione, quali sono le aspettative? Cosa possiamo sperare insieme se la sottopongo a un nuovo trattamento? E ho avuto la fortuna di affidare la paziente anche a un medico di seconda generazione, un medico curante. Quindi ho qui nella stanza Stefan Wenninger, un mio caro collega, che ora si è impegnato e continua a lavorare con la paziente. E anche questo aggiunge qualcosa. Il rapporto personale nelle malattie molto croniche è davvero molto importante. Dovete parlare ancora e ancora con il vostro paziente. Qual è il momento giusto per cambiare? Naturalmente voi avete tutte le conoscenze, ma la comunità dei pazienti non va trascurata nella malattia di Pompe. I pazienti conoscono molto bene i nostri dati clinici e sanno di doverli leggere subito. Dobbiamo quindi tenerli informati e cercare di diffondere questo messaggio. E poi non è solo speranza, non è solo un salvataggio emotivo, ma diventa anche una nuova prospettiva di trattamento su base molto personalizzata, e questo è molto importante.</p>
61.	 <p>What Are We Learning From This Patient's Comments?</p> <ul style="list-style-type: none">▪ We face a shift in Pompe disease therapy decision-making<ul style="list-style-type: none">—Availability of several therapy options and early diagnoses via NBS—Growing role for SDM—With a need for:<ul style="list-style-type: none">• Lay language material on the different therapeutic options• Multidisciplinary team member input, including a physiotherapist, etc.• Practical tools/PROs/digital devices• Home infusion setting and monitoring• Communication strategies to enhance SDM <p><small>NBS: newborn screening; PRO: patient-reported outcome; SDM: shared decision-making</small></p>	<p>Pertanto, in un certo senso, quello che stiamo facendo nella malattia di Pompe è affrontare un cambiamento nel processo decisionale. Abbiamo molti pazienti impegnati. Abbiamo molti medici impegnati di prima, seconda e, speriamo, terza generazione che lavorano con noi. Inoltre, naturalmente, è necessario l'impegno del settore. Oggi disponiamo di una diagnosi precoce, soprattutto negli Stati Uniti, grazie allo screening neonatale. Questo cambia</p>

Ottimizzazione degli outcome nella malattia di Pompe a esordio tardivo:

Integrazione nella pratica di nuove terapie, di indicatori per il monitoraggio della malattia che considerano la persona nel suo complesso e di processi decisionali condivisi

		<p>anche parte del nostro modo di pensare. Abbiamo un ruolo crescente in questo processo decisionale e dobbiamo creare insieme del materiale cosiddetto a carattere divulgativo, che rappresenti davvero un'opzione equa e bilanciata per discutere di tutti i diversi trattamenti disponibili. Dobbiamo anche integrare un team multidisciplinare che abbia una visione davvero olistica del paziente. E questa è una delle mie speranze. Ieri mattina avete ascoltato che abbiamo bisogno di un passo avanti nella digitalizzazione degli esiti riferiti dai pazienti e in tutti i progetti di studi clinici: siamo ancora fermi al secolo scorso per quanto riguarda le modalità di segnalazione. Quindi il 6MWT e tutto il resto sono test del passato. Abbiamo bisogno di nuovi studi clinici, nuove conoscenze. E un'altra cosa che forse non è un punto importante negli Stati Uniti, ma per tutti questi trattamenti ora in Europa si può scegliere l'infusione a domicilio. Conosciamo un po' i rischi di questa procedura, ma in ogni caso si tratta di un modo nuovo per i pazienti di sottoporsi a questo trattamento a casa propria. Questi pazienti devono anche essere monitorati in modo molto sicuro ed anche questo è un aspetto che non dobbiamo trascurare nel tempo. Dobbiamo seguirli e disporre di un percorso di comunicazione e quindi di una strategia che ci consenta di implementare davvero questo tipo di approccio.</p>
62.	<p>Polling Question</p> <p>Which of the following do you desire MOST to improve the treatment of your patients with Pompe disease?</p> <ol style="list-style-type: none">1. Patient education materials on the different therapeutic options2. Methods for incorporating multidisciplinary team member input3. Digital devices for patient monitoring4. Methods for monitoring home infusions by the patient	<p>Ora ho un sondaggio per voi. Quale dei seguenti elementi desiderate maggiormente per migliorare il trattamento dei vostri pazienti con malattia di Pompe? Ci sono 4 risposte. Materiale educativo per il paziente sulle diverse opzioni terapeutiche, metodi per incorporare membri di team multidisciplinari, dispositivi per l'inserimento digitale di dati per il monitoraggio del paziente o metodi per il monitoraggio dell'infusione domiciliare da parte del paziente stesso. Chi vota per il numero 1? Bene. Chi per il numero 2? Sì, ok. Numero 3? Sì, bene. E metodi di monitoraggio, monitoraggio domiciliare.</p>

Ottimizzazione degli outcome nella malattia di Pompe a esordio tardivo:

Integrazione nella pratica di nuove terapie, di indicatori per il monitoraggio della malattia che considerano la persona nel suo complesso e di processi decisionali condivisi

63.	<p>Summary</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Many advances are occurring in Pompe disease<ul style="list-style-type: none">— Earlier diagnosis— Next-generation treatments with better targeting to the skeletal muscles— More treatment choices for patients— Better tools for evaluating patients<ul style="list-style-type: none">• Eg, patient voice, PROs, imaging▪ Limitations<ul style="list-style-type: none">— Clinical trial designs do not represent the real world<ul style="list-style-type: none">• Eg, limited information on patients who are wheelchair or vent dependent— No head-to-head studies of next-generation ERTs	<p>Bene, allora concludo il nostro simposio. Abbiamo quindi avuto due super relatori. Hanno fatto emergere le nuove idee che abbiamo per questa malattia. Penso che sia un punto eccellente. La diagnosi è più precoce. Attualmente disponiamo di due tipi di trattamenti di nuova generazione. Sono rivolti principalmente al muscolo scheletrico. Abbiamo ancora l'aspetto critico del sistema nervoso centrale. Ritengo che siano necessarie più scelte terapeutiche per i pazienti, e ora ne abbiamo almeno tre. Quindi è un'ottima cosa. Ma credo che in futuro avremo solo 2 di queste ERT, finalmente. In ogni caso, dobbiamo disporre di strumenti migliori per la valutazione dei nostri pazienti. Quindi dobbiamo integrarci un po' di più. Dobbiamo fare uso delle opinioni dei pazienti, dei PRO e di un maggiore lavoro sulla diagnostica per immagini. Credo che questo aspetto sia trascurato. Dobbiamo ancora fare di più e abbiamo ancora alcune piccole limitazioni. Ritengo che il disegno della sperimentazione clinica non sia perfettamente trasferibile nel mondo reale. In un certo senso vi è una sequenza: i set di dati preclinici, le sperimentazioni cliniche, le sperimentazioni cliniche e infine la situazione del mondo reale. Passando al mondo reale, purtroppo, compare un declino dell'efficacia di ciò che stiamo facendo, per questo dobbiamo ripensare questa struttura. Qual è quindi la parte su cui dobbiamo lavorare di più e dove abbiamo bisogno di concentrarci? Anche lì servono cervelli giovani e freschi. E naturalmente non disponiamo di questo tipo di studi che consentono un confronto diretto con le nostre ERT di nuova generazione. Ma penso che una parte di questi studi possa essere condotta attraverso gli studi di registro, che potrebbero davvero effettuare analisi o confronti simili per i 2 nuovi enzimi. Poi avremo ulteriori approfondimenti e forse già l'anno prossimo potremo presentare i primi risultati in merito.</p>
-----	---	---