

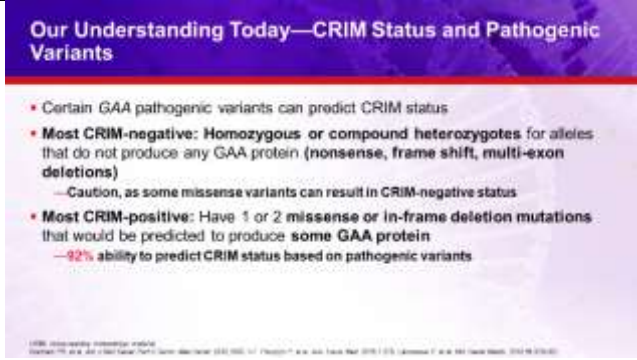
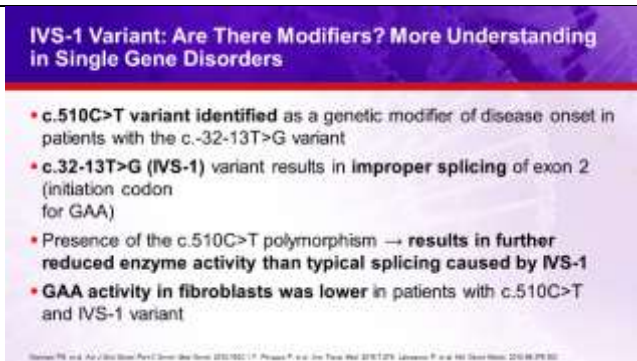
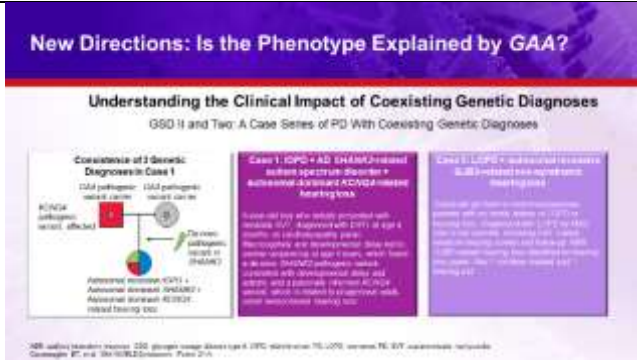
Optimización de los resultados en la enfermedad de Pompe de inicio tardío:

Integración en la práctica de nuevas terapias, marcadores personales para el seguimiento de la enfermedad y toma de decisiones compartida

1.		<p>Buenos días a todos, y gracias por asistir a este simposio que se celebra a primera hora de la mañana para tratar de mejorar nuestra comprensión de la enfermedad de Pompe de inicio tardío.</p>
2.		<p>Tengo el privilegio de estar aquí con el Dr. Mark Roberts. Él es médico neuromuscular y dirige la unidad en el Reino Unido. Asimismo contamos con la presencia del Dr. Benedikt Schoser, que también es médico neuromuscular y que se encuentra en Múnich. Así que, como pueden ver, este es un grupo muy internacional.</p>
3.		<p>Y permítanme comenzar.</p>
4.		<p>Así que creo que la primera novedad es nuestra comprensión de la epidemiología. Los libros de texto han establecido claramente que la frecuencia es de 1 en 40 000 aproximadamente. Las pruebas de detección en recién nacidos nos han mostrado claramente que la frecuencia es casi el doble, entre 1 de cada 18 000 y 1 de cada 20 000, tanto a partir de estudios en Taiwán como en Estados Unidos.</p>
5.		<p>En cuanto a las variantes, en 2006 conocíamos unas 120 variantes patogénicas. Hoy contamos con muchas más. También sabemos que la mutación común del sitio de empalme del IVS permeable es muy, muy común entre los pacientes con LOPD, especialmente entre los caucásicos. Si se consulta el ClinVar actual, hay cerca de 2500 variantes. Pero si también nos fijamos en ClinVar, hay alrededor de 900 u 850 variantes de significado incierto, lo que claramente plantea dificultades de por sí.</p>

Optimización de los resultados en la enfermedad de Pompe de inicio tardío:

Integración en la práctica de nuevas terapias, marcadores personales para el seguimiento de la enfermedad y toma de decisiones compartida

<p>6.</p>	 <p>Our Understanding Today—CRIM Status and Pathogenic Variants</p> <ul style="list-style-type: none"> • Certain GAA pathogenic variants can predict CRIM status • Most CRIM-negative: Homozygous or compound heterozygotes for alleles that do not produce any GAA protein (nonsense, frame shift, multi-exon deletions) <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>Hablemos ahora del CRIM, un método antiguo que solíamos utilizar para el western blot. Hoy podemos hacerlo mediante el análisis de mutaciones. Está muy claro que se pueden consultar las bases de datos, y por lo general los pacientes que son CRIM negativos o los que no tienen absolutamente ninguna enzima residual cuentan con una combinación de deleciones sin sentido, de cambio de marco, de multiexón. Pero quiero dejar una advertencia, podría haber algunos con variantes sin sentido, y por lo tanto realmente consultar con su equipo molecular y mirar las bases de datos es muy importante a la hora de asignar el estado de CRIM. Hoy podemos predecir la presencia de la enfermedad en más del 90 % de los pacientes basándonos en las variantes patogénicas conocidas. Pero una vez más aquí quiero expresar una advertencia. A menudo suele presentarse la situación VUS.</p>
<p>7.</p>	 <p>IVS-1 Variant: Are There Modifiers? More Understanding in Single Gene Disorders</p> <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>Volvamos a la variante IVS. ¿Por qué los pacientes pueden presentarla desde el primer año hasta los 60? Claramente hay modificadores dentro del gen también, y conocemos uno, que es la variante c.510C>T, y ahora se identifica como un modificador. Cuando se observa junto con la variante del sitio de empalme IVS, lo que provoca es una mayor reducción de la actividad enzimática que el empalme típico, que se produciría por el IVS-1. Por tanto, los pacientes que tienen la enfermedad de Pompe de inicio tardío y temprana podrían ser portadores de c.510C>T. Sin embargo, en la cohorte de pruebas en recién nacidos de Estados Unidos apenas hemos visto uno, y aun así los pacientes la presentan antes. Así que queda mucho por aprender todavía.</p>
<p>8.</p>	 <p>New Directions: Is the Phenotype Explained by GAA?</p> <p>Understanding the Clinical Impact of Coexisting Genetic Diagnoses GSD II and Two: A Case Series of PD With Coexisting Genetic Diagnoses</p> <p>Coexistence of 2 Genetic Diagnoses in Case 1 GSD II pathogen: (G2) pathogen: (G3) pathogen: (G4) pathogen: (G5) pathogen: (G6) pathogen: (G7) pathogen: (G8) pathogen: (G9) pathogen: (G10) pathogen: (G11) pathogen: (G12) pathogen: (G13) pathogen: (G14) pathogen: (G15) pathogen: (G16) pathogen: (G17) pathogen: (G18) pathogen: (G19) pathogen: (G20) pathogen: (G21) pathogen: (G22) pathogen: (G23) pathogen: (G24) pathogen: (G25) pathogen: (G26) pathogen: (G27) pathogen: (G28) pathogen: (G29) pathogen: (G30) pathogen: (G31) pathogen: (G32) pathogen: (G33) pathogen: (G34) pathogen: (G35) pathogen: (G36) pathogen: (G37) pathogen: (G38) pathogen: (G39) pathogen: (G40) pathogen: (G41) pathogen: (G42) pathogen: (G43) pathogen: (G44) pathogen: (G45) pathogen: (G46) pathogen: (G47) pathogen: (G48) pathogen: (G49) pathogen: (G50) pathogen: (G51) pathogen: (G52) pathogen: (G53) pathogen: (G54) pathogen: (G55) pathogen: (G56) pathogen: (G57) pathogen: (G58) pathogen: (G59) pathogen: (G60) pathogen: (G61) pathogen: (G62) pathogen: (G63) pathogen: (G64) pathogen: (G65) pathogen: (G66) pathogen: (G67) pathogen: (G68) pathogen: (G69) pathogen: (G70) pathogen: (G71) pathogen: (G72) pathogen: (G73) pathogen: (G74) pathogen: (G75) pathogen: (G76) pathogen: (G77) pathogen: (G78) pathogen: (G79) pathogen: (G80) pathogen: (G81) pathogen: (G82) pathogen: (G83) pathogen: (G84) pathogen: (G85) pathogen: (G86) pathogen: (G87) pathogen: (G88) pathogen: (G89) pathogen: (G90) pathogen: (G91) pathogen: (G92) pathogen: (G93) pathogen: (G94) pathogen: (G95) pathogen: (G96) pathogen: (G97) pathogen: (G98) pathogen: (G99) pathogen: (G100) pathogen: (G101) pathogen: (G102) pathogen: (G103) pathogen: (G104) pathogen: (G105) pathogen: (G106) pathogen: (G107) pathogen: (G108) pathogen: (G109) pathogen: (G110) pathogen: (G111) pathogen: (G112) pathogen: (G113) pathogen: (G114) pathogen: (G115) pathogen: (G116) pathogen: (G117) pathogen: (G118) pathogen: (G119) pathogen: (G120) pathogen: (G121) pathogen: (G122) pathogen: (G123) pathogen: (G124) pathogen: (G125) pathogen: (G126) pathogen: (G127) pathogen: (G128) pathogen: (G129) pathogen: (G130) pathogen: (G131) pathogen: (G132) pathogen: (G133) pathogen: (G134) pathogen: (G135) pathogen: (G136) pathogen: (G137) pathogen: (G138) pathogen: (G139) pathogen: (G140) pathogen: (G141) pathogen: (G142) pathogen: (G143) pathogen: (G144) pathogen: (G145) pathogen: (G146) pathogen: (G147) pathogen: (G148) pathogen: (G149) pathogen: (G150) pathogen: (G151) pathogen: (G152) pathogen: (G153) pathogen: (G154) pathogen: (G155) pathogen: (G156) pathogen: (G157) pathogen: (G158) pathogen: (G159) pathogen: (G160) pathogen: (G161) pathogen: (G162) pathogen: (G163) pathogen: (G164) pathogen: (G165) pathogen: (G166) pathogen: (G167) pathogen: (G168) pathogen: (G169) pathogen: (G170) pathogen: (G171) pathogen: (G172) pathogen: (G173) pathogen: (G174) pathogen: (G175) pathogen: (G176) pathogen: (G177) pathogen: (G178) pathogen: (G179) pathogen: (G180) pathogen: (G181) pathogen: (G182) pathogen: (G183) pathogen: (G184) pathogen: (G185) pathogen: (G186) pathogen: (G187) pathogen: (G188) pathogen: (G189) pathogen: (G190) pathogen: (G191) pathogen: (G192) pathogen: (G193) pathogen: (G194) pathogen: (G195) pathogen: (G196) pathogen: (G197) pathogen: (G198) pathogen: (G199) pathogen: (G200) pathogen: (G201) pathogen: (G202) pathogen: (G203) pathogen: (G204) pathogen: (G205) pathogen: (G206) pathogen: (G207) pathogen: (G208) pathogen: (G209) pathogen: (G210) pathogen: (G211) pathogen: (G212) pathogen: (G213) pathogen: (G214) pathogen: (G215) pathogen: (G216) pathogen: (G217) pathogen: (G218) pathogen: (G219) pathogen: (G220) pathogen: (G221) pathogen: (G222) pathogen: (G223) pathogen: (G224) pathogen: (G225) pathogen: (G226) pathogen: (G227) pathogen: (G228) pathogen: (G229) pathogen: (G230) pathogen: (G231) pathogen: (G232) pathogen: (G233) pathogen: (G234) pathogen: (G235) pathogen: (G236) pathogen: (G237) pathogen: (G238) pathogen: (G239) pathogen: (G240) pathogen: (G241) pathogen: (G242) pathogen: (G243) pathogen: (G244) pathogen: (G245) pathogen: (G246) pathogen: (G247) pathogen: (G248) pathogen: (G249) pathogen: (G250) pathogen: (G251) pathogen: (G252) pathogen: (G253) pathogen: (G254) pathogen: (G255) pathogen: (G256) pathogen: (G257) pathogen: (G258) pathogen: (G259) pathogen: (G260) pathogen: (G261) pathogen: (G262) pathogen: (G263) pathogen: (G264) pathogen: (G265) pathogen: (G266) pathogen: (G267) pathogen: (G268) pathogen: (G269) pathogen: (G270) pathogen: (G271) pathogen: (G272) pathogen: (G273) pathogen: (G274) pathogen: (G275) pathogen: (G276) pathogen: (G277) pathogen: (G278) pathogen: (G279) pathogen: (G280) pathogen: (G281) pathogen: (G282) pathogen: (G283) pathogen: (G284) pathogen: (G285) pathogen: (G286) pathogen: (G287) pathogen: (G288) pathogen: (G289) pathogen: (G290) pathogen: (G291) pathogen: (G292) pathogen: (G293) pathogen: (G294) pathogen: (G295) pathogen: (G296) pathogen: (G297) pathogen: (G298) pathogen: (G299) pathogen: (G300) pathogen: (G301) pathogen: (G302) pathogen: (G303) pathogen: (G304) pathogen: (G305) pathogen: (G306) pathogen: (G307) pathogen: (G308) pathogen: (G309) pathogen: (G310) pathogen: (G311) pathogen: (G312) pathogen: (G313) pathogen: (G314) pathogen: (G315) pathogen: (G316) pathogen: (G317) pathogen: (G318) pathogen: (G319) pathogen: (G320) pathogen: (G321) pathogen: (G322) pathogen: (G323) pathogen: (G324) pathogen: (G325) pathogen: (G326) pathogen: (G327) pathogen: (G328) pathogen: (G329) pathogen: (G330) pathogen: (G331) pathogen: (G332) pathogen: (G333) pathogen: (G334) pathogen: (G335) pathogen: (G336) pathogen: (G337) pathogen: (G338) pathogen: (G339) pathogen: (G340) pathogen: (G341) pathogen: (G342) pathogen: (G343) pathogen: (G344) pathogen: (G345) pathogen: (G346) pathogen: (G347) pathogen: (G348) pathogen: (G349) pathogen: (G350) pathogen: (G351) pathogen: (G352) pathogen: (G353) pathogen: (G354) pathogen: (G355) pathogen: (G356) pathogen: (G357) pathogen: (G358) pathogen: (G359) pathogen: (G360) pathogen: (G361) pathogen: (G362) pathogen: (G363) pathogen: (G364) pathogen: (G365) pathogen: (G366) pathogen: (G367) pathogen: (G368) pathogen: (G369) pathogen: (G370) pathogen: (G371) pathogen: (G372) pathogen: (G373) pathogen: (G374) pathogen: (G375) pathogen: (G376) pathogen: (G377) pathogen: (G378) pathogen: (G379) pathogen: (G380) pathogen: (G381) pathogen: (G382) pathogen: (G383) pathogen: (G384) pathogen: (G385) pathogen: (G386) pathogen: (G387) pathogen: (G388) pathogen: (G389) pathogen: (G390) pathogen: (G391) pathogen: (G392) pathogen: (G393) pathogen: (G394) pathogen: (G395) pathogen: (G396) pathogen: (G397) pathogen: (G398) pathogen: (G399) pathogen: (G400) pathogen: (G401) pathogen: (G402) pathogen: (G403) pathogen: (G404) pathogen: (G405) pathogen: (G406) pathogen: (G407) pathogen: (G408) pathogen: (G409) pathogen: (G410) pathogen: (G411) pathogen: (G412) pathogen: (G413) pathogen: (G414) pathogen: (G415) pathogen: (G416) pathogen: (G417) pathogen: (G418) pathogen: (G419) pathogen: (G420) pathogen: (G421) pathogen: (G422) pathogen: (G423) pathogen: (G424) pathogen: (G425) pathogen: (G426) pathogen: (G427) pathogen: (G428) pathogen: (G429) pathogen: (G430) pathogen: (G431) pathogen: (G432) pathogen: (G433) pathogen: (G434) pathogen: (G435) pathogen: (G436) pathogen: (G437) pathogen: (G438) pathogen: (G439) pathogen: (G440) pathogen: (G441) pathogen: (G442) pathogen: (G443) pathogen: (G444) pathogen: (G445) pathogen: (G446) pathogen: (G447) pathogen: (G448) pathogen: (G449) pathogen: (G450) pathogen: (G451) pathogen: (G452) pathogen: (G453) pathogen: (G454) pathogen: (G455) pathogen: (G456) pathogen: (G457) pathogen: (G458) pathogen: (G459) pathogen: (G460) pathogen: (G461) pathogen: (G462) pathogen: (G463) pathogen: (G464) pathogen: (G465) pathogen: (G466) pathogen: (G467) pathogen: (G468) pathogen: (G469) pathogen: (G470) pathogen: (G471) pathogen: (G472) pathogen: (G473) pathogen: (G474) pathogen: (G475) pathogen: (G476) pathogen: (G477) pathogen: (G478) pathogen: (G479) pathogen: (G480) pathogen: (G481) pathogen: (G482) pathogen: (G483) pathogen: (G484) pathogen: (G485) pathogen: (G486) pathogen: (G487) pathogen: (G488) pathogen: (G489) pathogen: (G490) pathogen: (G491) pathogen: (G492) pathogen: (G493) pathogen: (G494) pathogen: (G495) pathogen: (G496) pathogen: (G497) pathogen: (G498) pathogen: (G499) pathogen: (G500) pathogen: (G501) pathogen: (G502) pathogen: (G503) pathogen: (G504) pathogen: (G505) pathogen: (G506) pathogen: (G507) pathogen: (G508) pathogen: (G509) pathogen: (G510) pathogen: (G511) pathogen: (G512) pathogen: (G513) pathogen: (G514) pathogen: (G515) pathogen: (G516) pathogen: (G517) pathogen: (G518) pathogen: (G519) pathogen: (G520) pathogen: (G521) pathogen: (G522) pathogen: (G523) pathogen: (G524) pathogen: (G525) pathogen: (G526) pathogen: (G527) pathogen: (G528) pathogen: (G529) pathogen: (G530) pathogen: (G531) pathogen: (G532) pathogen: (G533) pathogen: (G534) pathogen: (G535) pathogen: (G536) pathogen: (G537) pathogen: (G538) pathogen: (G539) pathogen: (G540) pathogen: (G541) pathogen: (G542) pathogen: (G543) pathogen: (G544) pathogen: (G545) pathogen: (G546) pathogen: (G547) pathogen: (G548) pathogen: (G549) pathogen: (G550) pathogen: (G551) pathogen: (G552) pathogen: (G553) pathogen: (G554) pathogen: (G555) pathogen: (G556) pathogen: (G557) pathogen: (G558) pathogen: (G559) pathogen: (G560) pathogen: (G561) pathogen: (G562) pathogen: (G563) pathogen: (G564) pathogen: (G565) pathogen: (G566) pathogen: (G567) pathogen: (G568) pathogen: (G569) pathogen: (G570) pathogen: (G571) pathogen: (G572) pathogen: (G573) pathogen: (G574) pathogen: (G575) pathogen: (G576) pathogen: (G577) pathogen: (G578) pathogen: (G579) pathogen: (G580) pathogen: (G581) pathogen: (G582) pathogen: (G583) pathogen: (G584) pathogen: (G585) pathogen: (G586) pathogen: (G587) pathogen: (G588) pathogen: (G589) pathogen: (G590) pathogen: (G591) pathogen: (G592) pathogen: (G593) pathogen: (G594) pathogen: (G595) pathogen: (G596) pathogen: (G597) pathogen: (G598) pathogen: (G599) pathogen: (G600) pathogen: (G601) pathogen: (G602) pathogen: (G603) pathogen: (G604) pathogen: (G605) pathogen: (G606) pathogen: (G607) pathogen: (G608) pathogen: (G609) pathogen: (G610) pathogen: (G611) pathogen: (G612) pathogen: (G613) pathogen: (G614) pathogen: (G615) pathogen: (G616) pathogen: (G617) pathogen: (G618) pathogen: (G619) pathogen: (G620) pathogen: (G621) pathogen: (G622) pathogen: (G623) pathogen: (G624) pathogen: (G625) pathogen: (G626) pathogen: (G627) pathogen: (G628) pathogen: (G629) pathogen: (G630) pathogen: (G631) pathogen: (G632) pathogen: (G633) pathogen: (G634) pathogen: (G635) pathogen: (G636) pathogen: (G637) pathogen: (G638) pathogen: (G639) pathogen: (G640) pathogen: (G641) pathogen: (G642) pathogen: (G643) pathogen: (G644) pathogen: (G645) pathogen: (G646) pathogen: (G647) pathogen: (G648) pathogen: (G649) pathogen: (G650) pathogen: (G651) pathogen: (G652) pathogen: (G653) pathogen: (G654) pathogen: (G655) pathogen: (G656) pathogen: (G657) pathogen: (G658) pathogen: (G659) pathogen: (G660) pathogen: (G661) pathogen: (G662) pathogen: (G663) pathogen: (G664) pathogen: (G665) pathogen: (G666) pathogen: (G667) pathogen: (G668) pathogen: (G669) pathogen: (G670) pathogen: (G671) pathogen: (G672) pathogen: (G673) pathogen: (G674) pathogen: (G675) pathogen: (G676) pathogen: (G677) pathogen: (G678) pathogen: (G679) pathogen: (G680) pathogen: (G681) pathogen: (G682) pathogen: (G683) pathogen: (G684) pathogen: (G685) pathogen: (G686) pathogen: (G687) pathogen: (G688) pathogen: (G689) pathogen: (G690) pathogen: (G691) pathogen: (G692) pathogen: (G693) pathogen: (G694) pathogen: (G695) pathogen: (G696) pathogen: (G697) pathogen: (G698) pathogen: (G699) pathogen: (G700) pathogen: (G701) pathogen: (G702) pathogen: (G703) pathogen: (G704) pathogen: (G705) pathogen: (G706) pathogen: (G707) pathogen: (G708) pathogen: (G709) pathogen: (G710) pathogen: (G711) pathogen: (G712) pathogen: (G713) pathogen: (G714) pathogen: (G715) pathogen: (G716) pathogen: (G717) pathogen: (G718) pathogen: (G719) pathogen: (G720) pathogen: (G721) pathogen: (G722) pathogen: (G723) pathogen: (G724) pathogen: (G725) pathogen: (G726) pathogen: (G727) pathogen: (G728) pathogen: (G729) pathogen: (G730) pathogen: (G731) pathogen: (G732) pathogen: (G733) pathogen: (G734) pathogen: (G735) pathogen: (G736) pathogen: (G737) pathogen: (G738) pathogen: (G739) pathogen: (G740) pathogen: (G741) pathogen: (G742) pathogen: (G743) pathogen: (G744) pathogen: (G745) pathogen: (G746) pathogen: (G747) pathogen: (G748) pathogen: (G749) pathogen: (G750) pathogen: (G751) pathogen: (G752) pathogen: (G753) pathogen: (G754) pathogen: (G755) pathogen: (G756) pathogen: (G757) pathogen: (G758) pathogen: (G759) pathogen: (G760) pathogen: (G761) pathogen: (G762) pathogen: (G763) pathogen: (G764) pathogen: (G765) pathogen: (G766) pathogen: (G767) pathogen: (G768) pathogen: (G769) pathogen: (G770) pathogen: (G771) pathogen: (G772) pathogen: (G773) pathogen: (G774) pathogen: (G775) pathogen: (G776) pathogen: (G777) pathogen: (G778) pathogen: (G779) pathogen: (G780) pathogen: (G781) pathogen: (G782) pathogen: (G783) pathogen: (G784) pathogen: (G785) pathogen: (G786) pathogen: (G787) pathogen: (G788) pathogen: (G789) pathogen: (G790) pathogen: (G791) pathogen: (G792) pathogen: (G793) pathogen: (G794) pathogen: (G795) pathogen: (G796) pathogen: (G797) pathogen: (G798) pathogen: (G799) pathogen: (G800) pathogen: (G801) pathogen: (G802) pathogen: (G803) pathogen: (G804) pathogen: (G805) pathogen: (G806) pathogen: (G807) pathogen: (G808) pathogen: (G809) pathogen: (G810) pathogen: (G811) pathogen: (G812) pathogen: (G813) pathogen: (G814) pathogen: (G815) pathogen: (G816) pathogen: (G817) pathogen: (G818) pathogen: (G819) pathogen: (G820) pathogen: (G821) pathogen: (G822) pathogen: (G823) pathogen: (G824) pathogen: (G825) pathogen: (G826) pathogen: (G827) pathogen: (G828) pathogen: (G829) pathogen: (G830) pathogen: (G831) pathogen: (G832) pathogen: (G833) pathogen: (G834) pathogen: (G835) pathogen: (G836) pathogen: (G837) pathogen: (G838) pathogen: (G839) pathogen: (G840) pathogen: (G841) pathogen: (G842) pathogen: (G843) pathogen: (G844) pathogen: (G845) pathogen: (G846) pathogen: (G847) pathogen: (G848) pathogen: (G849) pathogen: (G850) pathogen: (G851) pathogen: (G852) pathogen: (G853) pathogen: (G854) pathogen: (G855) pathogen: (G856) pathogen: (G857) pathogen: (G858) pathogen: (G859) pathogen: (G860) pathogen: (G861) pathogen: (G862) pathogen: (G863) pathogen: (G864) pathogen: (G865) pathogen: (G866) pathogen: (G867) pathogen: (G868) pathogen: (G869) pathogen: (G870) pathogen: (G871) pathogen: (G872) pathogen: (G873) pathogen: (G874) pathogen: (G875) pathogen: (G876) pathogen: (G877) pathogen: (G878) pathogen: (G879) pathogen: (G880) pathogen: (G881) pathogen: (G882) pathogen: (G883) pathogen: (G884) pathogen: (G885) pathogen: (G886) pathogen: (G887) pathogen: (G888) pathogen: (G889) pathogen: (G890) pathogen: (G891) pathogen: (G892) pathogen: (G893) pathogen: (G894) pathogen: (G895) pathogen: (G896) pathogen: (G897) pathogen: (G898) pathogen: (G899) pathogen: (G900) pathogen: (G901) pathogen: (G902) pathogen: (G903) pathogen: (G904) pathogen: (G905) pathogen: (G906) pathogen: (G907) pathogen: (G908) pathogen: (G909) pathogen: (G910) pathogen: (G911) pathogen: (G912) pathogen: (G913) pathogen: (G914) pathogen: (G915) pathogen: (G916) pathogen: (G917) pathogen: (G918) pathogen: (G919) pathogen: (G920) pathogen: (G921) pathogen: (G922) pathogen: (G923) pathogen: (G924) pathogen: (G925) pathogen: (G926) pathogen: (G927) pathogen: (G928) pathogen: (G929) pathogen: (G930) pathogen: (G931) pathogen: (G932) pathogen: (G933) pathogen: (G934) pathogen: (G935) pathogen: (G936) pathogen: (G937) pathogen: (G938) pathogen: (G939) pathogen: (G940) pathogen: (G941) pathogen: (G942) pathogen: (G943) pathogen: (G944) pathogen: (G945) pathogen: (G946) pathogen: (G947) pathogen: (G948) pathogen: (G949) pathogen: (G950) pathogen: (G951) pathogen: (G952) pathogen: (G953) pathogen: (G954) pathogen: (G955) pathogen: (G956) pathogen: (G957) pathogen: (G958) pathogen: (G959) pathogen: (G960) pathogen: (G961) pathogen: (G962) pathogen: (G963) pathogen: (G964) pathogen: (G965) pathogen: (G966) pathogen: (G967) pathogen: (G968) pathogen: (G969) pathogen: (G970) pathogen: (G971) pathogen: (G972) pathogen: (G973) pathogen: (G974) pathogen: (G975) pathogen: (G976) pathogen: (G977) pathogen: (G978) pathogen: (G979) pathogen: (G980) pathogen: (G981) pathogen: (G982) pathogen: (G983) pathogen: (G984) pathogen: (G985) pathogen: (G986) pathogen: (G987) pathogen: (G988) pathogen: (G989) pathogen: (G990) pathogen: (G991) pathogen: (G992) pathogen: (G993) pathogen: (G994) pathogen: (G995) pathogen: (G996) pathogen: (G997) pathogen: (G998) pathogen: (G999) pathogen: (G1000) pathogen: (G1001) pathogen: (G1002) pathogen: (G1003) pathogen: (G1004) pathogen: (G1005) pathogen: (G1006) pathogen: (G1007) pathogen: (G1008) pathogen: (G1009) pathogen: (G1010) pathogen: (G1011) pathogen: (G1012) pathogen: (G1013) pathogen: (G1014) pathogen: (G1015) pathogen: (G1016) pathogen: (G1017) pathogen: (G1018) pathogen: (G1019) pathogen: (G1020) pathogen: (G1021) pathogen: (G1022) pathogen: (G1023) pathogen: (G1024) pathogen: (G1025) pathogen: (G1026) pathogen: (G1027) pathogen: (G1028) pathogen: (G1029) pathogen: (G1030) pathogen: (G1031) pathogen: (G1032) pathogen: (G1033) pathogen: (G1034) pathogen: (G1035) pathogen: (G1036) pathogen: (G1037) pathogen: (G1038) pathogen: (G1039) pathogen: (G1040) pathogen: (G1041) pathogen: (G1042) pathogen: (G1043) pathogen: (G1044) pathogen: (G1045) pathogen: (G1046) pathogen: (G1047) pathogen: (G1048) pathogen: (G1049) pathogen: (G1050) pathogen: (G1051) pathogen: (G1052) pathogen: (G1053) pathogen: (G1054) pathogen: (G1055) pathogen: (G1056) pathogen: (G1057) pathogen: (G1058) pathogen: (G1059) pathogen: (G1060) pathogen: (G1061) pathogen: (G1062) pathogen: (G1063) pathogen: (G1064) pathogen: (G1065) pathogen: (G1066) pathogen: (G1067) pathogen: (G1068) pathogen: (G1069) pathogen: (G1070) pathogen: (G1071) pathogen: (G1072) pathogen: (G1073) pathogen: (G1074) pathogen: (G1075) pathogen: (G1076) pathogen: (G1077) pathogen: (G1078) pathogen: (G1079) pathogen: (G1080) pathogen: (G1081) pathogen: (G1082) pathogen: (G1083) pathogen: (G1084) pathogen: (G1085) pathogen: (G1086) pathogen: (G1087) pathogen: (G1088) pathogen: (G1089) pathogen: (G1090) pathogen: (G1091) pathogen: (G1092) pathogen: (G1093) pathogen: (G1094) pathogen: (G1095) pathogen: (G1096) pathogen: (G1097) pathogen: (G1098) pathogen: (G1099) pathogen: (G1100) pathogen: (G1101) pathogen: (G1102) pathogen: (G1103) pathogen: (G1104) pathogen: (G1105) pathogen: (G1106) pathogen: (G1107) pathogen: (G1108) pathogen: (G1109) pathogen: (G1110) pathogen: (G1111) pathogen: (G1112) pathogen: (G1113) pathogen: (G1114) pathogen: (G1115) pathogen: (G1116) pathogen: (G1117) pathogen: (G1118) pathogen: (G1119) pathogen: (G1120) pathogen: (G1121) pathogen: (G1122) pathogen: (G1123) pathogen: (G1124) pathogen: (G1125) pathogen: (G1126) pathogen: (G1127) pathogen: (G1128) pathogen: (G1129) pathogen: (G1130) pathogen: (G1131) pathogen: (G1132) pathogen: (G1133) pathogen: (G1134) pathogen: (G1135) pathogen: (G1136) pathogen: (G1137) pathogen: (G1138) pathogen: (G1139) pathogen: (G1140) pathogen: (G1141) pathogen: (G1142) pathogen: (G1143) pathogen: (G1144) pathogen: (G1145) pathogen: (G1146) pathogen: (G1147) pathogen: (G1148) pathogen: (G1149) pathogen: (G1150) pathogen: (G1151) pathogen: (G1152) pathogen: (G1153) pathogen: (G1154) pathogen: (G1155) pathogen: (G1156) pathogen: (G1157) pathogen: (G1158) pathogen: (G1159) pathogen: (G1160) pathogen: (G1161) pathogen: (G1162) pathogen: (G1163) pathogen: (G1164) pathogen: (G1165) pathogen: (G1166) pathogen: (G1167) pathogen: (G1168) pathogen: (G1169) pathogen: (G1170) pathogen: (G1171) pathogen: (G1172) pathogen: (G1173) pathogen: (G1174) pathogen: (G1175) pathogen: (G1176) pathogen: (G1177) pathogen: (G1178) pathogen: (G1179) pathogen: (G1180) pathogen: (G1181) pathogen: (G1182) pathogen: (G1183) pathogen: (G1184) pathogen: (G1185) pathogen: (G1186) pathogen: (G1187) pathogen: (G1188) pathogen: (G1189) pathogen: (G1190) pathogen: (G1191) pathogen: (G1192) pathogen: (G1193) pathogen: (G1194) pathogen: (G1195) pathogen: (G1196) pathogen: (G1197) pathogen: (G1198) pathogen: (G1199) pathogen: (G1200) pathogen: (G1201) pathogen: (G1202) pathogen: (G1203) pathogen: (G1204) pathogen: (G1205) pathogen: (G120</p>	

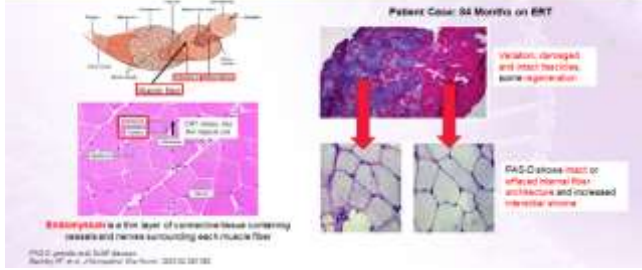
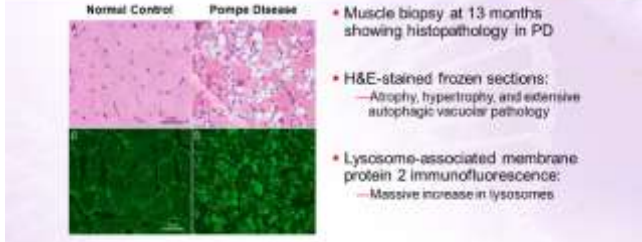
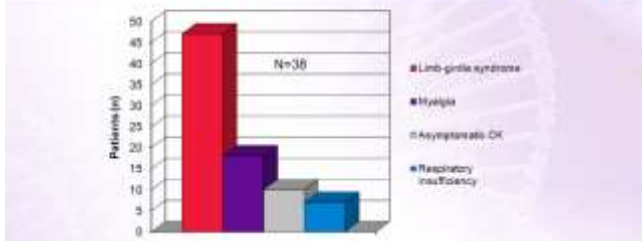

Optimización de los resultados en la enfermedad de Pompe de inicio tardío:

Integración en la práctica de nuevas terapias, marcadores personales para el seguimiento de la enfermedad y toma de decisiones compartida

		<p>variantes <i>GJB2</i>. Y así hay mucho más que aprender en los trastornos de un solo gen.</p>
<p>9.</p>		<p>Ahora, hablemos de la heterogeneidad de la afectación muscular. Nuevamente, nos centramos en el inicio tardío. Si consultamos la bibliografía, entre el 25 % y el 30 % de los casos sintomáticos en adultos pueden presentar una biopsia muscular normal. De nuevo, recuerden donde se tomó esta biopsia. Pero si ven a la izquierda, hay mucha heterogeneidad dentro de las fibras musculares individuales, y pueden tener músculo completamente normal, que está abajo a la derecha. Y si se consulta la EM, esta variabilidad de fibras se ve incluso a nivel de la EM, completamente normal, rodeada de fibra muscular afectada por completo.</p>
<p>10.</p>		<p>Así que creo que hemos aprendido mucho en el espacio de la terapia enzimática, lo que usted y donde usted comienza es donde usted termina. Así que si alguien ha recibido un diagnóstico con menos de 6 meses de edad, se puede ver que después de la terapia enzimática, todavía hay acumulación significativa de glucógeno en esta biopsia de músculo cuádriceps. Si alguien recibe tratamiento con menos de 3 meses de edad, se conoce como Pompe infantil. Estos son solo ejemplos de enseñanza. Casi se puede ver una respuesta dimórfica con algunos músculos de aspecto muy saludable y algunas fibras musculares afectadas. Y cuando el inicio se manifiesta en individuos de menos de 1 mes (que es realmente el objetivo de las pruebas en recién nacidos), se pueden ver fibras musculares muy sanas tras el inicio de la terapia enzimática. Así que esta es una de las lecciones que hemos aprendido.</p>
<p>11.</p>		<p>Luego, a través del brillante trabajo de Nina Raben, hemos aprendido el papel de la autofagia defectuosa y la acumulación autofágica, que también puede producirse justo en el entorno de las pruebas en recién nacidos con biopsias musculares de pacientes con LOPD que nos indican que la patología de la enfermedad comienza temprano y sabemos que hay afectación y anomalías mitocondriales.</p>

Optimización de los resultados en la enfermedad de Pompe de inicio tardío:

Integración en la práctica de nuevas terapias, marcadores personales para el seguimiento de la enfermedad y toma de decisiones compartida

12.	<p>Is There Glycogen Accumulation and Pathophysiology Outside of Muscle Fibers?</p>  <p>Endomyotubule is a thin layer of connective tissue containing vessels and nerves surrounding each muscle fiber.</p> <p>Endomyotubule is a thin layer of connective tissue containing vessels and nerves surrounding each muscle fiber.</p> <p>Endomyotubule is a thin layer of connective tissue containing vessels and nerves surrounding each muscle fiber.</p>	<p>Y ahora lo que también hemos aprendido es si se produce una acumulación de glucógeno y una fisiopatología fuera de la fibra muscular. Y con esto, me refiero al endomio, que es esa fina capa de tejido conectivo que contiene vasos y nervios. Y la clave aquí son los vasos sanguíneos que rodean cada fibra muscular. Recuerden que dependemos de la administración de la terapia enzimática a través de estos capilares y vasos sanguíneos. Y ahora, si miran a la derecha, lo que van a ver es un músculo muy sano. Y allí hay muy buen aclaramiento de glucógeno. Y ahora cuando miran al otro, pueden ver aquí que hay acumulación de algún tipo de material en el intersticio. Y creo que esto se convierte en otro impedimento para la administración y también para la respuesta a la terapia enzimática.</p>
13.	<p>LOPD Identified via NBS (Symptomatic Patient): A New Understanding</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Muscle biopsy at 13 months showing histopathology in PD • H&E-stained frozen sections: <ul style="list-style-type: none"> — Atrophy, hypertrophy, and extensive autophagic vacuolar pathology • Lysosome-associated membrane protein 2 immunofluorescence: <ul style="list-style-type: none"> — Massive increase in lysosomes 	<p>Muy bien, ahora vamos a analizar las pruebas de detección en recién nacidos. Un paciente con enfermedad de Pompe de inicio tardío y la mutación del sitio de empalme IVS a la derecha es un bebé de 13 meses, que ya recibió 2 meses de terapia enzimática, y se puede ver la cantidad de acumulación vacuolar y de glucógeno en este bebé en particular. Así que, una vez más, hay que pensar y manejar el caso con mucha claridad.</p>
14.	<p>LOPD: Frequency of Initial Symptoms</p>  <p>Before 2006</p> <p>■ Limb-girdle syndrome ■ Myalgia ■ Asymptomatic CK ■ Respiratory insufficiency</p>	<p>Ahora, hablemos de los síntomas iniciales. Esta era nuestra comprensión antes de 2006, que fue cuando se aprobó la AVAL alfa-glucosidasa. Pensábamos en ello como una enfermedad muscular de la cintura de las extremidades, enfermedad aproximada de la cintura de las extremidades.</p>
15.	<p>LOPD Is a Multisystem Disease: Recognizing More Phenotypes and Presentations</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Lingual weakness • Ptois • Cardiac manifestations <ul style="list-style-type: none"> — WPW syndrome — Left ventricular hypertrophy • Skeletal manifestations <ul style="list-style-type: none"> — Scoliosis — Rigid spine • Smooth muscle involvement <ul style="list-style-type: none"> — Cardiovascular <ul style="list-style-type: none"> • Basilar artery aneurysm • Aneurysmal dilatation of the thoracic aorta — GI tract <ul style="list-style-type: none"> • Dysphagia • GERD — Airway <ul style="list-style-type: none"> • Bronchomalacia • Tracheomalacia — Bladder <ul style="list-style-type: none"> • Urinary incontinence 	<p>Hoy en día, hemos entendido claramente que es una enfermedad multisistémica con más fenotipos y formas que un paciente puede presentar, incluso con disartria y debilidad de la lengua, ptosis del párpado, manifestaciones cardíacas como WPW y manifestaciones esqueléticas. Pero también quiero centrarme en la afectación del músculo liso porque se ha convertido en una nueva área de conocimiento.</p>

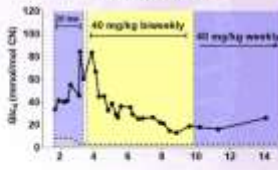
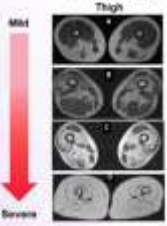
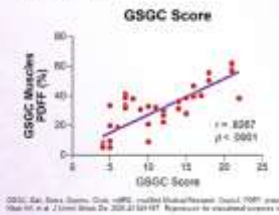
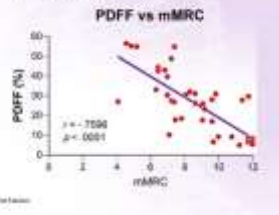

Optimización de los resultados en la enfermedad de Pompe de inicio tardío:

Integración en la práctica de nuevas terapias, marcadores personales para el seguimiento de la enfermedad y toma de decisiones compartida

<p>19.</p>		<p>Ahora, vamos a analizar la enfermedad de Pompe como un continuo. Y así en la parte superior tenemos un bebé con IOPD y otro con LOPD. Se puede ver que con la terapia enzimática, todavía hay un indicio de Gowers en estos pacientes con IOPD que nos indica que se trata de una enfermedad continua. Aquí, en el papel de la evaluación minuciosa, se puede ver la debilidad de los flexores del cuello en un paciente con IOPD. Y también se puede ver en un paciente con LOPD, a pesar de recibir terapia enzimática.</p>
<p>20.</p>		<p>Ahora vamos a analizar algunas diferencias. ¿Podrían estas realmente reflejar la extensión o el impacto del compromiso neurológico en la IOPD? Quiero que se centren en el niño con IOPD que tiene una marcha de golpeteo de pies, que nos indica que podría haber un componente nervioso en esta enfermedad, muy diferente de la marcha lordótica típica que vemos en un paciente con enfermedad de Pompe de inicio tardío. Y ahora veamos otra diferencia. Analicemos la dorsiflexión y la dorsiflexión volitiva. Quiero señalar de nuevo que en alguien con IOPD, hay un compromiso muy temprano del tibialis anterior. Ellos no pueden dorsiflexionar, incluso cuando se les comienza a administrar terapia temprano - una diferencia fundamental en comparación con alguien con enfermedad de Pompe de inicio tardío. Así que, repito, se trata de un continuo, pero en algunos casos puede haber más afectación neurológica con IOPD.</p>
<p>21.</p>		<p>Ahora, vamos a pasar a los biomarcadores. Hemos aprendido desde el principio que Glc₄ es un producto de descomposición del glucógeno. Ahora se utiliza como marcador farmacodinámico de la gravedad de la enfermedad, así como para su seguimiento y la respuesta al tratamiento, como les explicará el Dr. Roberts. Y así, cuanto mayor sea el nivel de Glc₄, mayor será la carga de glucógeno. Recuerden también que podría ser normal en alguien asintomático, pero también si el glucógeno es intralisosomal, porque no hay nada que se nos escape para poder detectar el Glc₄.</p>


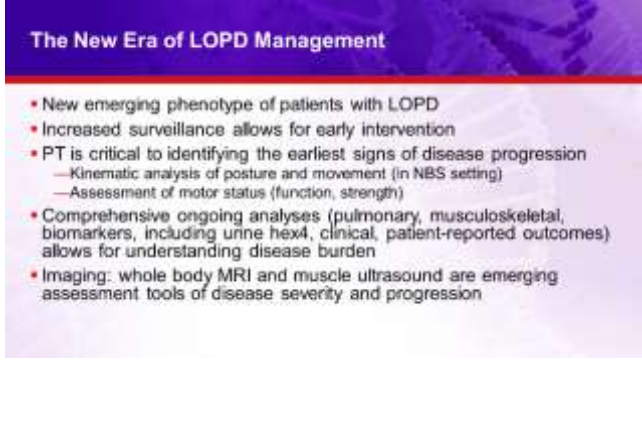

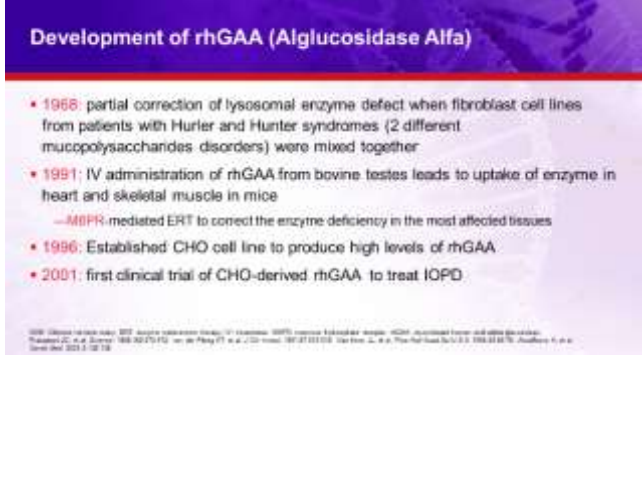
Optimización de los resultados en la enfermedad de Pompe de inicio tardío:

Integración en la práctica de nuevas terapias, marcadores personales para el seguimiento de la enfermedad y toma de decisiones compartida

22.	<p>ERT Dose Increase in Children with IOPD and LOPD</p> <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>También se trata, como he dicho, de un marcador farmacodinámico. Aquí se puede ver el impacto del aumento de la dosis de la terapia enzimática. Se puede ver la disminución de Glc₄ en este paciente y ahora entra en el rango normal. Así que, claramente tiene mucha utilidad. Pero hay que tener en cuenta las normas relacionadas con la edad y observar las tendencias a lo largo del tiempo, no solo en un momento puntual.</p>
23.	<p>Whole Body MRI Patterns in LOPD Over Time and After ERT</p>  <p>Initial Diagnosis</p> <p>Muscle Involvement</p> <ul style="list-style-type: none"> Thigh: vastus lateralis, medialis, intermedius 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>Ahora vamos a analizar la resonancia magnética de todo el cuerpo. Este es un buen trabajo, indicándonos que hay afectación muscular, diferentes maneras de hacer la RM de cuerpo entero, pero está claro a partir de un estudio que, en un paciente con Pompe sin tratamiento, se puede tener un aumento en la infiltración grasa de alrededor del 0,9 % por año. Entonces, ¿qué hace la terapia enzimática? Puede desacelerar este aumento, en promedio, cerca de 0,68 % por año. Una vez más, estamos ante otro marcador de utilidad que podemos utilizar.</p>
24.	<p>Whole Body MRI Clinical Utility and Correlation With Functional Measures</p> <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>Ahora comparémoslo con medidas funcionales. La evaluación del desempeño en cuanto a Marcha, Escaleras, Gowers, Silla, o GSGC, se observó que se correlaciona con la cantidad de fracción de grasa medida por la fracción de grasa de densidad de protones o PDFF. Así que cuanto más alta sea la GSGC, peor será la condición y más grasa se acumulará. Y lo mismo se aplica también con la utilización de la prueba muscular manual, que cuanto mayor sea el nivel de glucógeno según lo evaluado por resonancia magnética, mayor es la PDFF.</p>
25.	<p>Quantitative Muscle Ultrasound and Electrical Myography in LOPD: A Pilot Study of Reliability, Longitudinal Change and Correlation With Function</p> <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>Y ahora vamos a pasar a algo que podría utilizarse más a pie de cama y con mayor rapidez. Se trata de la ecografía muscular. La ecografía muscular cuantitativa. Nuestro grupo había publicado anteriormente sobre el papel de la ecografía muscular cuantitativa en pacientes adultos con LOPD. Y lo mostramos como un marcador de respuesta a la terapia enzimática.</p>

Optimización de los resultados en la enfermedad de Pompe de inicio tardío:

Integración en la práctica de nuevas terapias, marcadores personales para el seguimiento de la enfermedad y toma de decisiones compartida

<p>26.</p>		<p>¿Podemos aplicar esto a las pruebas de detección en recién nacidos? Lo que nos sorprendió mucho, aunque no fue realmente una sorpresa, debo decir, es que los músculos afectados se encuentran realmente en el mismo grupo que observamos en los adultos con LOPD. Por lo tanto, observamos que se trata de una fase temprana en la que estos niños se encuentran muy bien desde el punto de vista funcional. Y también, encontramos una correlación de esto con el aumento de los niveles de CK. Creo que es importante que pensemos en utilizar algunos de estos marcadores de diagnóstico por imágenes no invasivos para el seguimiento y la evaluación de nuestros pacientes.</p>
<p>27.</p>		<p>Así que hoy quiero dejar claro que estamos en una nueva era de diagnóstico y de tratamiento. Hay un nuevo fenotipo emergente, una mayor vigilancia. No estoy diciendo que se empleen los medicamentos en exceso, pero tampoco que se pierda de vista a algunos de estos niños. El fisioterapeuta es su mejor recurso. También lo son un análisis exhaustivo con un enfoque de equipo multidisciplinario, la utilización de diferentes biomarcadores disponibles en su centro, y también el papel de las modalidades de diagnóstico por imágenes. Muchas gracias.</p>
<p>28.</p>		<p>Dicho esto, le cedo la palabra al Dr. Roberts. Muchas gracias, Priya. Hiciste un análisis muy completo de la fisiopatología. Pero lo que nos entusiasma de esta enfermedad es que es tratable, algo poco frecuente en los trastornos neuromusculares e incluso en los metabólicos.</p>
<p>29.</p>		<p>Así que solo voy a hacer un breve repaso histórico de cómo hemos llegado a dónde estamos y cómo hemos alcanzado el entusiasmo de las ERT de segunda generación. Por supuesto, existe un trabajo decisivo realizado a finales de los años 60 que demostró la posibilidad de la corrección cruzada de defectos enzimáticos, observando cultivos de pacientes con trastornos de MPS, Hunter y Hurler, y que demostró que, al menos parcialmente, al utilizar el medio de cultivo de los cultivos pertinentes, se podían corregir en parte los defectos enzimáticos. Se trataba de una idea formidable: con un tratamiento</p>

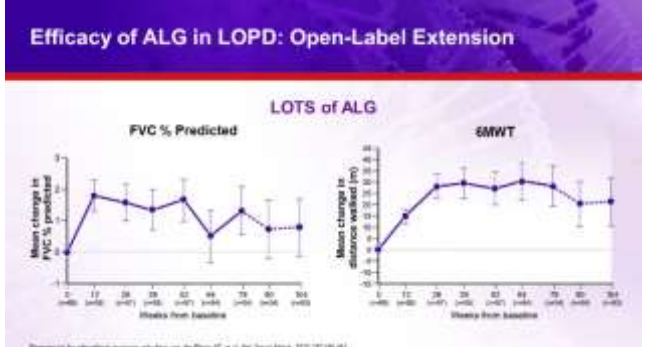
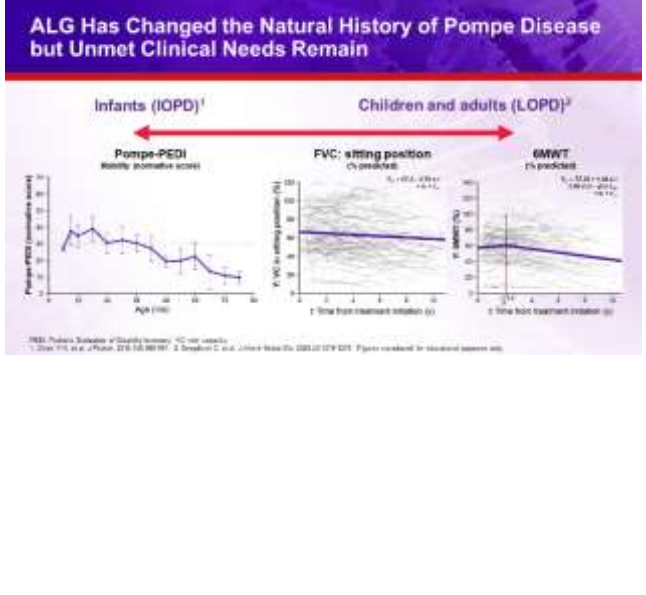
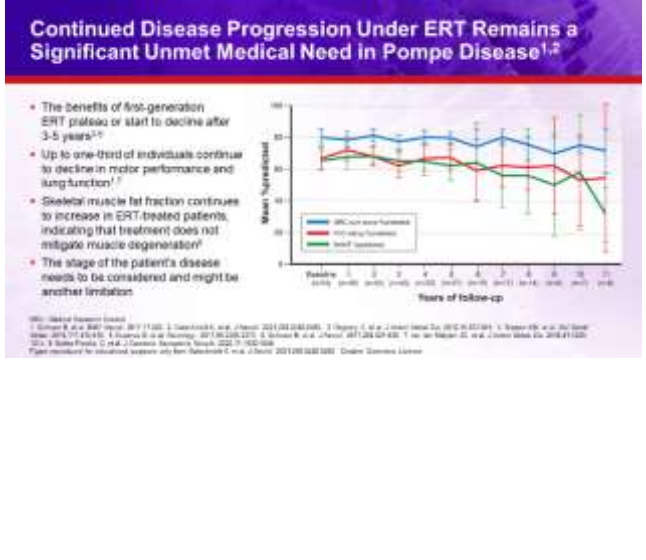
Optimización de los resultados en la enfermedad de Pompe de inicio tardío:

Integración en la práctica de nuevas terapias, marcadores personales para el seguimiento de la enfermedad y toma de decisiones compartida

		<p>serológico se podía mejorar la función celular. Y fue el principio, por supuesto, que condujo al desarrollo de la ERT. Por descontado, fueron Ans van der Ploeg y Arnold Reuser los primeros en demostrar que el tratamiento recombinante intravenoso con GAA podía mejorar parcialmente la deficiencia enzimática en los tejidos, para lo que utilizaron un modelo muy interesante de testículo bovino. También fueron los primeros en demostrar que esto dependía fundamentalmente de los receptores de manosa-6-fosfato expresados en los órganos diana pertinentes. Y como demostró Priya, por supuesto, estamos interesados en el músculo esquelético, en el cardíaco, y potencialmente incluso en el futuro, en el cerebro, aunque, claro, existen problemas de que la ERT atraviese la barrera hematoencefálica. Pero los testículos bovinos no se pueden adaptar a la población humana. Y fue el desarrollo de la línea celular de ovario de hámster chino lo que tuvo una importancia fundamental, y Duke estuvo muy implicado en ello, a la hora de observar que iba a ser un tratamiento viable para los pacientes con este trastorno progresivo y degenerativo, con el primer ensayo clínico en bebés, en realidad en 2001.</p>
<p>30.</p>	<p>IOPD Responds to ERT With CHO-Derived rhGAA Alglucosidase Alfa (ALG): Overall Survival at Age 18 Months</p>	<p>Por supuesto, como subrayaron Ed Wraith y otros en Manchester, nunca se podría hacer un ensayo aleatorizado controlado con placebo en una enfermedad tan tremendamente progresiva como la IOPD. Pero el estudio fundamental en el que participaron Priya y otros, y que incluía a pacientes estudiados en Manchester, demostró que solo 1 de los 62 controles históricos estaba vivo a los 18 meses, frente a los 18 pacientes con IOPD tratados en una fase muy temprana de la enfermedad. Y fue esto y las observaciones, por supuesto, en pacientes adultos y jóvenes lo que llevó a la concesión de licencias para el tratamiento y ha estado disponible ahora durante muchos años, y sin duda ha sido el estándar de atención, de hecho, desde 2006.</p> <p>NOTAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esta es una curva de Kaplan-Meier que ilustra la supervivencia a los 18 meses de edad en el estudio 1602. • En el eje de abscisas (x) se indica la edad del paciente en meses; en el eje de


Optimización de los resultados en la enfermedad de Pompe de inicio tardío:

Integración en la práctica de nuevas terapias, marcadores personales para el seguimiento de la enfermedad y toma de decisiones compartida

		<p>al tratamiento. Las tres pruebas de función pulmonar arrojaron excelentes resultados. En el grupo que recibió tratamiento, la FVC mejoró un 2,4 %, la MIP un 9,2 % y la MEP un 9,7 %. Cabe señalar que estas mejoras no se compararon con el placebo, sino que se basaron en los valores del inicio del tratamiento. Tras las mejoras iniciales, al parecer la FVC, la MIP y la MEP se estabilizaron.</p>
32.		<p>Pero por supuesto, la pregunta es, con esa respuesta temprana en los primeros 6 meses, ¿se mantendrá? Y por supuesto, como se pueden imaginar a partir del estudio LOTS, hubo un estudio de extensión a 104 semanas. Y ciertamente, en esos primeros días, había un profundo optimismo en que estos beneficios se mantuvieran en los pacientes, tanto con respecto a su función respiratoria a la izquierda como a su función motora a la derecha.</p>
33.		<p>Ahora bien, todos reconocemos que la ERT no es un tratamiento definitivo, sino que intenta mejorar la evolución natural de la enfermedad, por así decirlo, para desplazar la curva significativamente hacia la izquierda. Pero pronto se hizo evidente que había necesidades no satisfechas. Por ejemplo, algunos de los primeros pacientes infantiles seguían teniendo deterioro motor. Y los estudios que evalúan datos que van más allá de 10 años tanto en niños como en adultos con LOPD, después de las mejoras iniciales en la estabilización en FVC y pruebas de marcha, se observó desafortunadamente un deterioro progresivo, y esto obviamente refleja nuestra propia práctica clínica y nuestros pensamientos sobre el paciente.</p>
34.		<p>Así que ciertamente observamos beneficios durante 1, 2 e incluso 3 años. Pero luego, a partir de entonces, parece haber un deterioro en muchos. También vale la pena señalar que hasta un tercio de los pacientes no muestran una respuesta inicial en absoluto. Una vez más, se trata de una necesidad fundamental no satisfecha. Hemos oído hablar mucho de la complejidad de la histología muscular en la enfermedad de Pompe y del papel del cambio graso, pero también, por supuesto, de la fibrosis que es un escenario progresivo, degenerativo y posiblemente irreversible. Por lo tanto, necesitamos tratamientos que puedan penetrar en el músculo mejor de lo que hemos observado con los tratamientos actuales, y esto</p>

Optimización de los resultados en la enfermedad de Pompe de inicio tardío:

Integración en la práctica de nuevas terapias, marcadores personales para el seguimiento de la enfermedad y toma de decisiones compartida

		<p>se ha demostrado de forma muy elocuente. Benedikt Schoser estuvo muy involucrado en este estudio STIG, realizado en pacientes españoles, taiwaneses, italianos y alemanes durante 10 años o más. Y, ciertamente, las cifras caen un poco hacia el final. Pero cuando se observa la funcionalidad motora, la FVC, se puede ver un cambio progresivo inevitable hacia esos últimos años. Y vale la pena señalar, por supuesto, que muchos de nuestros pacientes han estado en tratamiento con la enzima existente durante 10 años o más.</p>
35.	 <p>The slide titled "Summary of ERT-Limiting Factors" contains a central red box with the text: "<1% of circulating GAA from first-generation ERT reaches skeletal and cardiac muscle cells". Surrounding this box are four white boxes with red borders, each containing a limiting factor: "ERT relies on delivery of recombinant GAA protein from the bloodstream to its intracellular site of action", "ERT requires high-volume, time-consuming infusions at least every other week", "Biodistribution to muscles is inefficient", and "Immune responses to rGAA can reduce activity of ERT". At the bottom of the slide, there is a small line of text with references: "1. De Paoli et al. Ann Neurol 2014;75: 201-207. 2. Adams R et al. BMC Neurol 2017;17:202. 3. Schoser B et al. Ann Neurol 2017;20: 2. 4. Passafiume G et al. Brain 2016; 139: 252-261."</p>	<p>Entonces, ¿cuál podría limitar el beneficio de la ERT de primera generación, que obviamente fue un elemento revolucionario en la medicina metabólica? Bueno, evidentemente, requiere un tratamiento enzimático con una proteína recombinante y tratar de introducirla desde el torrente sanguíneo hasta la célula, y no solo en la célula, sino en el lisosoma. Y esto es complicado. Uno tiene que administrar un volumen muy grande de enzima, como sabrán, para la enfermedad de Pompe se administra más de 10 veces la cantidad que se administraría, por ejemplo, para la enfermedad de Fabry. Y se trata de una infusión quincenal y, por lo tanto, un tratamiento bastante intrusivo para los pacientes, aunque claramente arroja algún beneficio. La biodistribución en los músculos es muy ineficiente, y en parte, esto, por supuesto refleja el compromiso irregular de las fibras musculares. Todos hemos observado pacientes con biopsias normales y, posteriormente, biopsias muy fibróticas y cambios complejos en un solo vientre muscular. Sin embargo, es muy importante, por supuesto, que esta proteína recombinante se vea como extraña, en particular en los bebés con un nivel de enzima muy bajo, de forma inherente. Así que el ataque inmunológico contra la enzima sin duda puede causar un deterioro en el beneficio. Así que la suma de todos estos factores es bastante desalentadora. Cabe destacar que menos del 1 % de la enzima llegará realmente a las células musculares y luego a los lisosomas.</p>

Optimización de los resultados en la enfermedad de Pompe de inicio tardío:

Integración en la práctica de nuevas terapias, marcadores personales para el seguimiento de la enfermedad y toma de decisiones compartida

<p>36.</p>	<p>Polling Question</p> <p>In your opinion, what percentage of your patients with LOPD are achieving suboptimal outcomes on first-generation ERT?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. None 2. 1-50% 3. More than 50% 	<p>Así que déjenme hacerles una pregunta: Cuando piensan en sus pacientes con LOPD, ¿creen que obtienen una buena respuesta a la actual generación de ERT, o creen que están comenzando a deteriorarse? Aquellos que creen que sus pacientes están muy estables, que levanten la mano. Así es, no hay ni una sola mano levantada. Quiero que los que piensan que sus pacientes no se están deteriorando, pero tal vez tienen el 50 % de la respuesta que tenían inicialmente levanten la mano. Veo tal vez 5 o 6 manos levantadas. Esto pone de manifiesto que el tratamiento de primera generación puede seguir siendo útil para muchos pacientes. ¿Pero qué pasa con aquellos que consideran que los pacientes han empeorado más de un 50 % respecto a su mejoría inicial con el tratamiento de primera generación? Sí, y ciertamente veo muchas más manos levantadas, lo que supone un argumento de peso a favor de los tratamientos de segunda generación.</p>
<p>37.</p>	<p>Avalglucosidase Alfa (AVAL): Mechanism to Improve Muscle Targeting Through Greater Affinity for M6PRs</p> <p>Model based on the crystal structure of human maltase glucosylase-saccharose complex structure and the rhGAA amino acid sequence¹</p>	<p>Así que un enfoque, en relación con el receptor de manosa-6-fosfato, es aumentar en gran medida el número de sitios de unión para esa molécula tan importante. Y esto es de especial importancia si se tiene en cuenta que el nivel de receptores de manosa-6-fosfato en el músculo esquelético es intrínsecamente bajo en comparación con otros tejidos, como el hígado y el riñón. Y esta fue la aval alfa glucosidasa o AVAL. Y muestra el aumento significativo de los sitios de unión con esta nueva 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-naïve LOPD, aged ≥3 years, study participation up to 5.5 years 	<p>Esto se probó formalmente a través del estudio COMET, un estudio de fase III, que fue un estudio aleatorizado, doble ciego. Cabe destacar que todos los pacientes no habían recibido tratamiento al principio, y se los aleatorizó a la primera enzima producida por la misma empresa. Y luego a la nueva enzima en una proporción de 1:1, con un seguimiento de poco menos de 1 año, y luego, obviamente, a todos los pacientes se les ofreció la nueva enzima en un período de tratamiento extendido, que llegó hasta las 283 semanas.</p>

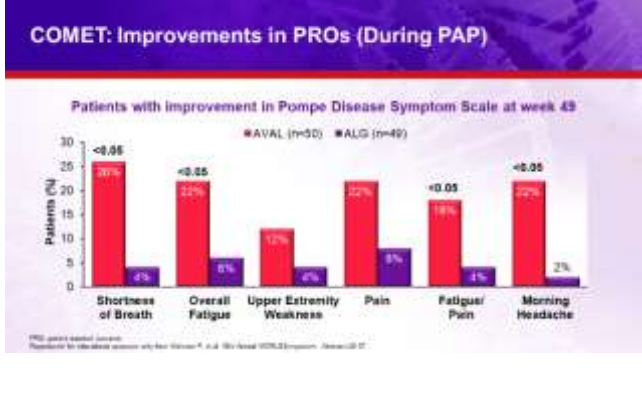
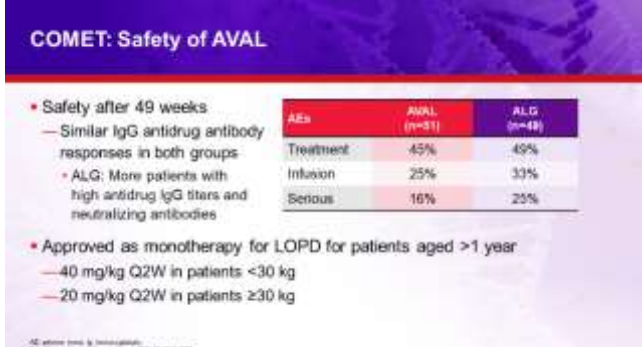
Optimización de los resultados en la enfermedad de Pompe de inicio tardío:

Integración en la práctica de nuevas terapias, marcadores personales para el seguimiento de la enfermedad y toma de decisiones compartida

<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> <p>Secondary endpoint: Change in 6MWT distance (m) from baseline to week 49</p> <p>Analysis for noninferiority: $p = .0074$ Analysis for superiority: $p = .0629$</p> <p>LS mean (SE) change in FVC % predicted: AVAL (+2.28), ALG (+1.48)</p> <p>LS mean (SE) change in 6MWT distance (m): AVAL (+12.71), ALG (-1.18)</p>	<p>De nuevo, por supuesto, los parámetros son siempre complicados en los ensayos clínicos, y la enfermedad de Pompe es sin duda un trastorno heterogéneo. Así que cuando uno se preguntaba si la nueva enzima fue realmente superior o no, ciertamente no fue inferior al tratamiento existente, pero por poco, no fue superior cuando se observaba el resultado primario, que por supuesto era la FVC en este estudio en particular. Sin embargo, cuando se observó el tiempo de caminata de 6 minutos, hubo un claro beneficio estadístico de la nueva enzima con respecto a la preservación y mejora de la función motora, según lo medido por la prueba 6MWT.</p> <p>NOTAS: El cambio respecto al valor inicial del estudio en el porcentaje previsto de FVC en posición erguida mostró una mejora clínicamente significativa como resultado de AVAL, y alcanzó el objetivo estadístico primario de no inferioridad con un margen de 1,1 con un valor p de 0,007 y un IC inferior cercano a cero. Las posteriores pruebas estadísticas de superioridad evidenciaron un valor p de 0,06. Esto se debió a que el estudio no tenía potencia suficiente para detectar el cambio, lo cual es un problema conocido con las enfermedades raras y los tamaños de muestra pequeños y no se debe a la ausencia de diferencias de tratamiento.</p> <p>El criterio de valoración secundario clave de cambio respecto al valor inicial en la distancia recorrida durante la 6MWT también mostró una mejora considerable con el uso de AVAL y, aunque se rompió la jerarquía de prueba predefinida, la diferencia en el efecto del tratamiento entre AVAL y alfa glucosidasa alcanzó un valor p nominal de 0,04.</p>
<p>40.</p>	<p>COMET: AVAL Showed Numerical Improvements vs ALG in Predefined Secondary Endpoints</p> <p>Legend: ← Favours ALG, Favours AVAL →</p> <p>Breathing: FVC % predicted, MEP % predicted, MIP % predicted</p> <p>Walking: 6MWT, m</p> <p>Motor function: MRC composite score (upper limb), GMF-1 total score</p> <p>Quality of life: EQ-5D score, EQ-5D index</p>	<p>Pero, por supuesto, cuando observamos a pacientes con enfermedad de Pompe, y ellos nos indican todo el tiempo que la calidad de su marcha puede haber cambiado o que tienen menos fatiga, es preciso observar otras métricas que apuntalen, mejoren y nos den confianza en los resultados de las medidas de resultado primarias y secundarias. Así que, con respecto a la respiración, obviamente es decisivo y tranquilizador que la MIP y la MEP mejoraran con la enzima de segunda generación, que hubiera mejoras en la función motora, no solo en las pruebas 6MWT sino también con la</p>

Optimización de los resultados en la enfermedad de Pompe de inicio tardío:

Integración en la práctica de nuevas terapias, marcadores personales para el seguimiento de la enfermedad y toma de decisiones compartida

		<p>dinamometría manual y las pruebas cronometradas de levantarse y andar. Y, lo que es más importante, que los pacientes consideraron que su calidad de vida mejoró al utilizar el SF-36 y mediciones más específicas de la enfermedad de Pompe.</p> <p>NOTAS: También se observó coherencia en el efecto más favorable y clínicamente significativo en todos los demás criterios secundarios de valoración de la función respiratoria, la resistencia, la función motora y la calidad de vida relacionada con la salud. El efecto del tratamiento con AVAL fue numéricamente superior a la mejoría observada con la alfa alglucosidasa.</p> <p>Como se muestra en las diapositivas de presentación, todas las medidas de resultado terciarias y exploratorias de la fuerza y la función motoras, así como la calidad de vida, también favorecieron sistemáticamente el resultado del tratamiento con AVAL. La totalidad de los datos muestra claramente una tendencia positiva coherente en múltiples criterios de valoración.</p>																					
<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>8%</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>	Symptom	AVAL (n=50)	ALG (n=49)	Shortness of Breath	26% (<0.05)	4%	Overall Fatigue	22% (<0.05)	8%	Upper Extremity Weakness	12%	4%	Pain	22%	8%	Fatigue/Pain	18% (<0.05)	4%	Morning Headache	22% (<0.05)	2%	<p>Y estos son quizás los datos más sorprendentes de todos. Esta es la Escala de Síntomas de la Enfermedad de Pompe validada. Y se puede ver en rojo la sorprendente mejora en los pacientes que reciben la enzima de segunda generación frente a la primera, ya que muchos de estos pacientes lograron realmente una diferencia estadística muy fuerte, lo que subraya la necesidad de ser dinámicos en los parámetros que utilizamos para evaluar la respuesta de nuestros pacientes y, de hecho, en el futuro, por supuesto, si cambiamos de paciente.</p>
Symptom	AVAL (n=50)	ALG (n=49)																					
Shortness of Breath	26% (<0.05)	4%																					
Overall Fatigue	22% (<0.05)	8%																					
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=48)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Treatment</td> <td>45%</td> <td>48%</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>	AEs	AVAL (n=51)	ALG (n=48)	Treatment	45%	48%	Infusion	25%	33%	Serious	16%	25%	<p>Así que, por supuesto, la pregunta es si este nuevo tratamiento es realmente seguro. Y hubo aproximadamente el mismo número de reacciones asociadas a la infusión, pero en términos de reacciones graves, una ligera reducción en realidad en el tratamiento con AVAL, lo que fue alentador. Y esto condujo, por supuesto, a la aprobación del tratamiento para la LOPD en pacientes mayores de 1 año y con un peso superior a 40 kg.</p>									
AEs	AVAL (n=51)	ALG (n=48)																					
Treatment	45%	48%																					
Infusion	25%	33%																					
Serious	16%	25%																					

Optimización de los resultados en la enfermedad de Pompe de inicio tardío:

Integración en la práctica de nuevas terapias, marcadores personales para el seguimiento de la enfermedad y toma de decisiones compartida

<p>47.</p>	<p>PROPEL Trial: Study Design</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 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 6MWD ≥75 m and ≥80% of the predicted value for healthy adults at screening Strong FVC ≥50% of the predicted value for healthy adults at screening <p><small>PROPEL Clinical Study Design. Version 3.0. © 2017 United Therapeutics. All rights reserved. 2017.01.10.1237.001</small></p>	<p>Esto, por supuesto, se analizó, en su momento, en el estudio más grande sobre la enfermedad de Pompe, el estudio PROPEL. Este estudio se realizó en 123 pacientes. Estos eran pacientes que no habían recibido ningún tratamiento, solo unos pocos pacientes, en realidad. La mayoría de los pacientes habían recibido el tratamiento estándar durante muchos años, de hecho, la mayoría durante más de siete. Se les aleatorizó para que siguieran con el tratamiento actual o para que se les administrara el nuevo tratamiento, CIPA (o alfa cipaglicosidasa)/miglustat, como terapia combinada, con una fase de extensión abierta tras el periodo de análisis primario.</p>															
<p>48.</p>	<p>PROPEL: CIPA + Miglustat vs First-Generation ERT Phase 3 RCT Improvements in Exercise Tolerance (ns)</p> <p>Primary endpoint</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>CIPA/miglustat (n=63)</th> <th>ALG/placebo (n=60)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline, mean (SD), m</td> <td>387.9 (111.8)</td> <td>361.9 (121.3)</td> </tr> <tr> <td>CFR at week 52, mean (SD), m</td> <td>+20.6 (4.8)</td> <td>+7.2 (6.6)</td> </tr> <tr> <td>Difference in CFR at week 52, mean (SE), m</td> <td>+13.4 (3.3)</td> <td>+13.0 (8.0)</td> </tr> <tr> <td>P-value, treatment</td> <td>0.71</td> <td>0.71</td> </tr> </tbody> </table> <p>Prespecified analysis: Overall population (ERT-experienced and ERT-naïve)</p> <p><small>PROPEL Clinical Study Design. Version 3.0. © 2017 United Therapeutics. All rights reserved. 2017.01.10.1237.001</small></p>	Treatment	CIPA/miglustat (n=63)	ALG/placebo (n=60)	Baseline, mean (SD), m	387.9 (111.8)	361.9 (121.3)	CFR at week 52, mean (SD), m	+20.6 (4.8)	+7.2 (6.6)	Difference in CFR at week 52, mean (SE), m	+13.4 (3.3)	+13.0 (8.0)	P-value, treatment	0.71	0.71	<p>Al observar los datos, se aprecia la población general en tratamiento, tanto los que cambiaron como los que no habían recibido tratamiento inicialmente. Y si se observa la medida de resultado primaria, se eligió la prueba 6MWT. Se puede ver que aunque ciertamente hubo una tendencia hacia una mejora en los que recibieron tratamiento con CIPA/miglustat, desafortunadamente, no alcanzó la importancia estadística.</p>
Treatment	CIPA/miglustat (n=63)	ALG/placebo (n=60)															
Baseline, mean (SD), m	387.9 (111.8)	361.9 (121.3)															
CFR at week 52, mean (SD), m	+20.6 (4.8)	+7.2 (6.6)															
Difference in CFR at week 52, mean (SE), m	+13.4 (3.3)	+13.0 (8.0)															
P-value, treatment	0.71	0.71															
<p>49.</p>	<p>PROPEL: CIPA + Miglustat vs First-Generation ERT Phase 3 RCT Improvements in Lung Function</p> <p>Key secondary endpoint</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>CIPA/miglustat (n=63)</th> <th>ALG/placebo (n=60)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline, mean (SD), % predicted</td> <td>101.7 (18.0)</td> <td>98.7 (21.0)</td> </tr> <tr> <td>CFR at week 52, mean (SD), % predicted</td> <td>-0.9 (5.7)</td> <td>-4.0 (5.8)</td> </tr> <tr> <td>Difference in CFR at week 52, mean (SE), % predicted</td> <td>+3.0 (1.2)</td> <td>+3.5 (1.2)</td> </tr> <tr> <td>P-value, treatment</td> <td>0.03</td> <td>0.03</td> </tr> </tbody> </table> <p>Prespecified analysis: Overall population (ERT-experienced and ERT-naïve)</p> <p><small>PROPEL Clinical Study Design. Version 3.0. © 2017 United Therapeutics. All rights reserved. 2017.01.10.1237.001</small></p>	Treatment	CIPA/miglustat (n=63)	ALG/placebo (n=60)	Baseline, mean (SD), % predicted	101.7 (18.0)	98.7 (21.0)	CFR at week 52, mean (SD), % predicted	-0.9 (5.7)	-4.0 (5.8)	Difference in CFR at week 52, mean (SE), % predicted	+3.0 (1.2)	+3.5 (1.2)	P-value, treatment	0.03	0.03	<p>Por el contrario, cuando se observó el criterio de valoración secundario, es decir, los efectos sobre la función respiratoria, se puede ver en la línea azul una preservación de la FVC en los que recibieron la enzima de segunda generación frente al deterioro previsto visto en los que recibieron la enzima de primera generación. Y esto alcanzó una importancia estadística.</p>
Treatment	CIPA/miglustat (n=63)	ALG/placebo (n=60)															
Baseline, mean (SD), % predicted	101.7 (18.0)	98.7 (21.0)															
CFR at week 52, mean (SD), % predicted	-0.9 (5.7)	-4.0 (5.8)															
Difference in CFR at week 52, mean (SE), % predicted	+3.0 (1.2)	+3.5 (1.2)															
P-value, treatment	0.03	0.03															
<p>50.</p>	<p>PROPEL: CIPA + Miglustat vs First-Generation ERT Phase 3 RCT Improvements in Lung Function—SWITCH Patients</p> <p>Key secondary endpoint</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>CIPA/miglustat (n=32)</th> <th>ALG/placebo (n=31)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline, mean (SD), % predicted</td> <td>97.9 (18.1)</td> <td>97.9 (21.0)</td> </tr> <tr> <td>CFR at week 52, mean (SD), % predicted</td> <td>+1.1 (5.7)</td> <td>-4.0 (5.8)</td> </tr> <tr> <td>Difference in CFR at week 52, mean (SE), % predicted</td> <td>+4.1 (1.2)</td> <td>+4.1 (1.2)</td> </tr> <tr> <td>P-value, treatment</td> <td>0.08</td> <td>0.08</td> </tr> </tbody> </table> <p>Prespecified analysis: ERT-experienced</p> <p><small>PROPEL Clinical Study Design. Version 3.0. © 2017 United Therapeutics. All rights reserved. 2017.01.10.1237.001</small></p>	Treatment	CIPA/miglustat (n=32)	ALG/placebo (n=31)	Baseline, mean (SD), % predicted	97.9 (18.1)	97.9 (21.0)	CFR at week 52, mean (SD), % predicted	+1.1 (5.7)	-4.0 (5.8)	Difference in CFR at week 52, mean (SE), % predicted	+4.1 (1.2)	+4.1 (1.2)	P-value, treatment	0.08	0.08	<p>Centrándonos en la mayoría de los pacientes que realmente recibieron el cambio de una enzima a las otras, se puede ver que la diferencia en la FVC entre los que recibieron el cambio y los que siguieron con el tratamiento anterior es aún más notable y tiene un mayor nivel de importancia.</p>
Treatment	CIPA/miglustat (n=32)	ALG/placebo (n=31)															
Baseline, mean (SD), % predicted	97.9 (18.1)	97.9 (21.0)															
CFR at week 52, mean (SD), % predicted	+1.1 (5.7)	-4.0 (5.8)															
Difference in CFR at week 52, mean (SE), % predicted	+4.1 (1.2)	+4.1 (1.2)															
P-value, treatment	0.08	0.08															

Optimización de los resultados en la enfermedad de Pompe de inicio tardío:

Integración en la práctica de nuevas terapias, marcadores personales para el seguimiento de la enfermedad y toma de decisiones compartida

51.	<p>PROPEL: Safety of CIPA + Miglustat</p> <p style="text-align: center;">Safety after 52 weeks</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="background-color: #e91e63; color: white;">AEs</th> <th style="background-color: #00bcd4; color: white;">CIPA + Miglustat (n=45)</th> <th style="background-color: #9c27b0; color: white;">ALG (n=38)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Treatment</td> <td style="text-align: center;">95%</td> <td style="text-align: center;">97%</td> </tr> <tr> <td>Infusion</td> <td style="text-align: center;">25%</td> <td style="text-align: center;">26%</td> </tr> <tr> <td>Serious</td> <td style="text-align: center;">9%</td> <td style="text-align: center;">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 	AEs	CIPA + Miglustat (n=45)	ALG (n=38)	Treatment	95%	97%	Infusion	25%	26%	Serious	9%	3%	<p>¿Y qué se puede decir acerca de la seguridad? Bueno, las reacciones asociadas a la infusión, en torno al 25 %, fueron ciertamente frecuentes y muy similares a las que se observan con la primera enzima. De hecho, hubo pocos efectos secundarios graves. Esto demuestra, por supuesto, que aunque muchos países tienen un programa de terapia domiciliaria extenso y bien establecido, solo en los primeros meses, estos pacientes necesitan una evaluación hospitalaria en caso de que se produzcan estas reacciones graves.</p>
AEs	CIPA + Miglustat (n=45)	ALG (n=38)												
Treatment	95%	97%												
Infusion	25%	26%												
Serious	9%	3%												
52.	<p>PROPEL EXTENSION ERT-Experienced Population: FVC Outcomes</p> <p style="text-align: center;">Sitting % predicted FVC ERT experienced</p> <p>Mean (SD) sitting FVC (% predicted) at baseline: CIPAmiglustat-CIPAmiglustat = 97.7 (23.46), ALG-ALG = 97.2 (21.28)</p> <p>Mean (SD) week 75 FVC (% predicted): CIPAmiglustat-CIPAmiglustat = 95.2 (23.92), ALG-ALG = 91.9 (18.22)</p> <p>Participants (n): CIPAmiglustat-CIPAmiglustat: 52, 51, 51, 50, 50, 49, 48, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1</p>	<p>Centrándonos en si esta respuesta se mantiene, y se trata de pacientes que han recibido ERT y no de la población en general, se puede observar que en los pacientes tratados inicialmente con AVAL, que se muestran en azul, así como en los que recibieron el tratamiento estándar, en morado, se mantuvo la respuesta con respecto a la capacidad vital. Esto es muy alentador.</p>												
53.	<p>PROPEL EXTENSION ERT-Experienced Population: 6MWD Outcomes</p> <p style="text-align: center;">% Predicted 6MWD</p> <p>Mean (SD) change from ATSSM-60 baseline (% predicted) at baseline: CIPAmiglustat-CIPAmiglustat = 98.1 (18.82), ALG-ALG = 98.1 (17.28)</p> <p>Mean (SD) week 75 6MWD (% predicted): CIPAmiglustat-CIPAmiglustat = 94.2 (19.22), ALG-ALG = 94.2 (21.08)</p> <p>Participants (n): CIPAmiglustat-CIPAmiglustat: 52, 51, 51, 50, 50, 49, 48, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1</p>	<p>En los pacientes que habían recibido el nuevo producto, se puede observar un mantenimiento de la respuesta en la prueba 6MWT. Y lo que es más importante, comenzamos a observar un posible deterioro precoz en los pacientes que recibían el tratamiento estándar, que se muestra en morado, pero parece que hubo cierta recuperación, o al menos estabilización, cuando se les cambió a la nueva enzima CIPA.</p>												
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>Así pues, creo que al reunir todos los datos de estos primeros ensayos clínicos, incluidos los estudios de extensión, está claro que es fantástico tener tres opciones de tratamiento para los pacientes. Pero creo que todos reconocemos que las ERT de segunda generación serán un medio muy importante, y sospecho que a largo plazo, antes de que lleguemos a la terapia génica en el futuro. Es probable, dado que los beneficios en algunos pacientes son relativamente modestos, que sea realmente útil pensar en combinar tratamientos con ERT, con terapia de reducción del sustrato e incluso con terapia génica en el futuro, a medida que esté más disponible. Y tenemos que plantearnos detenidamente nuestras decisiones de tratamiento, tanto sobre la base de los datos de estos ensayos como de los datos del mundo real a medida que estén disponibles. Las preferencias de los pacientes también van a ser</p>												

Optimización de los resultados en la enfermedad de Pompe de inicio tardío:

Integración en la práctica de nuevas terapias, marcadores personales para el seguimiento de la enfermedad y toma de decisiones compartida

		<p>muy importantes. Y, no menos importante, tenemos que tener en cuenta múltiples parámetros, entre los que destacan los resultados comunicados por los pacientes, a la hora de tomar estas decisiones sobre el tratamiento y los cambios de terapia. Muchas gracias, y cedo la palabra al profesor Schoser.</p>
55.		<p>Muy bien, buenos días. ¿Qué más puedo añadir después de estas magníficas presentaciones? Así que, en primer lugar, me gustaría darles las gracias por su compromiso de asistir aquí tan temprano y escucharnos. Y creo que esta es realmente una cuestión importante. También me gustaría mostrarles un compromiso, un compromiso a largo plazo con uno de mis pacientes.</p>
56.		<p>Se trata de una paciente que vive con la enfermedad de Pompe desde hace al menos 30 años, y la conocí hace 22. Así que se trata realmente de una relación a largo plazo entre un paciente y un médico que la trata. Todo comenzó en 2004, así que hace realmente mucho tiempo, 20 años, y en aquel momento ella tenía 32 años, se presentó en el departamento de emergencias con entumecimiento del lado izquierdo de la cara y del brazo que le duró 3 horas. A continuación, presentó dolor de cabeza frontal. Los episodios ocurrieron tres veces en un plazo de dos meses. Por eso la internaron. Y por supuesto, había un diferencial. ¿Es una situación similar a un derrame cerebrovascular? ¿Es una migraña o incluso un episodio de convulsiones?</p>
57.		<p>Y por lo tanto, los miembros del personal del departamento de emergencias lo primero que hicieron por la noche fue una tomografía computarizada, y aquí ya se dieron cuenta de que había una dilatación de la arteria basilar y también observaron cierta calcificación. Y por la mañana, decidieron proceder con una resonancia magnética del cerebro y una angiografía. Y allí observaron definitivamente que había algunos cambios en la materia blanca, pero lesiones muy pequeñas. Por supuesto, se trataba de una dilatación de la arteria basilar, lo que llamamos fenotipo megadolicho basilaris. Y había muy bajo flujo sanguíneo allí. Y esta era realmente la situación de esta paciente.</p>

Optimización de los resultados en la enfermedad de Pompe de inicio tardío:

Integración en la práctica de nuevas terapias, marcadores personales para el seguimiento de la enfermedad y toma de decisiones compartida

<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 — Start ERT 20 mg/kg EOW in January 2007 • January 2007 — 6MWD: 385 m — TUG: 27 — WGMS: 3 — FVC: spare and lying; MEP: MEP: normal • July 2023 (16 years on standard ERT) — 6MWD: 60 m on a walker — QMFT: 11 — WGMS: 6 — TUG: 99 s — FVC sitting: 1.47 predicted 48% — R-PAL: 8  <p><small>6MWD: 6-minute walk test; 6MWT: 6-minute walk test; ERT: enzyme replacement therapy; FVC: forced vital capacity; MEP: maximal expiratory pressure; MEP: maximal expiratory pressure; QMFT: quality of movement test; R-PAL: Rapid Progression Assessment; TUG: timed up and go; WGMS: walking gait score; WGMS: walking gait score; FIC: Functional Independence Measure.</small></p>	<p>¿Y qué pasó? En el 2023, esta paciente recibió 400 infusiones de tratamiento estándar. Así que consideren esto: son unos 7 millones de dólares para un paciente a lo largo del tiempo, solo con respecto al tratamiento con la enzima. Y aquí se observa el deterioro. En 2007 pudo caminar 385 metros en 6 minutos y el tiempo de subida y bajada fue de 27. Y también que el grado WGMS fue de 3, pero aun así la función pulmonar estaba conservada, así que todo estaba bien. Y más tarde, se puede observar, estaba sobre todo en una silla de ruedas y con un andador solo podía caminar 60 metros y tenía un deterioro constante en todas las demás funciones motoras. Y además se produjo un gran deterioro de la función pulmonar.</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! — <i>Let's try this new therapy doctor, as I could not embark on any clinical trial!</i> <p>Follow-up after 4 months</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient! — <i>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!</i> <p>Follow-up after 6 months</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6MWD, QMFT, WGMS, FVC: unchanged from July 2023 • TUG: 66 s (normal <10 sec: July 2023: 99 s) • R-PAL: 12 (July 2023: 8) 	<p>Incluso al caminar se observaba que la enfermedad era mucho más prolongada y grave. Este tipo de paciente nunca jamás participaría en un ensayo clínico, nunca pudo, basándose en los criterios de exclusión, participar en uno de estos ensayos de fase II o incluso de fase III. Por lo tanto, tuvimos una relación a largo plazo con ella y hablamos varias veces sobre qué hacer y qué no hacer. Y en octubre vino y me dijo: "Bueno, vamos doctor, probemos de verdad uno de los nuevos tratamientos". Nunca pude participar en ninguno de los ensayos clínicos, y ahora tenemos medicamentos autorizados, así que ¿por qué no voy a probarlos? Y finalmente dije "Sí, ¿por qué no?". Es hora de seguir adelante. Y si todavía hay un tejido funcionalmente preservado en riesgo, puede tratarlo. Entonces, ¿por qué no cambiar el tratamiento de un paciente a una de las nuevas enzimas? Y eso es muy importante. Eso es lo que hicimos. Por supuesto, este es un seguimiento a muy corto plazo. Por descontado que ahora no hay nuevos cambios, pero tampoco hubo nuevos efectos secundarios, pero ella ya está comentando, y ese es el punto que me gustaría resaltar aquí, que "Bueno, esto me devolvió algo de energía", "Ya no tengo tanta fatiga, así que me siento mejor, incluso creo que puedo caminar unos pasos más", y algo más que les sucedió a todos estos pacientes: "Perdí un poco de peso otra vez". Porque si la ingesta de alimentos sigue siendo la misma, pero la capacidad muscular para caminar, para realizar ejercicio disminuye, se gana peso fácilmente, entonces ganará muchos kilos de más. Y ese es uno de los problemas aquí. Al menos fue para</p>

Optimización de los resultados en la enfermedad de Pompe de inicio tardío:

Integración en la práctica de nuevas terapias, marcadores personales para el seguimiento de la enfermedad y toma de decisiones compartida

		<p>ella la primera vez que dijo: "Bueno, algo está cambiando". El mensaje aquí es este "le devolviste la esperanza". Y la esperanza pasa realmente a un compromiso funcional y se está haciendo de nuevo todas las pruebas y también se ha comprometido a ir con mucha frecuencia ahora que se encuentra en el nuevo tratamiento. Y observaremos lo que realmente sucede en el caso de esta paciente a largo plazo. Pero esto es algo muy importante. Así que añadir un segundo tipo de ERT, una ERT de segunda generación, es una decisión muy importante que se ha compartido con la paciente. Por tanto, encuadrando en realidad todo, ¿cuáles son las expectativas? ¿Qué podemos esperar juntos si le administro un nuevo tratamiento? Y he tenido la suerte de contar aquí con un médico de segunda generación, un médico responsable del tratamiento. Tengo aquí en la sala a Stefan Wenninger, un querido colega mío, que ahora está comprometido y sigue trabajando con la paciente. Y también esto añade algo. La relación personal es fundamental en las enfermedades crónicas. Y hay que hablar una y otra vez con el paciente. ¿Cuál es el momento puntual exacto para cambiar? Y, por supuesto, podemos tener todos los conocimientos, pero no hay que descuidar a la comunidad de pacientes con la enfermedad de Pompe. Conocen muy bien nuestros datos clínicos y saben que deben leer esto ahora mismo. Así que por lo tanto tenemos que mantenerlos informados y tratar de difundir este mensaje juntos. Y entonces no es solo esperanza, no es solo un rescate emocional, también se traduce realmente en una nueva perspectiva de tratamiento de una base muy individualizada, y eso es muy 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>Así que, en cierto modo, lo que estamos haciendo es enfrentarnos a un cambio en torno a la enfermedad de Pompe a la hora de tomar decisiones. Tenemos a muchos pacientes comprometidos. Tenemos muchos médicos comprometidos de primera, segunda y, con suerte, tercera generación que trabajan con nosotros. Y también, por supuesto, la industria es necesaria para esto. Ahora contamos con este diagnóstico precoz, sobre todo aquí en Estados Unidos, con las pruebas de detección en recién nacidos. Esto también cambia parte de nuestra forma de pensar. Tenemos un papel</p>

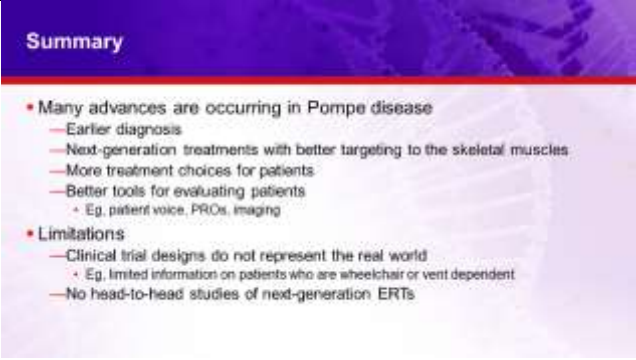
Optimización de los resultados en la enfermedad de Pompe de inicio tardío:

Integración en la práctica de nuevas terapias, marcadores personales para el seguimiento de la enfermedad y toma de decisiones compartida

		<p>cada vez más importante en la toma de decisiones, y necesitamos crear juntos un material en un idioma no especializado que sea realmente una opción equilibrada para debatir los diferentes tratamientos que disponemos. También necesitamos integrar un equipo multidisciplinario que realmente tenga una visión integral del paciente. Y esa es una de mis esperanzas. Y escucharon esto ayer por la mañana, que necesitamos este paso siguiente de digitalización en nuestros resultados informados por los pacientes, y en todos nuestros diseños de ensayos clínicos, pues todavía estamos atascados en el siglo pasado con la forma de elaborar los informes. Así las pruebas 6MWT y todo esto, son realmente pruebas del pasado. Tenemos que seguir adelante en nuestros ensayos clínicos, en las cosas nuevas, y eso está aquí. Y otra cosa que quizás no era un punto muy importante en Estados Unidos, pero para todos estos tratamientos ahora en Europa tiene la opción de infusión a domicilio. Conocemos un poco los riesgos que esto conlleva, pero en cualquier caso, es realmente una nueva forma de que los pacientes reciban este tratamiento en su casa. Además, necesitan un seguimiento muy de cerca. Esa es otra cosa que no podemos olvidar con el paso del tiempo. Así que tenemos que hacer un seguimiento con ellos y conocer una vía de comunicación que tenga una estrategia para desarrollar todas estas cosas que necesitamos para utilizar realmente este tipo de enfoque.</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>Ahora también tengo una pregunta de sondeo para ustedes. ¿Cuál de las siguientes opciones es la que más desea para mejorar el tratamiento de sus pacientes con enfermedad de Pompe? Aquí hay cuatro respuestas. Material educativo para el paciente sobre las diferentes opciones terapéuticas, métodos para incorporar a miembros de equipos multidisciplinarios, dispositivos digitales de entrada de datos para el seguimiento del paciente o métodos para el seguimiento de la infusión domiciliaria por el propio paciente. Así que, ¿quién vota por la número 1? Bien. ¿Quién vota por la número 2? Sí, de acuerdo. ¿Por la número 3? Sí, bien. ¿Y quién vota por métodos para el seguimiento en casa?</p>

Optimización de los resultados en la enfermedad de Pompe de inicio tardío:

Integración en la práctica de nuevas terapias, marcadores personales para el seguimiento de la enfermedad y toma de decisiones compartida

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>Bien, permítanme concluir nuestro simposio. Tuvimos dos oradores estupendos. Realmente sacaron a relucir las nuevas ideas que tenemos con respecto a esta enfermedad. Creo que eso es muy bueno. Estamos diagnosticando antes. Ahora tenemos dos tipos de tratamientos de nueva generación. Se dirigen mejor al músculo esquelético. Todavía tenemos la cautela que supone el sistema nervioso central. Creo que necesitamos más opciones de tratamiento para los pacientes, y ahora tenemos al menos tres. Eso está muy bien. Pero supongo que en el futuro solo tendremos dos de estas ERT, finalmente. En cualquier caso, necesitamos tener mejores herramientas para la evaluación de nuestros pacientes. Así que tenemos que integrar un poco más. De nuevo, incorporar las opiniones de los pacientes, los PRO y hacer hincapié en el diagnóstico por imágenes. Creo que esto se ha descuidado. Tenemos que hacer más y todavía tenemos algunas limitaciones menores. Considero que el diseño de los ensayos clínicos no se está trasladando realmente al mundo real. Esto concuerda, si observamos los conjuntos de datos preclínicos y los ensayos clínicos y, a continuación, los ensayos clínicos y la situación en el mundo real. Por desgracia, esto siempre supone una disminución de la eficacia de lo que estamos haciendo y tenemos que reformularnos muchas cosas. Entonces, ¿cuál es realmente la parte en la que tenemos que trabajar más y dónde necesitamos más ideas? Ahí también se necesitan cerebros jóvenes y frescos. Y, por supuesto, no disponemos de este tipo de estudio cara a cara con nuestras ERT de nueva generación. Pero creo que parte de esto se puede hacer en los estudios de registro que realmente podrían hacer un trabajo similar en las dos nuevas enzimas. Así tendremos más información y quizás el año que viene podamos presentar los primeros resultados.</p>
-----	---	--