



2ND SUMMIT  
**RARE**  
**DISEASES**  
C O P A C

# Manejo de las reacciones asociadas a TRE

sanofi



2ND SUMMIT  
**RARE**  
**DISEASES**  
COPAC  
sanofi



*Conferencista:*

**Sergio Salgado**

Servicio de neurología clínica FOSCAL y CIE,  
Bucaramanga, Colombia

Docente posgrado medicina interna UNAB

Docente posgrado neurología FUCS

Co-autor del consenso colombiano para la  
enfermedad de Pompe

**sanofi**

## **Declaración de Conflicto de Intereses:**

La información contenida en esta presentación está dirigida al profesional de la salud con la intención de brindar información científica de interés y refleja las consideraciones del autor y no las de SANOFI. Cualquier indicación OFF LABEL mencionada será con el único objetivo de intercambio científico y no representa una promoción. SANOFI no recomienda indicaciones que no estén contenidas en la información para prescribir aprobada de sus productos en Colombia.

# Reacciones asociadas a la rhGAA



# Estado del material inmunológico de reacción cruzada (CRIM)

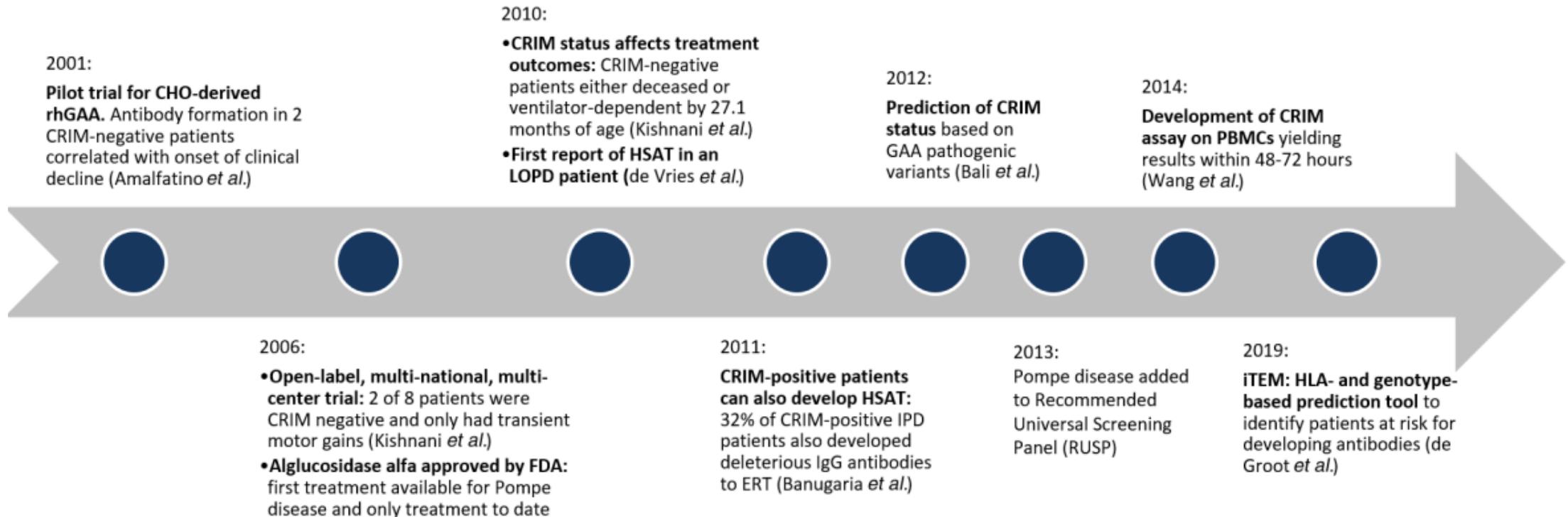
Clasificación	<b>Negativo</b>	Pacientes con proteína GAA natural no detectable (rhGAA reconocida como agente extraño) mayor riesgo de neutralización
	<b>Positivo</b>	Pacientes con proteína GAA detectable (menor riesgo de neutralización)

Asociaciones	<b>Genotipo</b>	CRIM negativo asociado a mutaciones más graves
	<b>Clínica</b>	CRIM negativo mayor expresión clínica y peores desenlaces
	<b>Anticuerpos</b>	CRIM negativos títulos elevados y persistentes

Limitaciones	<b>CRIM negativo</b>	25-32% no tienen restos de GAA y por ende títulos elevados de anti rhGAA, pero no todos los CRIM negativos desarrolla títulos altos
	<b>CRIM positivo</b>	No todos desarrollan títulos bajos (20% puede tener títulos altos)

Métodos de medición	<b>Sérico</b>	Western blot en células mononucleares (sensibilidad 82%)
	<b>Biopsia piel</b>	Western blot en fibroblastos (invasivo y más tiempo de procesamiento)

# Entendiendo la relación entre el estado CRIM y anticuerpos IgG



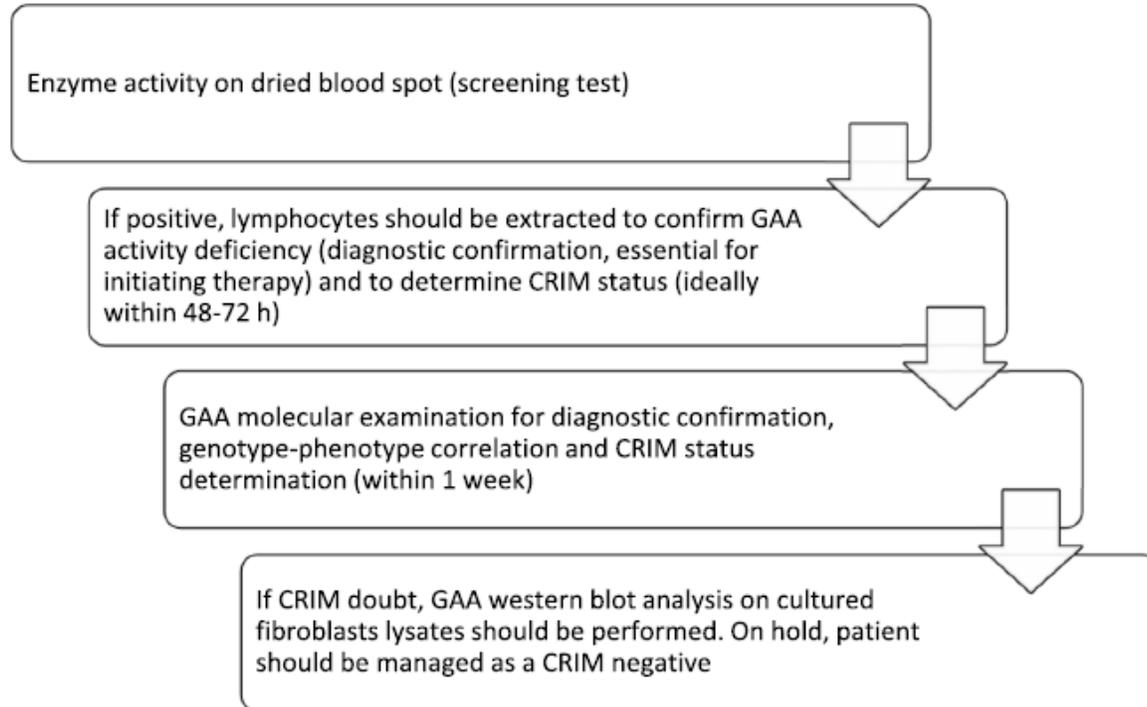
# Correlación genotipo / CRIM

Es posible predecir el 90% de los estado CRIM a través del tipo de mutación

Tipo de mutaciones	Alelos afectados y predicción CRIM	Excepciones
Nonsense, frameshift, delección exónica múltiple	Dos alelos (Homocigoto o heterocigoto compuesto) = <b>CRIM negativo</b>	Codón de terminación prematura en el ultimo exón Delección del marco de lectura
Missence	Al menor un alelo afectado = <b>CRIM positivo</b>	Mutación puntual que abole el codón de incitación de metionina
Splicing	Difícil de predecir	-

# Evaluación de estado CRIM

## Caso por sospecha clínica

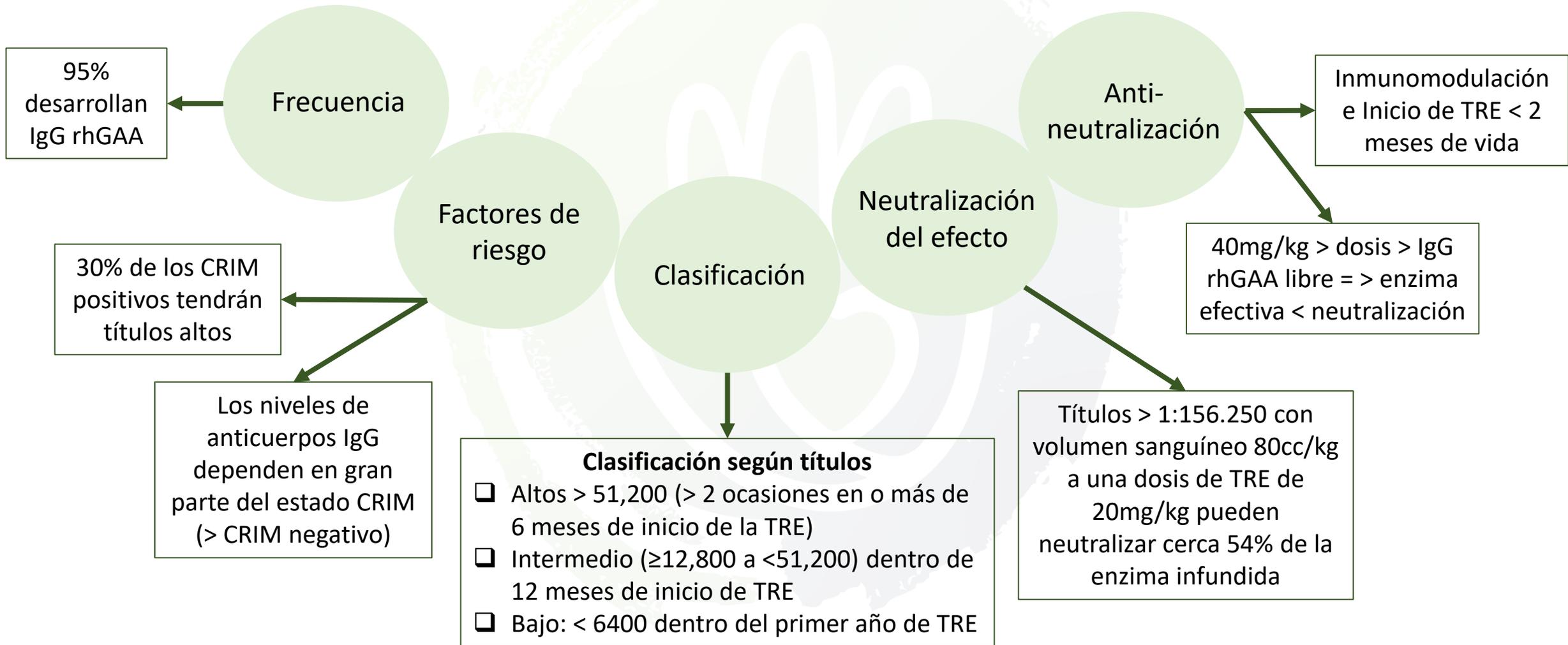


**Idealmente** en IOPD se debe determinar el estado CRIM **antes** del inicio de la TRE, pero...

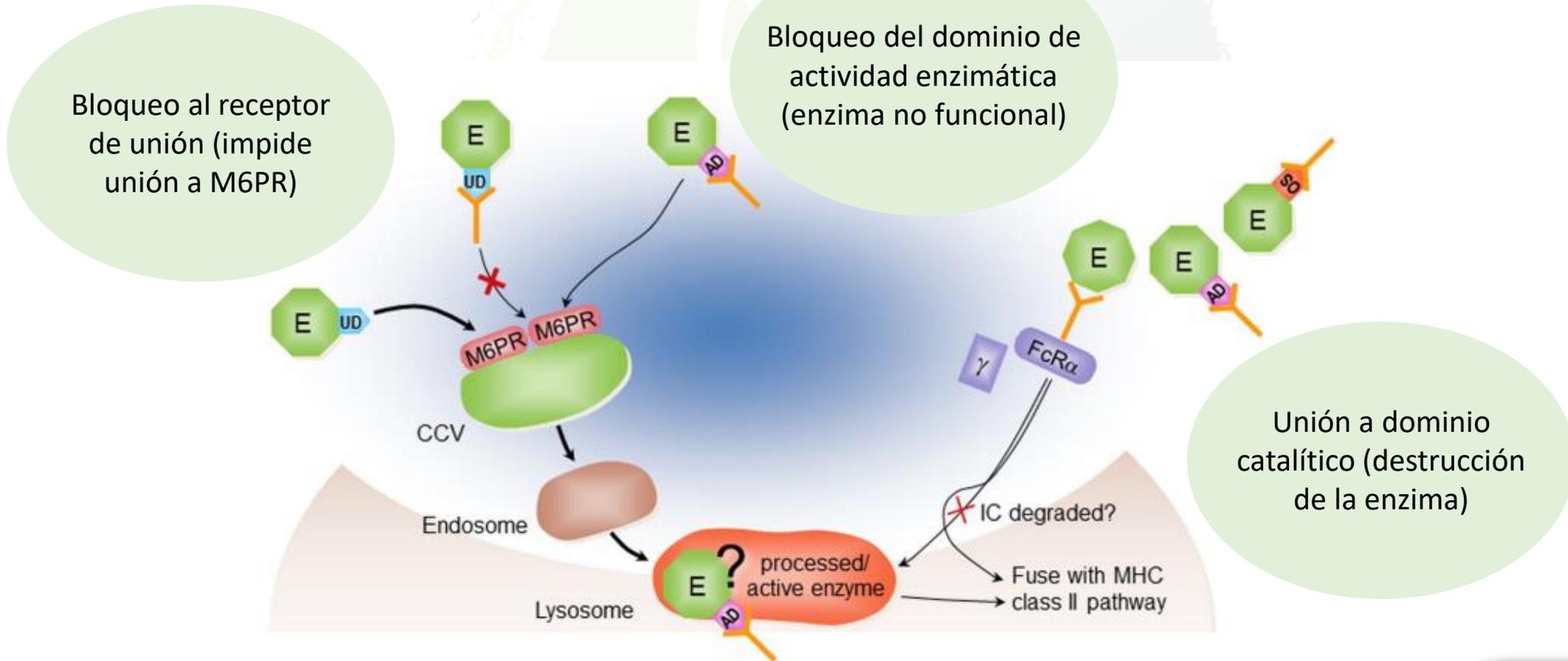


Si no se puede obtener **oportunamente** el estado CRIM o hay dudas, **manejarlo como una CRIM negativo**

# Anticuerpo IGG contra rhGAA



# Mecanismos de neutralización del efecto



# Impacto de IgG contra rh-GAA en IOPD

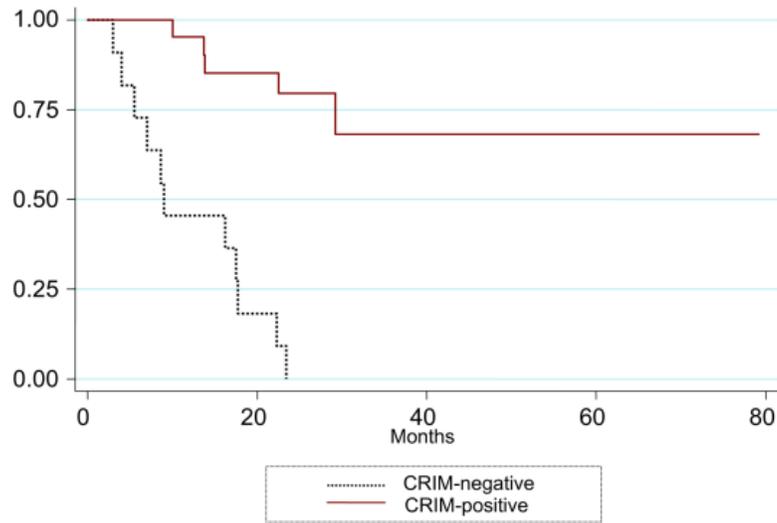
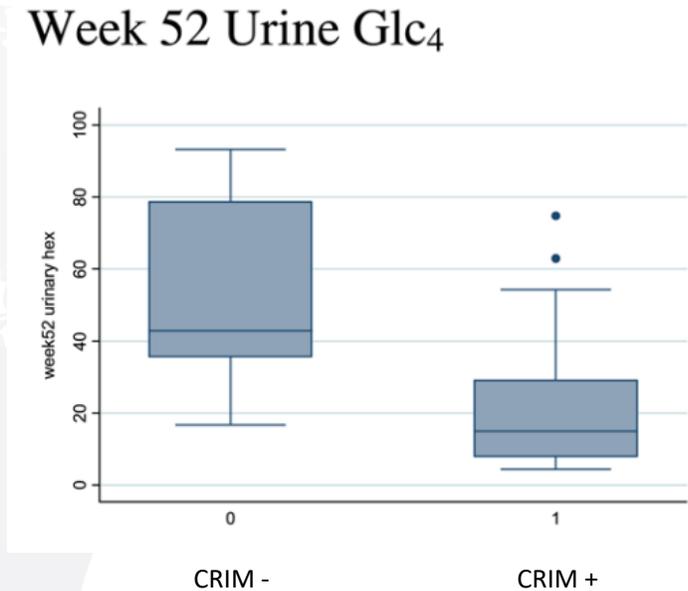
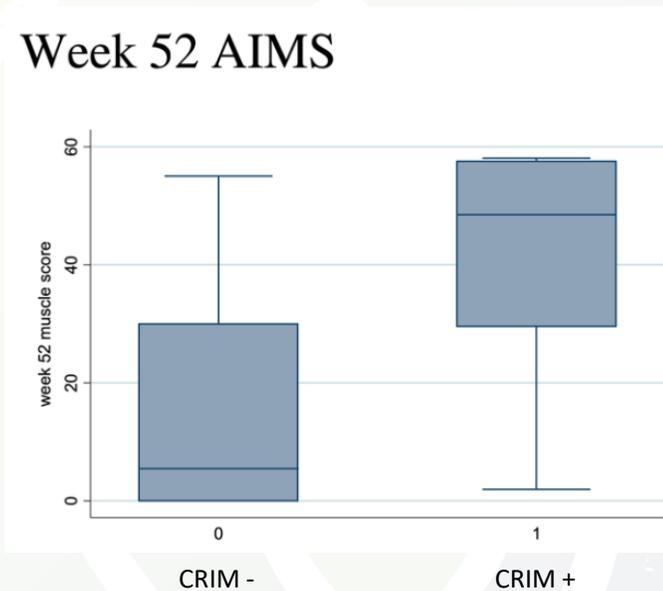
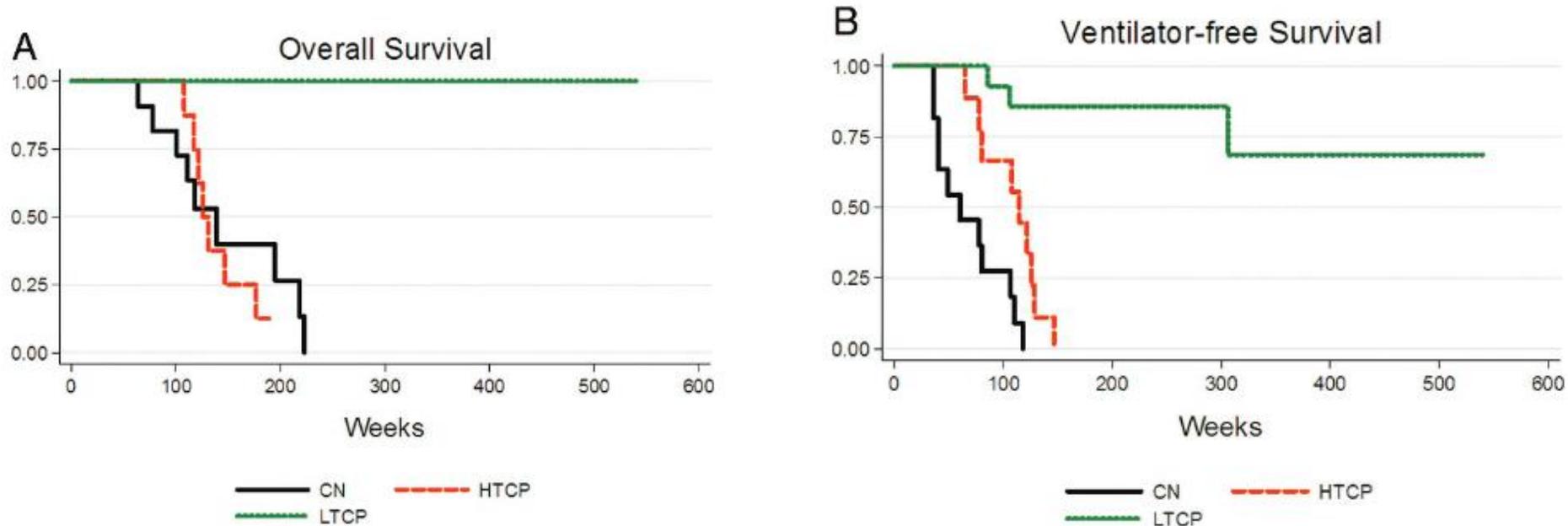


Fig. 2. Kaplan-Meier curve of ventilator-free survival of the CRIM-negative ( $n = 11$ ) and CRIM-positive ( $n = 21$ ) patients.



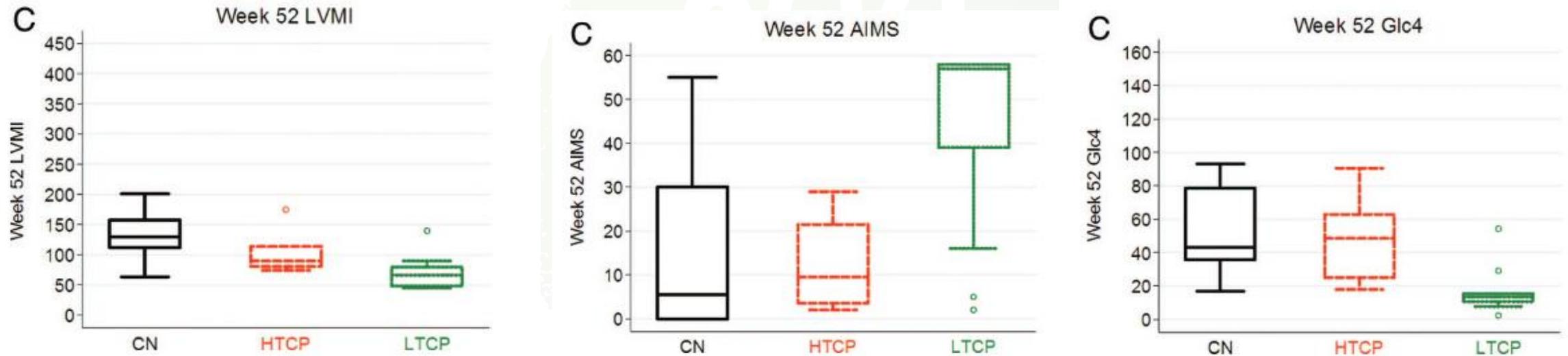
- ❑ A la semana 52 de TRE, los CRIM negativos tenía casi 200 veces más anticuerpos IgG que los CRIM positivos
- ❑ El 54,5% de los CRIM negativos requirieron ventilación vs 4,8% de los CRIM positivos
- ❑ Los CRIM positivos tenía mejor función motora gruesa y niveles de Glc4 más bajos

# Impacto de los niveles de IgG contra rh-GAA IOPD



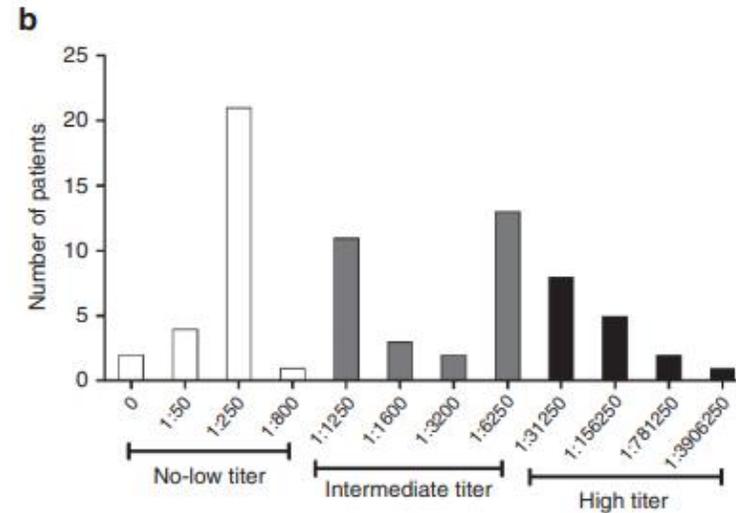
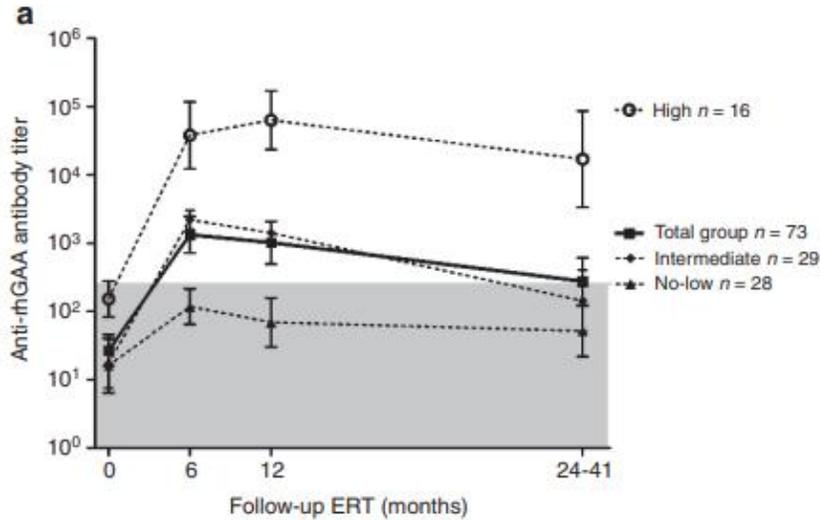
Sin importar el estado CRIM, el tener títulos altos y sostenidos de IgG contra rhGAA generan un impacto negativo en los desenlaces de sobrevida y requerimiento de ventilación

# Impacto de los niveles de IgG contra rh-GAA IOPD



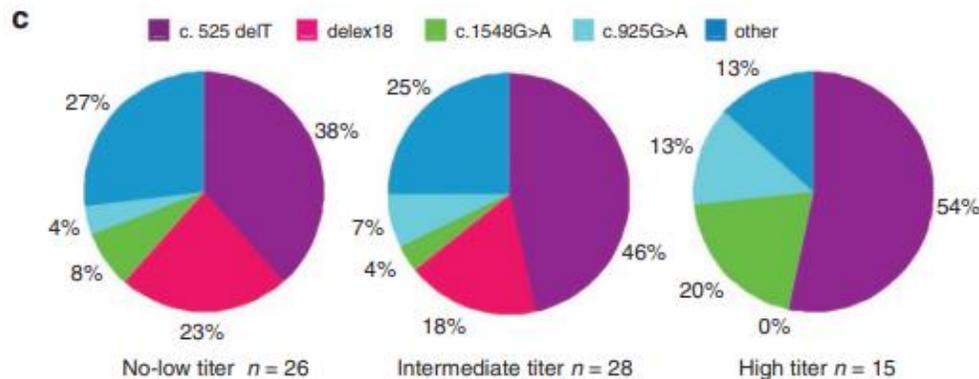
Sin importar el estado CRIM, el tener títulos altos y sostenidos de IgG contra rhGAA generan un impacto negativo en los desenlaces de motores, cardiomiopatía y niveles de Glc4

# Impacto de IgG contra rh-GAA en LOPD



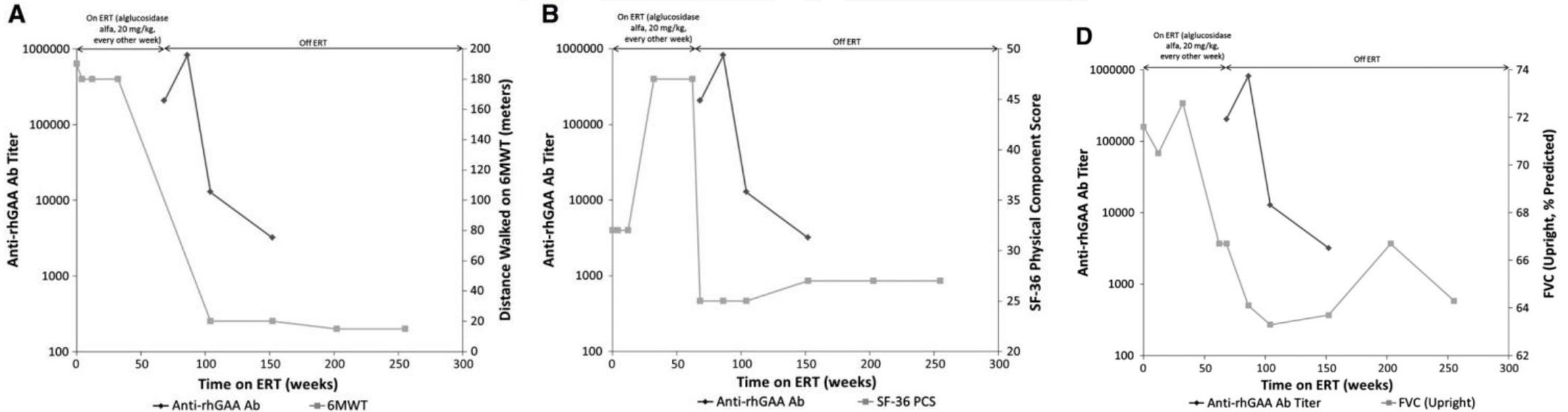
Títulos altos 22%  
Títulos intermedios 40%  
Bajos o nulos 38%

Correlación significativa entre niveles de títulos y reacciones asociadas a infusiones



Solo el 10% de los pacientes con títulos altos y sostenidos tuvieron evidencia de neutralización del efecto

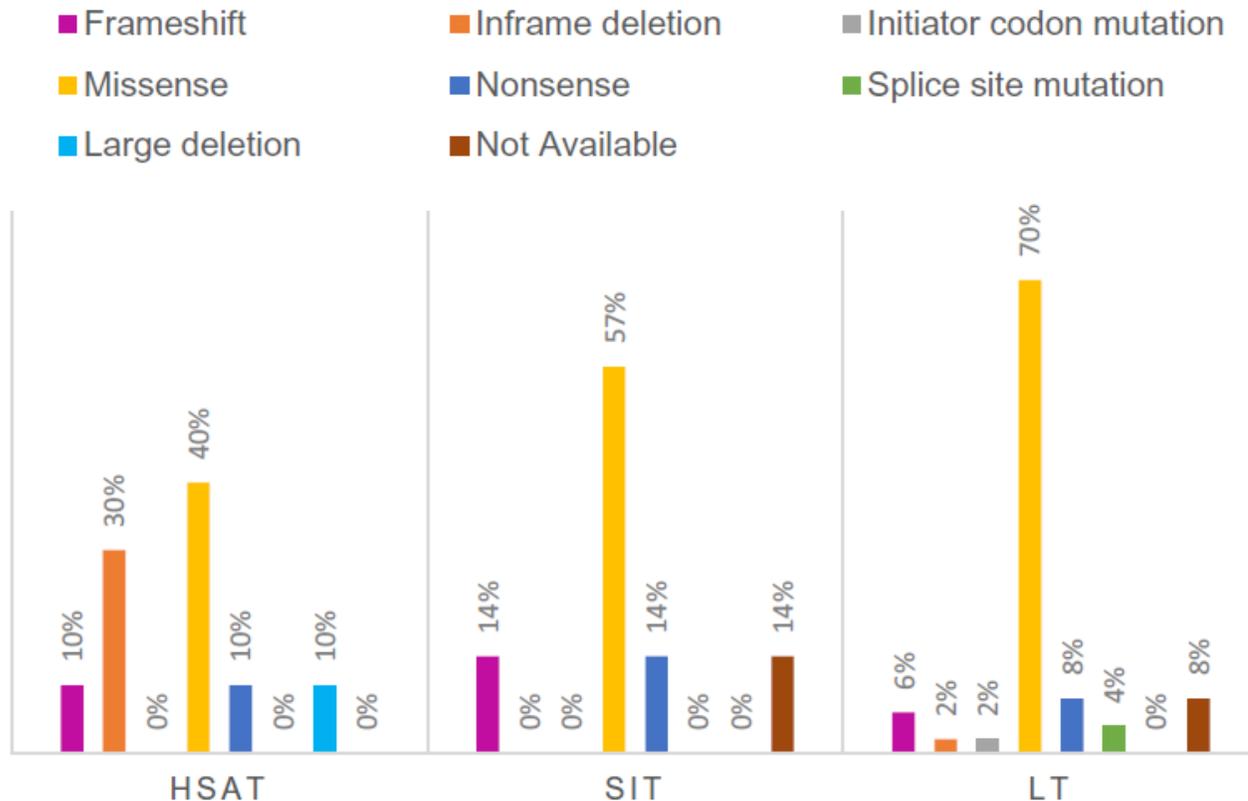
# Impacto de IgG contra rh-GAA en LOPD



Pacientes LOPD con títulos altos de IgG contra rh-GAA (rangos entre 1:102,400 - 1:819,200), donde se observa efecto neutralizante para la distancia recorrida en metros, calidad de vida y porcentaje de CVF

# Correlación genotipo / títulos de anticuerpos

Variabilidad de respuesta inmunológica (n = 83)



Identificación de pacientes con alto riesgo de desarrollar IgG contra rhGAA a través del tipo de HLA y epítomos de células T individualizados (iTEM)

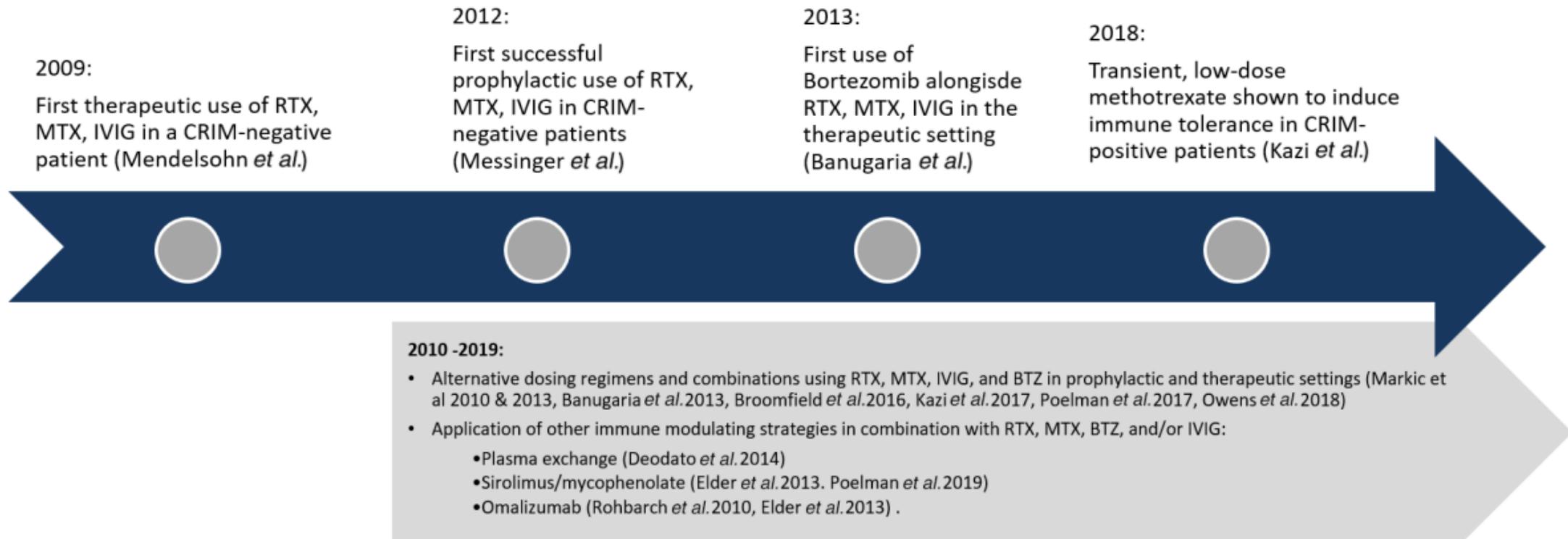


Permitirá seleccionar pacientes CRIM positivo candidatos a inducción de tolerancia inmunológica

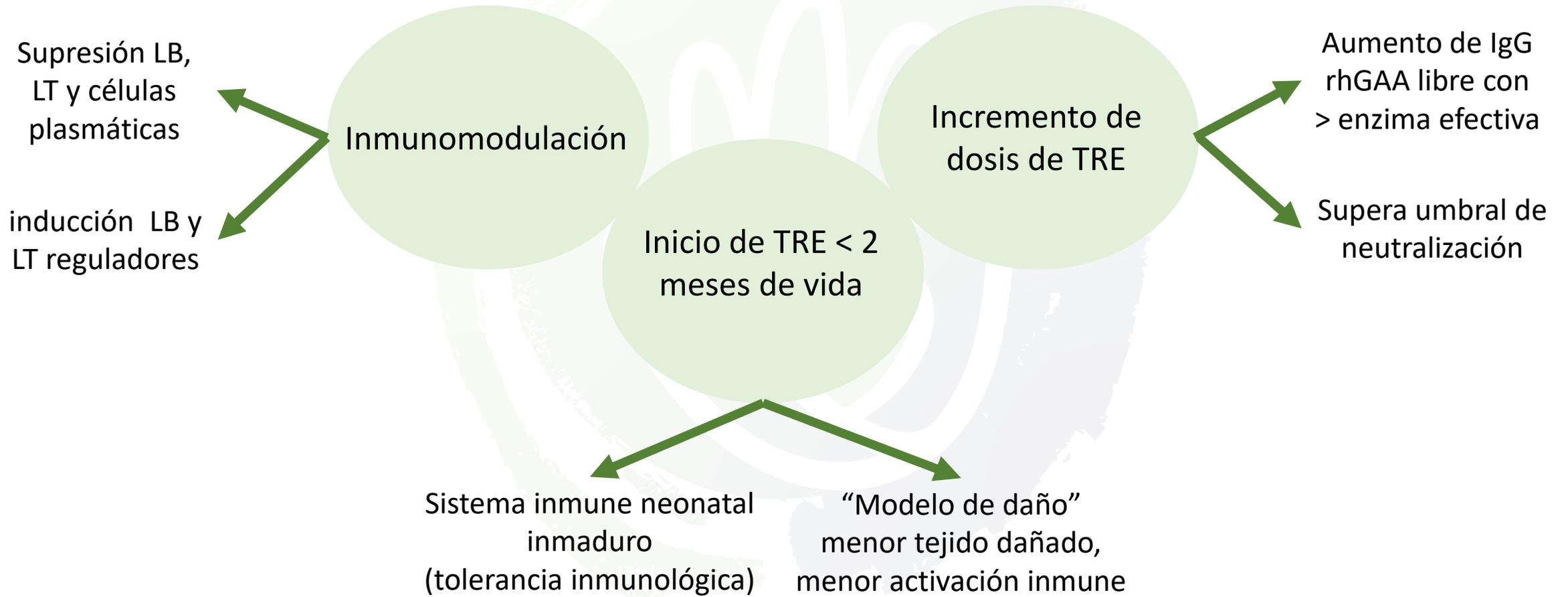
# Evaluación de anticuerpos



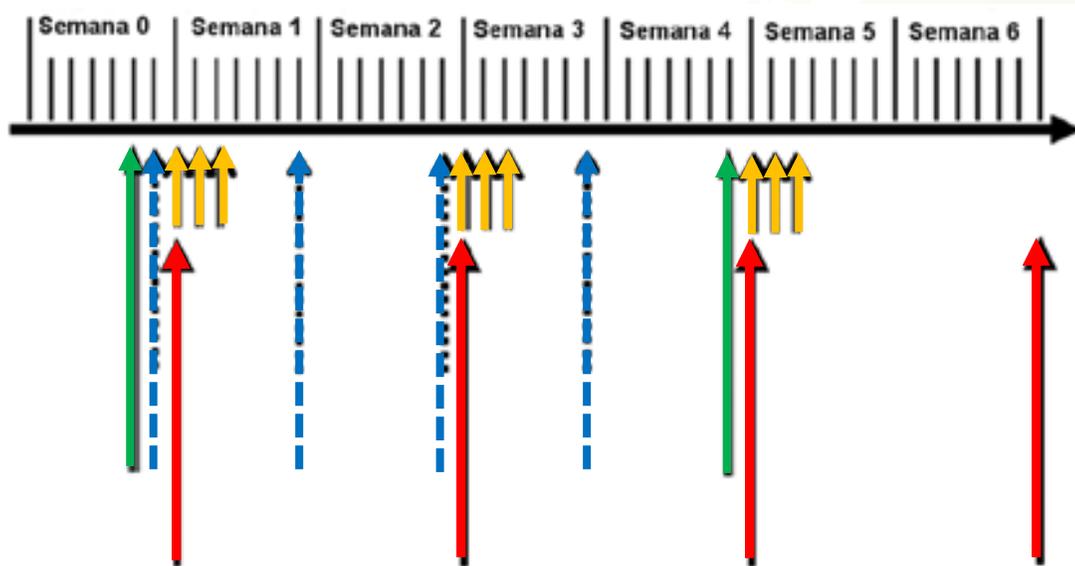
# Buscando una solución a la neutralización del efecto



# Efecto anti-neutralización



# Esquema de inmunomodulación



- Alfa-glucosidasa recombinante humana (20 mg/kg cada 2 semanas)
- Rituximab IV (375 mg/m<sup>2</sup>; si BSA <0,5 m<sup>2</sup>, 12,5 mg/kg)
- Metotrexato SC (0,4 mg/kg)
- Inmunoglobulina intravenosa (400-500 mg/kg)

**Rituximab**  
Supresión B y restauración de linfocitos T

**IVIG**  
Inmunidad pasiva (< infecciones)  
Regulación a la baja de IgG

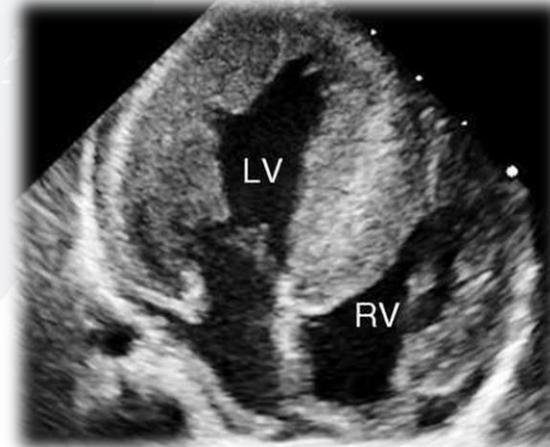
**Metotrexate**  
Elimina linfocitos T específicos para rhGAA y B residuales

- ☐ Rituximab IV cada semana por 4 semanas y luego mantenimiento
- ☐ IVIG cada 4 semanas
- ☐ Metorexate oral cada semana

# Caso de inmunomodulación **CRIM** negativo

<b>Edad de inicio</b>	Neonatal
<b>Clínica inicial</b>	Alteración de deglución (SNG), hipotonía y debilidad muscular (no ventilación)
<b>Diagnóstico</b>	1,2 meses
<b>CRIM</b>	Negativo
<b>Mutación</b>	c.del525T
<b>Inicio de TRE</b>	1,9 meses

Perfil clínico inicial	Resultado
Rx tórax	Cardiomegalia
Ecocardiograma	200gr/m <sup>2</sup>
AMIS score	6

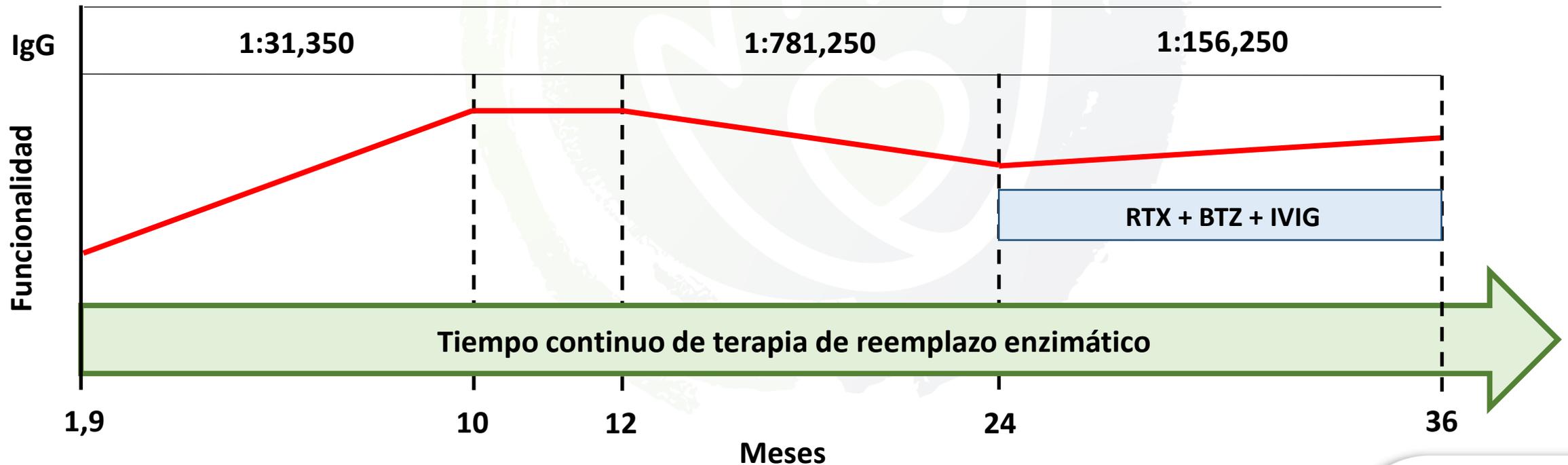


# Caso de inmunomodulación **CRIM** negativo

Seguimiento	Resultado
ECO TT	83,9 gr/m2
Deglución	Retiro de SNG
AIMS score	58
Motor	independiente

Seguimiento	Resultado
ECO TT	139 gr/m2
Motor	Gowers e hipertrofia gastrocnemios

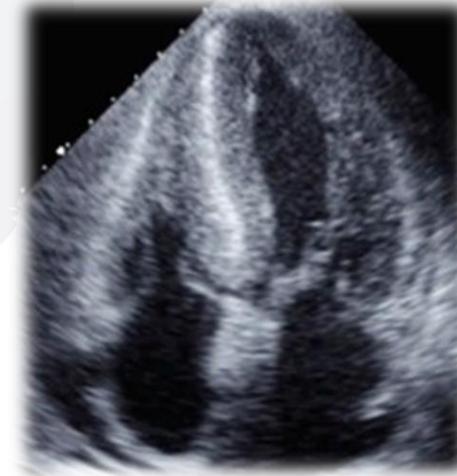
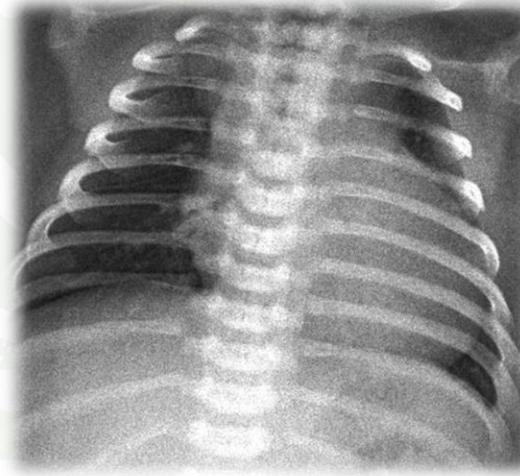
Seguimiento	Resultado
ECO TT	55 gr/m2
Motor	Marcha independiente



# Caso de inmunomodulación **CRIM positivo**

<b>Edad de inicio</b>	Neonatal
<b>Clínica inicial</b>	Taquipnea persistente, hipotonía grave y debilidad muscular (no ventilación)
<b>Diagnóstico</b>	2,5 meses
<b>CRIM</b>	Positivo
<b>Mutación</b>	c.2481 + 102_2646 + 31del538
<b>Inicio de TRE</b>	3 meses

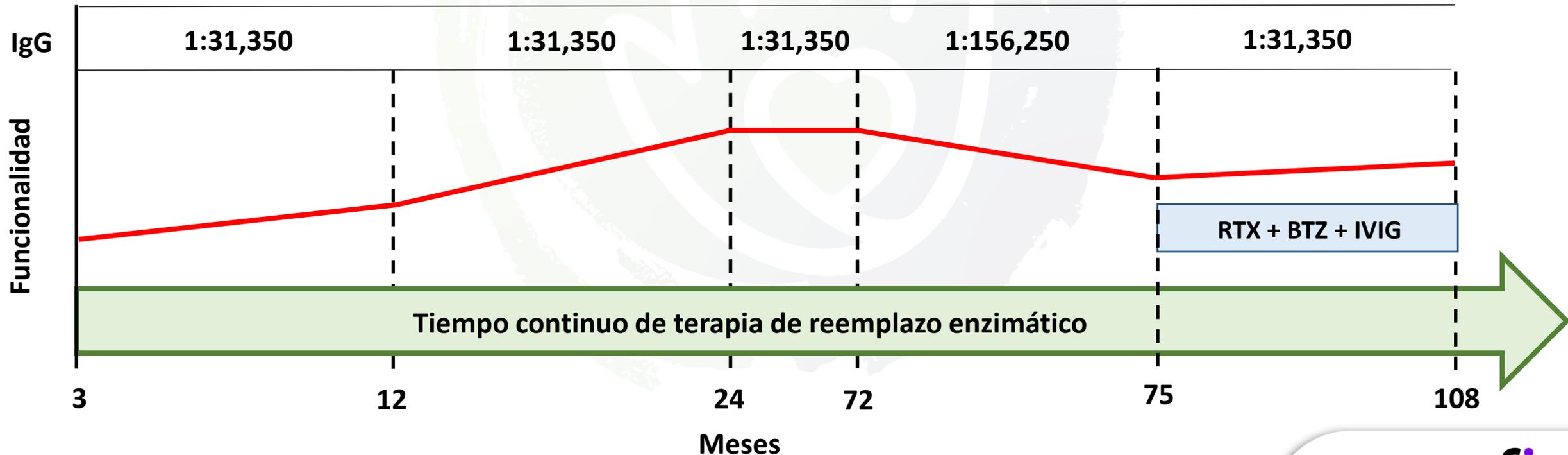
Perfil clínico inicial	Resultado
Rx tórax	Cardiomegalia
Ecocardiograma	237gr/m <sup>2</sup>
AMIS score	1



# Caso de inmunomodulación **CRIM positivo**

Seguimiento	Resultado	Seguimiento	Resultado
ECO TT	70,6gr/m2	ECO TT	80,7 gr/m2
AIMS score	55	AIMS	58
Motor	independiente	Motor	Marcha independiente

Seguimiento	Resultado	Seguimiento	Resultado
ECO TT	79,6gr/m2	ECO TT	82,5gr/m2
Motor	Silla de ruedas	Motor	Sentarse solo, marcha con bastón

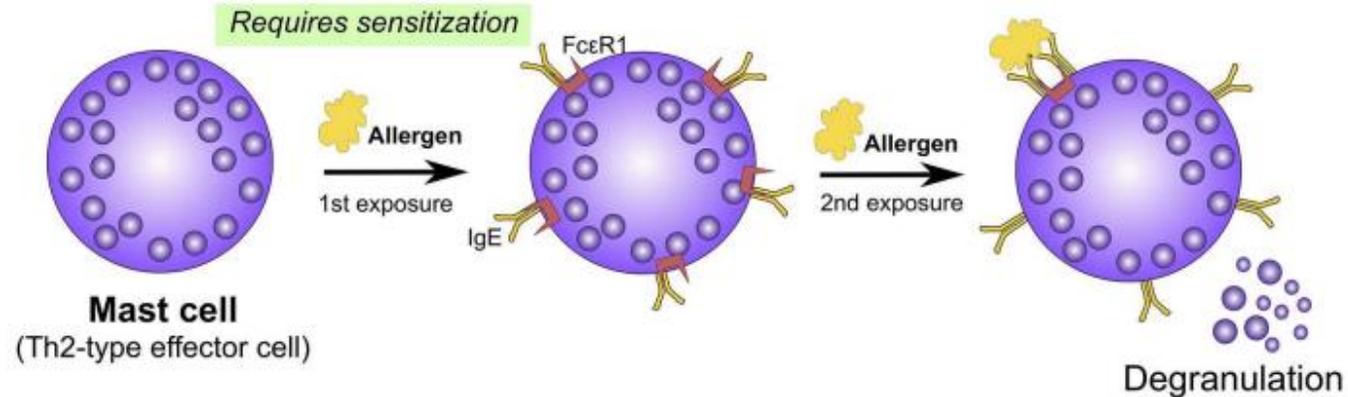


# Reacciones asociadas a la rhGAA

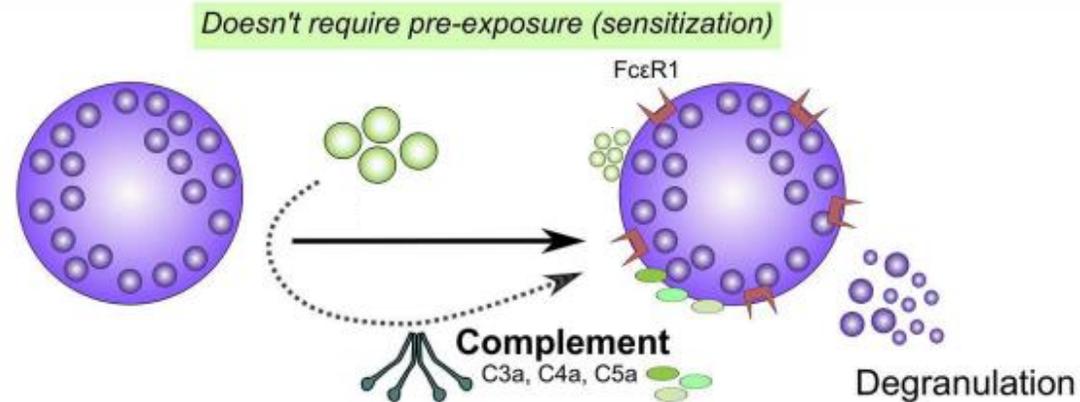


# Mecanismos de acción de hipersensibilidad tipo 1

## Allergic (IgE)-mediated hypersensitivity

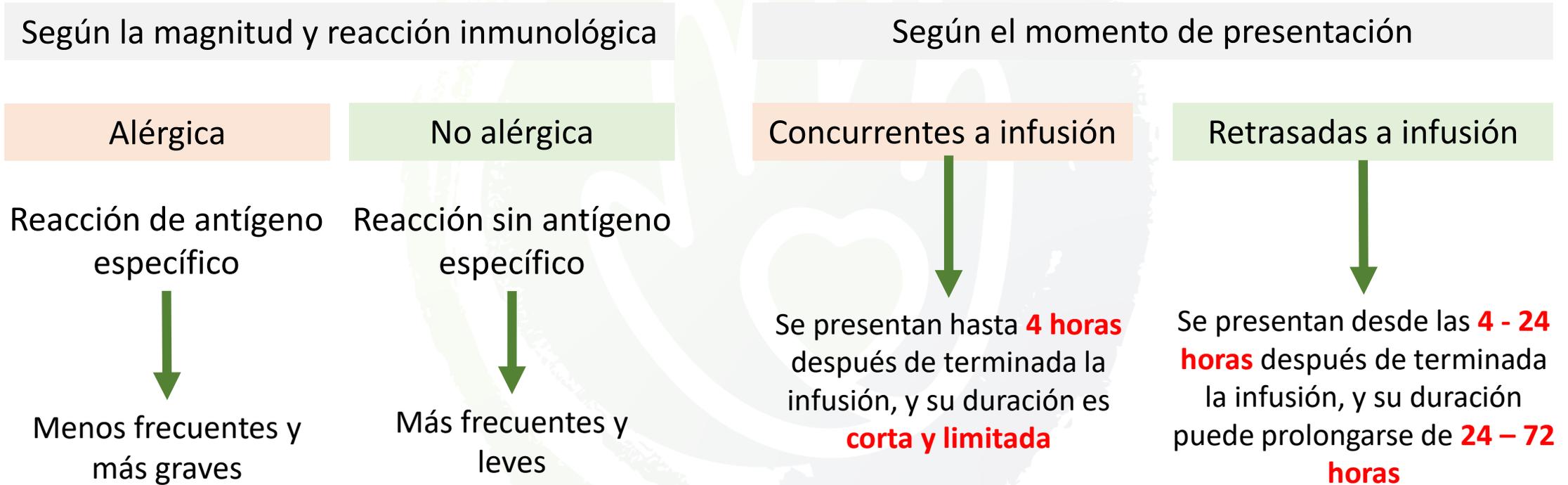


## Non-allergic (pseudoallergic)-mediated hypersensitivity



# Reacciones asociadas a la infusión (RAI)

## Hipersensibilidad



# Evaluación del paciente y manejo

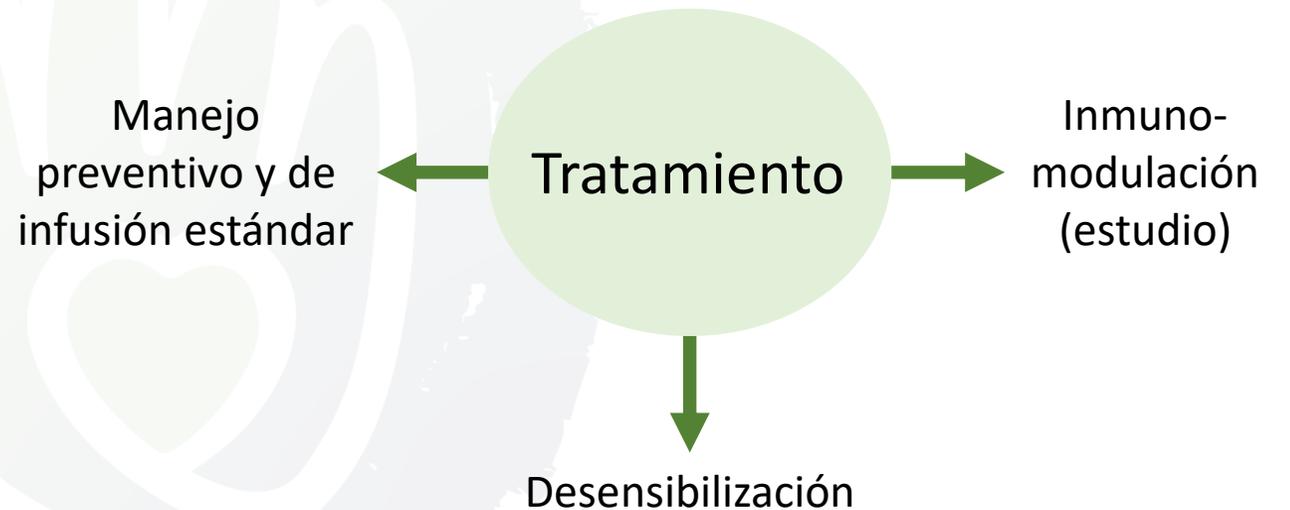
## Evaluación del paciente

Medición de anticuerpos IgE específicos contra rhGAA

Medición complemento

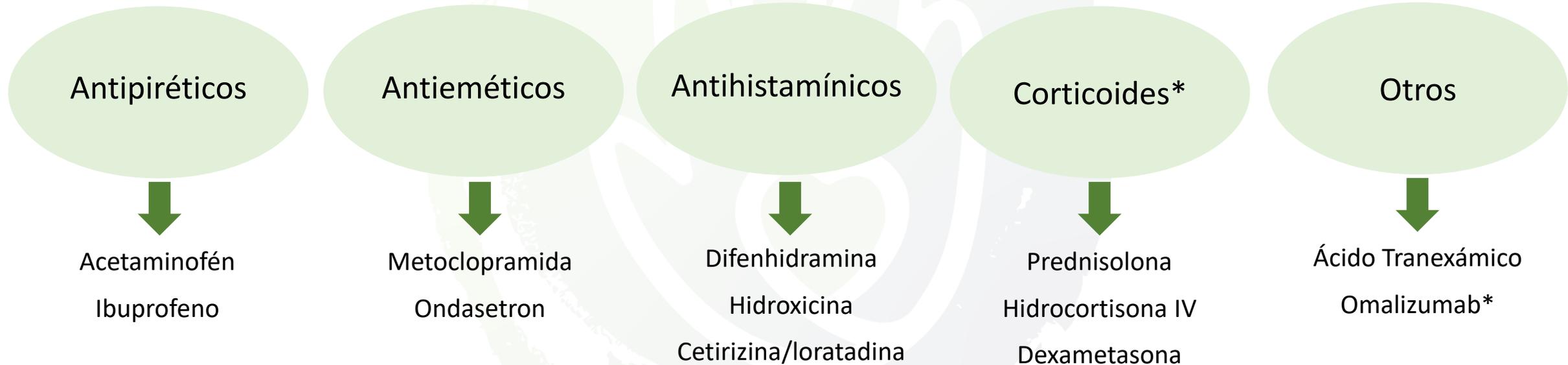
Niveles de triptasa (elevación 1 hora de inicio de síntomas hasta 5 horas)

Prick test (prueba cutánea de alérgica) diluciones de rhGAAc 1/1000, 1/100, 1/10 y 1/1 se compara con control



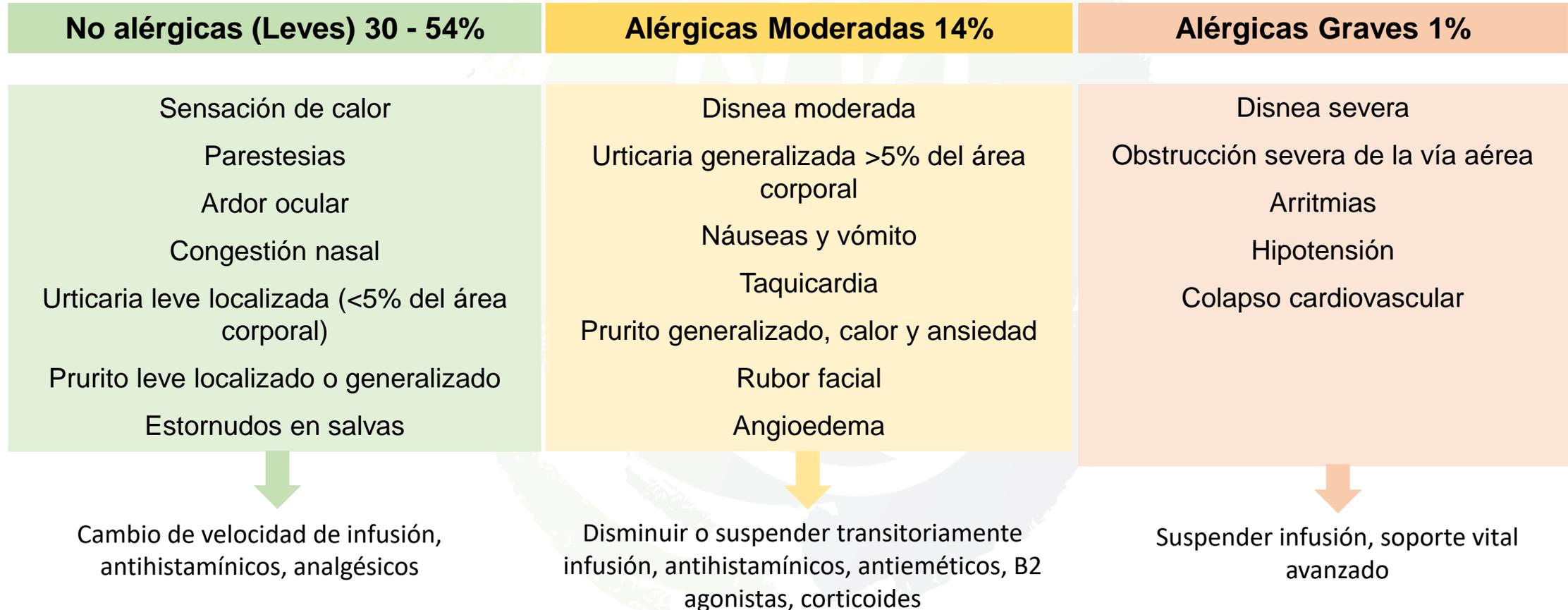
# Premedicación

Administrar 1 hora antes del inicio de la infusión

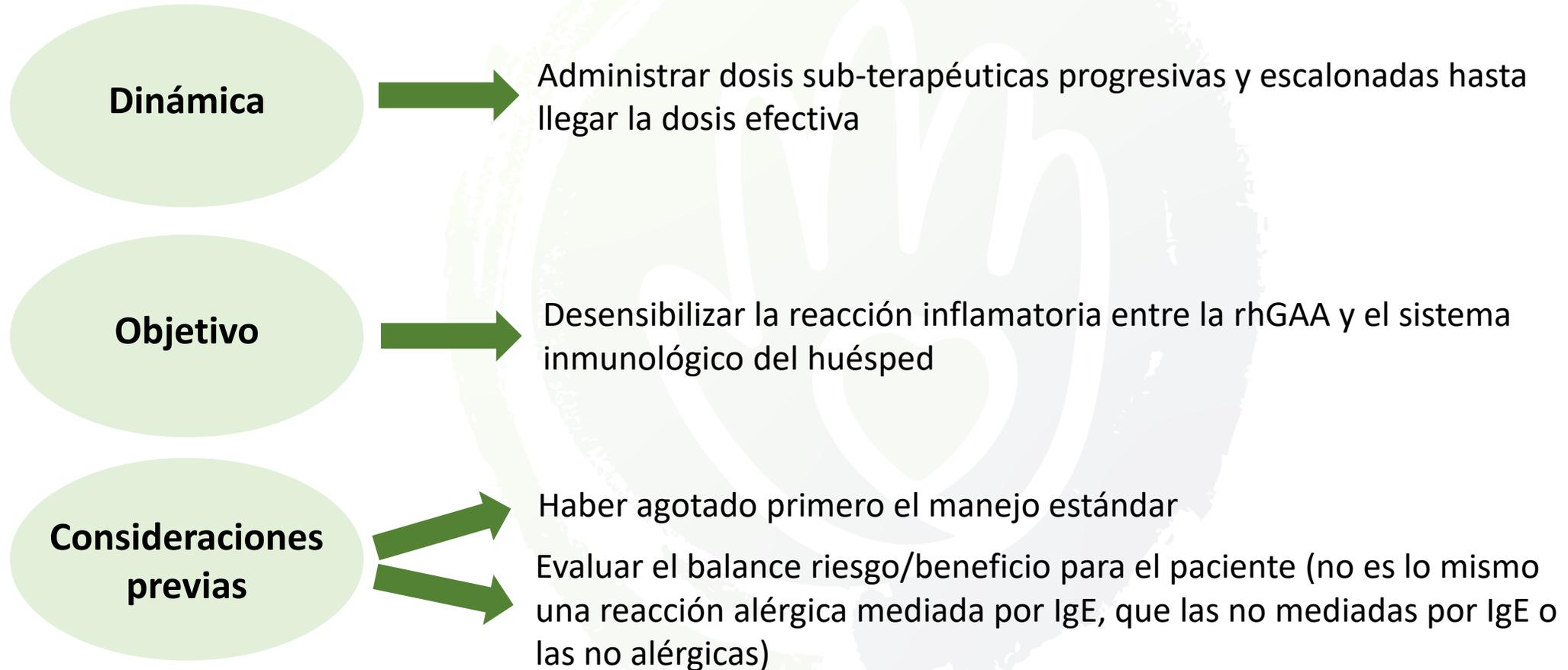


**Evitar** la premedicación en pacientes con reacciones **alérgica asociadas a IgE** contra rhGAA, ya que pueden enmascarar los síntomas

# Expresión clínica, frecuencia y manejo estándar



# Desensibilización



# Consideraciones generales para desensibilización

No hay protocolos específicos para desensibilización de rhGAA

El ideal es que la terapia haya sido probada con éxito en al menos 10 paciente con la misma condición (Pompe = poco pacientes y además heterogéneos)

Las terapias de éxito en desensibilización apenas salen publicadas hacia el año 2015

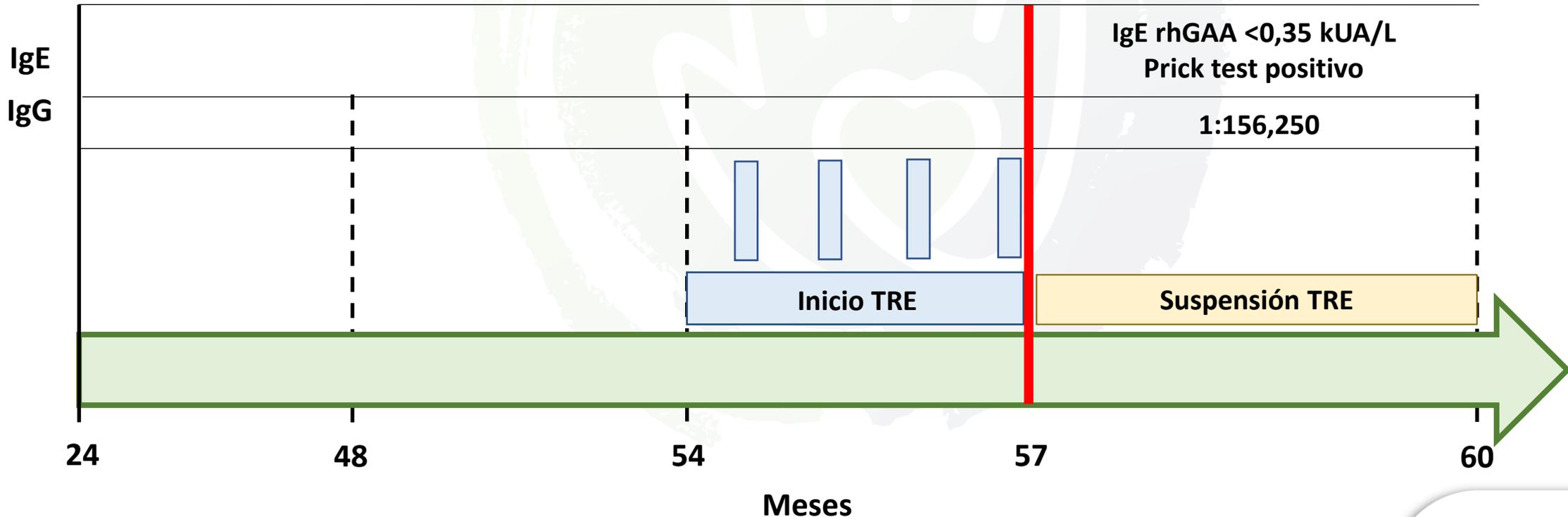
## Consenso internacional para el manejo de alergia a medicamento ICON

European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI), the American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI), and the World Allergy Organization (WAO)

Tipos de esquemas	Dosis inicial	Incrementos	Otras consideraciones
10mg/kg cada semana	Depende de la intensidad de anafilaxia y del prick test	Cada 15 – 20 minutos duplicando o triplicando la dosis, hasta llegar a la dosis total	Monitorización estricta (no es necesario UCI)
20mg/kg cada 2 semanas	1/1.000.000 – 1/100 de la dosis total de rhGAA		Es un esquema transitorio, que busca llevar a la tolerancia de la dosis 20mg/kg cada 2 semanas

# Caso de desensibilización por reacción alérgica

Clínica inicial	Diagnóstico	RAI inicial	RAI grave
Hipotonía, talla y peso bajo, retraso del desarrollo motor (marcha 22 meses)	heterocigoto compuesto c.525_526delTG c.1064T>C	Rash, taquicardia, cefalea (manejo estándar premedicación y menor velocidad de infusión)	Choque anafiláctico, disnea, taquicardia (suspensión TRE y soporte médico avanzado)



# Caso de desensibilización por reacción alérgica

Esquema 20mg/kg cada 2 semanas (meta 188)  
duración 5,6 horas

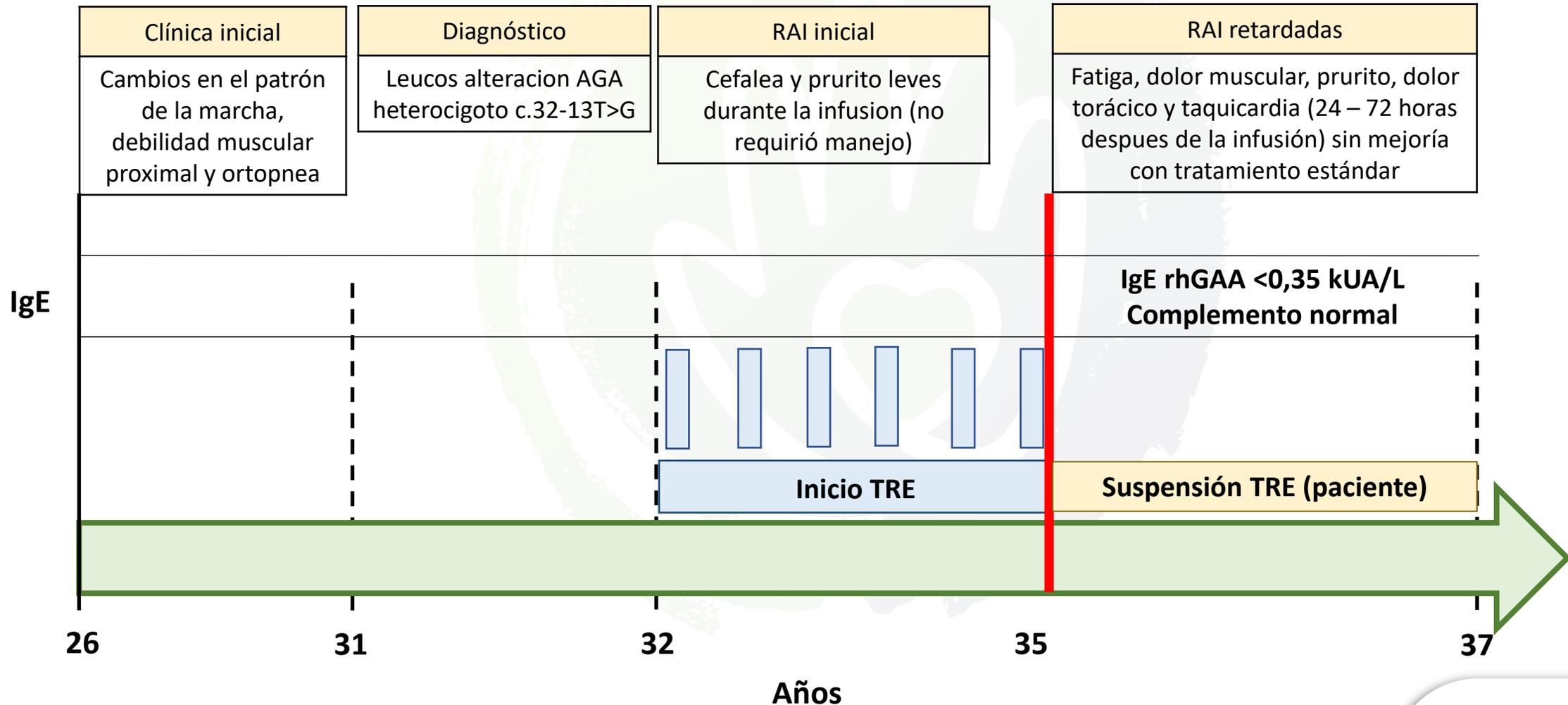
Volumen (cc)	Tiempo (min)	Dosis administrada (µg)	Dosis Acumulada (µg)
1,88	15	1,88	1,88
3,76	15	3,76	5,64
7,52	15	7,52	13,16
37,6	15	37,6	28,2
75,2	15	75,2	84,6
150,4	15	150	159
376	15	376	310
752	15	752	874,2
1.504	15	1.504	1.626
3.760	15	3.760	3.130
7.520	15	7.520	8.770
15.040	20	15.040	31.330
34	20	38.252	87.730
60	60	100.269	188

Por condición socioeconómica no fue posible esquema de 10mg/kg semana

## Respuesta a desensibilización

Tolerancia adecuada, sin eventos adversos graves.  
Se mantuvo por 5 sesiones, y se regreso a la dosis estándar de 20mg/kg de 91-120 minutos

# Caso de desensibilización por reacción no alérgica



# Caso de desensibilización por reacción no alérgica

Esquema 20mg/kg cada 2 semanas (meta 1500)  
Duración de 5,7 horas

Tiempo (min)	Dosis administrada	Dosis Acumulada (mg)
10	5 gotas	0,5
10	15 gotas	2
10	1 cc	4
15	2 cc	8
15	4 cc	16
15	7 cc	30
30	15 cc	60
30	20 cc	100
60	50 cc	200
60	275 cc	750
120	375 cc	1500



Respuesta a desensibilización

Tolerancia adecuada, sin eventos adversos

Se mantuvo por 2 sesiones, y se regreso a la dosis estándar de 20mg/kg de 91-120 minutos

# Mensajes para llevar a casa

- Las reacciones asociadas a la TRE con rhGAA pueden ser de tipo IgG (neutralizante o no del efecto) y/o de hipersensibilidad alérgica o no alérgicas (con o sin IgE)
- El estado CRIM es importante para valorar la probabilidad de desarrollar IgG títulos altos persistentes (alto riesgo de neutralización del efecto)
- Es recomendado en pacientes CRIM negativo, iniciar terapia de inmunomodulación previo al inicio de TRE
- No todos los pacientes con elevación de anticuerpos hacen neutralización del efecto (correlación con clínica y paraclínicos)
- En caso de hipersensibilidad, realizar manejo estándar con premedicación y cambios en la rata de infusión. Si esto no funciona, considerar desensibilización, antes de pensar en suspender la TRE



2ND SUMMIT  
**RARE**  
**DISEASES**  
C O P A C

**¡GRACIAS!**

sanofi