



2ND SUMMIT
RARE
DISEASES
C O P A C

Impacto del tratamiento con Myozyme en la enfermedad de Pompe

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

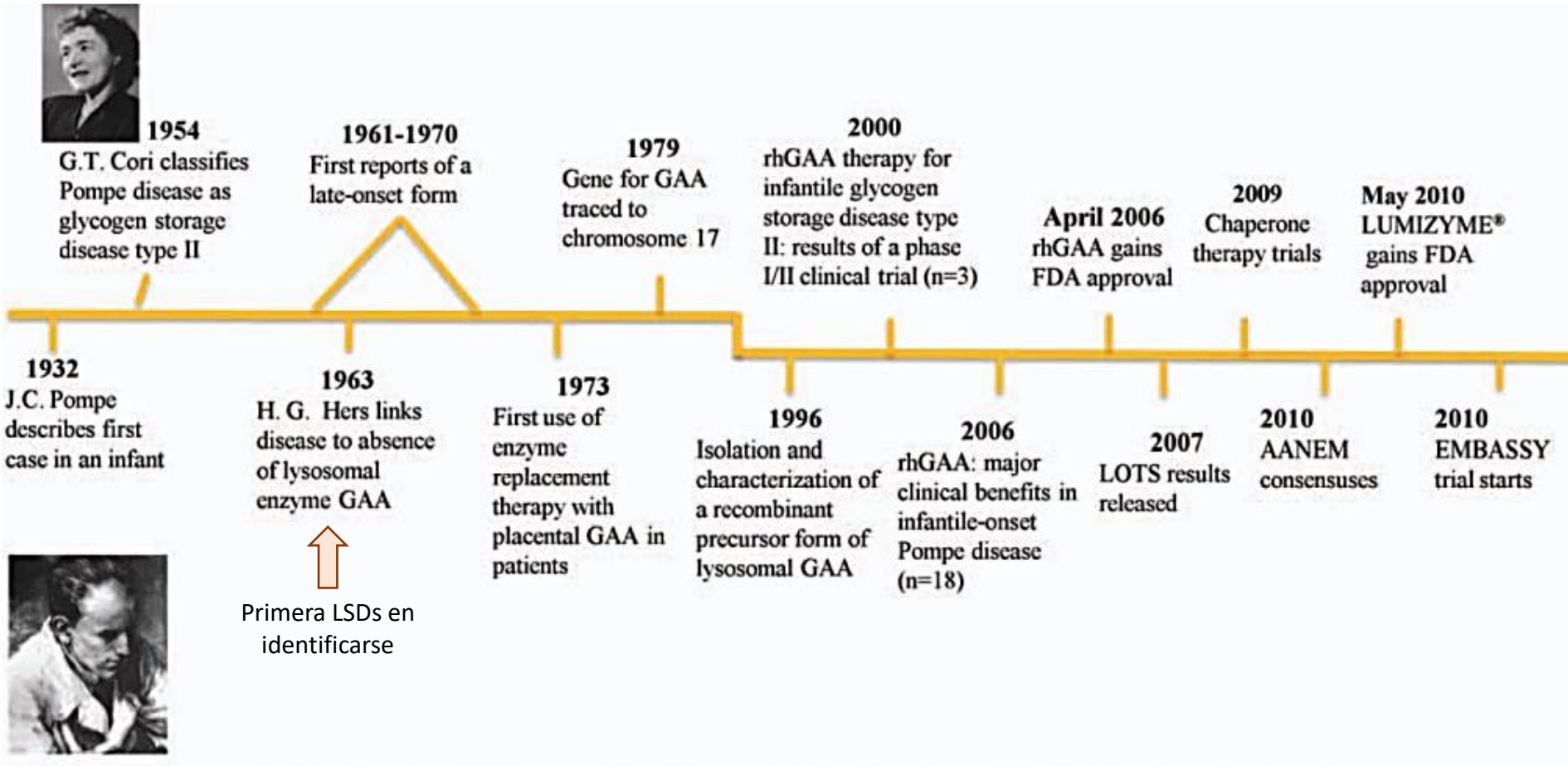
Declaración de Conflicto de Intereses:

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.

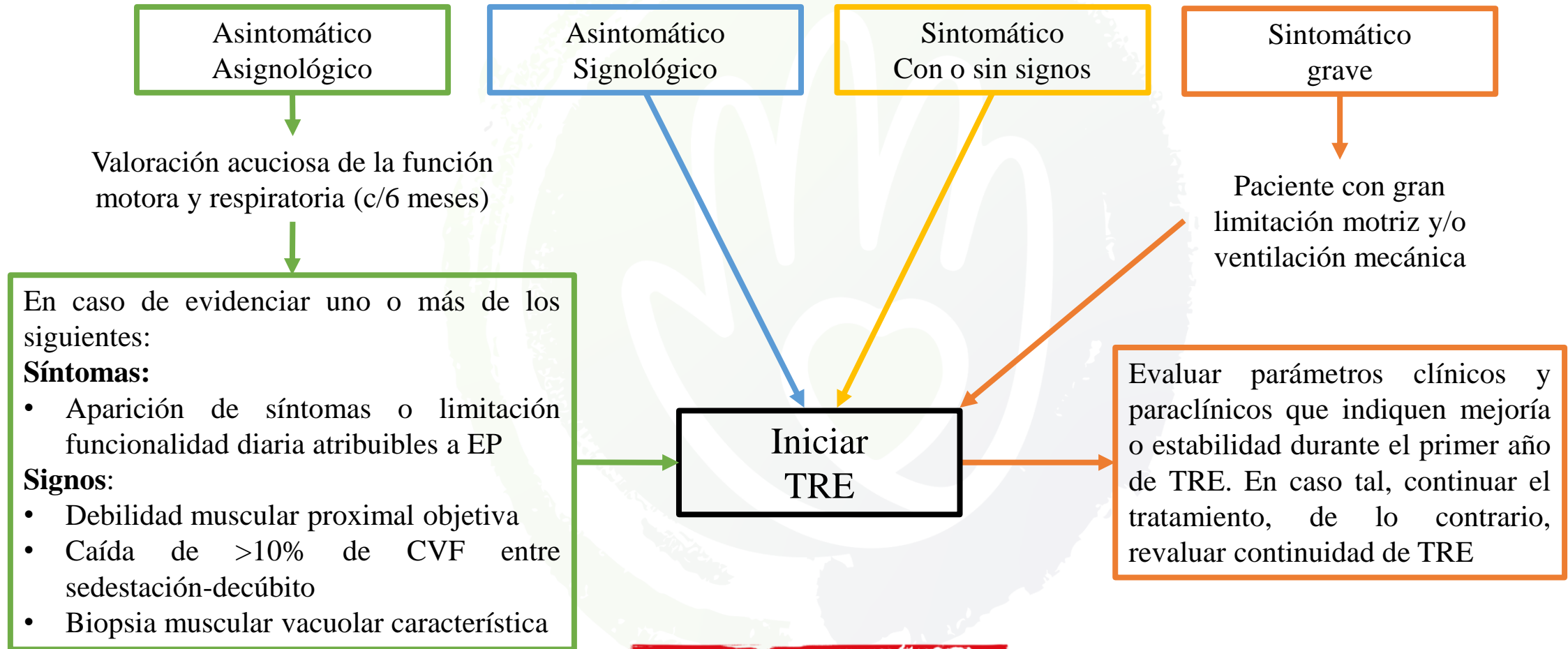
Índice

- ❑ Indicaciones, metas y predictores del tratamiento
- ❑ Generalidades de la alglucosidasa (Myozyme)
- ❑ Objetivos y evidencia del impacto del tratamiento con Myozyme
- ❑ ¿Cuándo suspender? ¿Qué sucede si se suspende?
- ❑ Modificación de la dosis y tratamientos futuros

Un viaje por el tiempo



Indicaciones para el inicio de TRE



SPOILER ALERT

Metas del tratamiento individualizado

Retrasar, estabilizar o mejorar la progresión de la patología

Mejorar funcionalidad y calidad de vida

Reducir las comorbilidades, hospitalizaciones, complicaciones y mejorar sobrevida

Mantener/retrasar deterioro de función respiratoria. Mejorar parámetros ventilatorios

Mejorar fuerza muscular, movilidad y condición física.

Retrasar o evitar la necesidad de dispositivos para la marcha y ventilación

Predictores de mal pronóstico en IOPD

Inicio tardío de TRE
(brecha síntomas/signos y
tratamiento)

Ausencia o muy baja
actividad enzimática
residual

Estado CRIM negativo

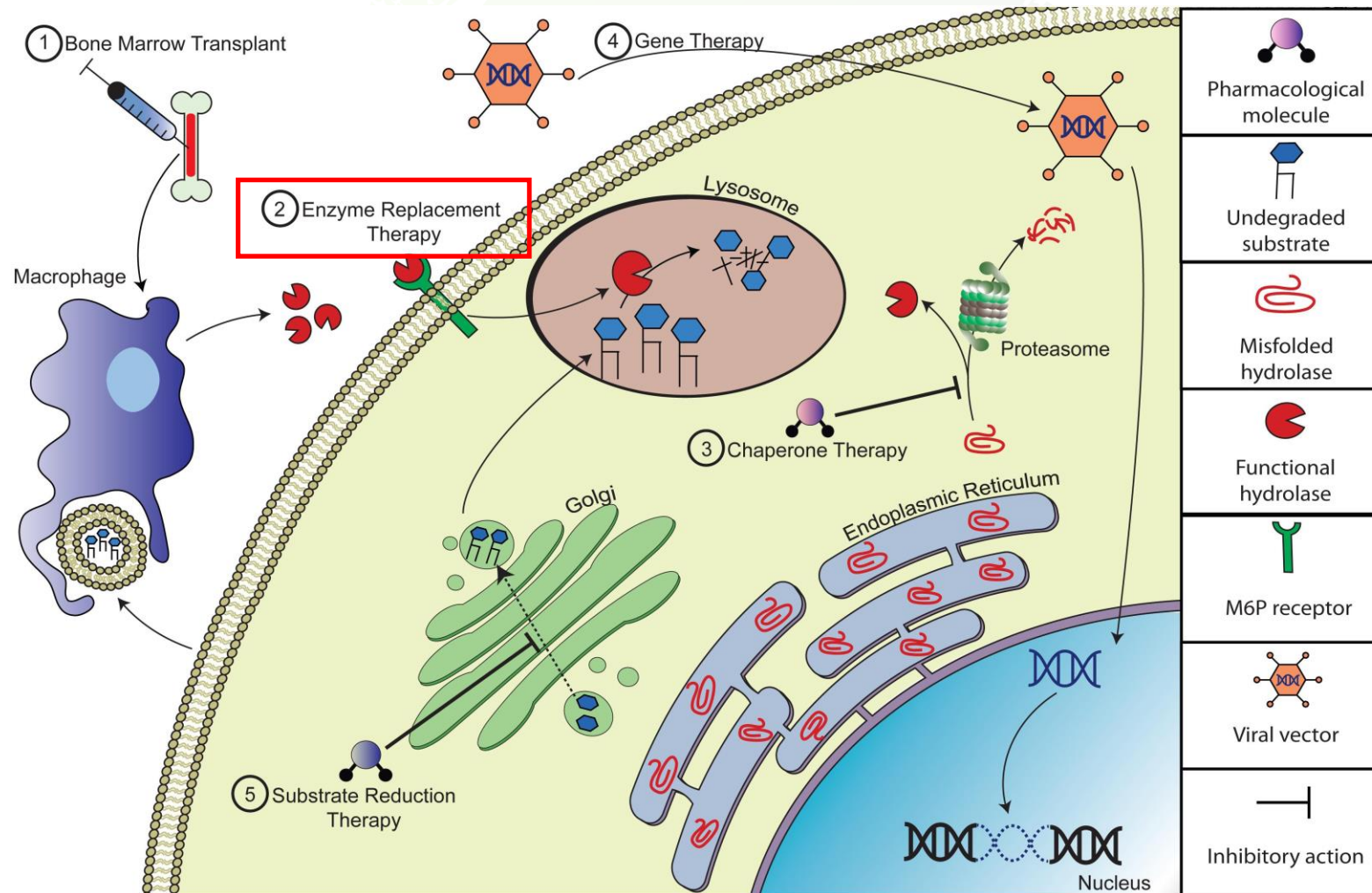
Debilidad muscular
marcada y/o
cardiomiopatía grave y
rápidamente progresiva



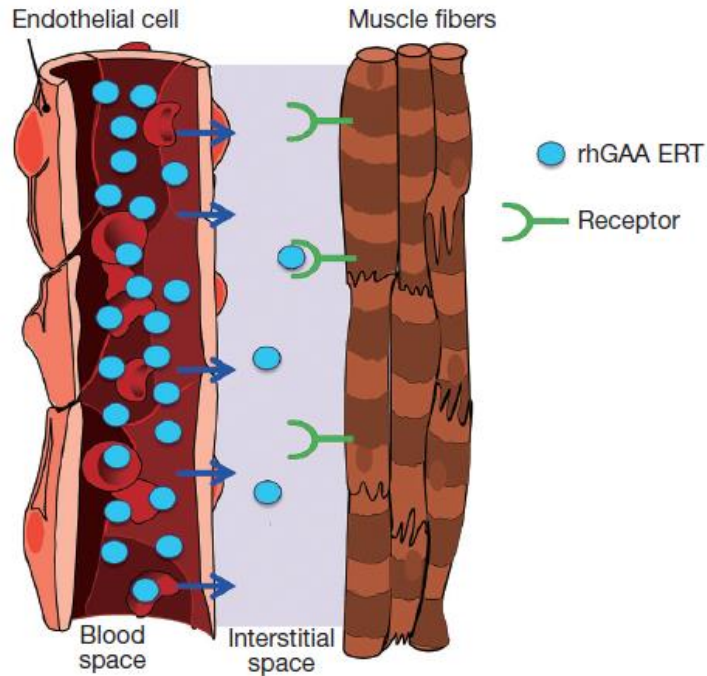
Predictores de mal pronóstico en LOPD



Posibles blancos para el tratamiento en LDSs



¡Fácil, creamos la enzima y la infundimos!



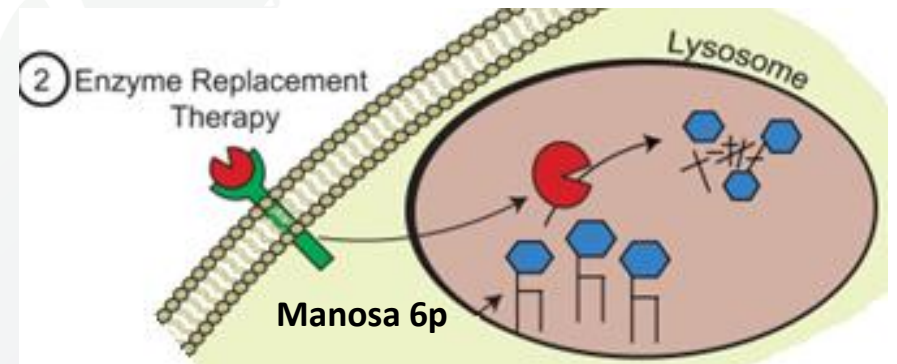
El efecto "sifón"
(hígado, bazo, leucocitos, etc.)



ESTAS

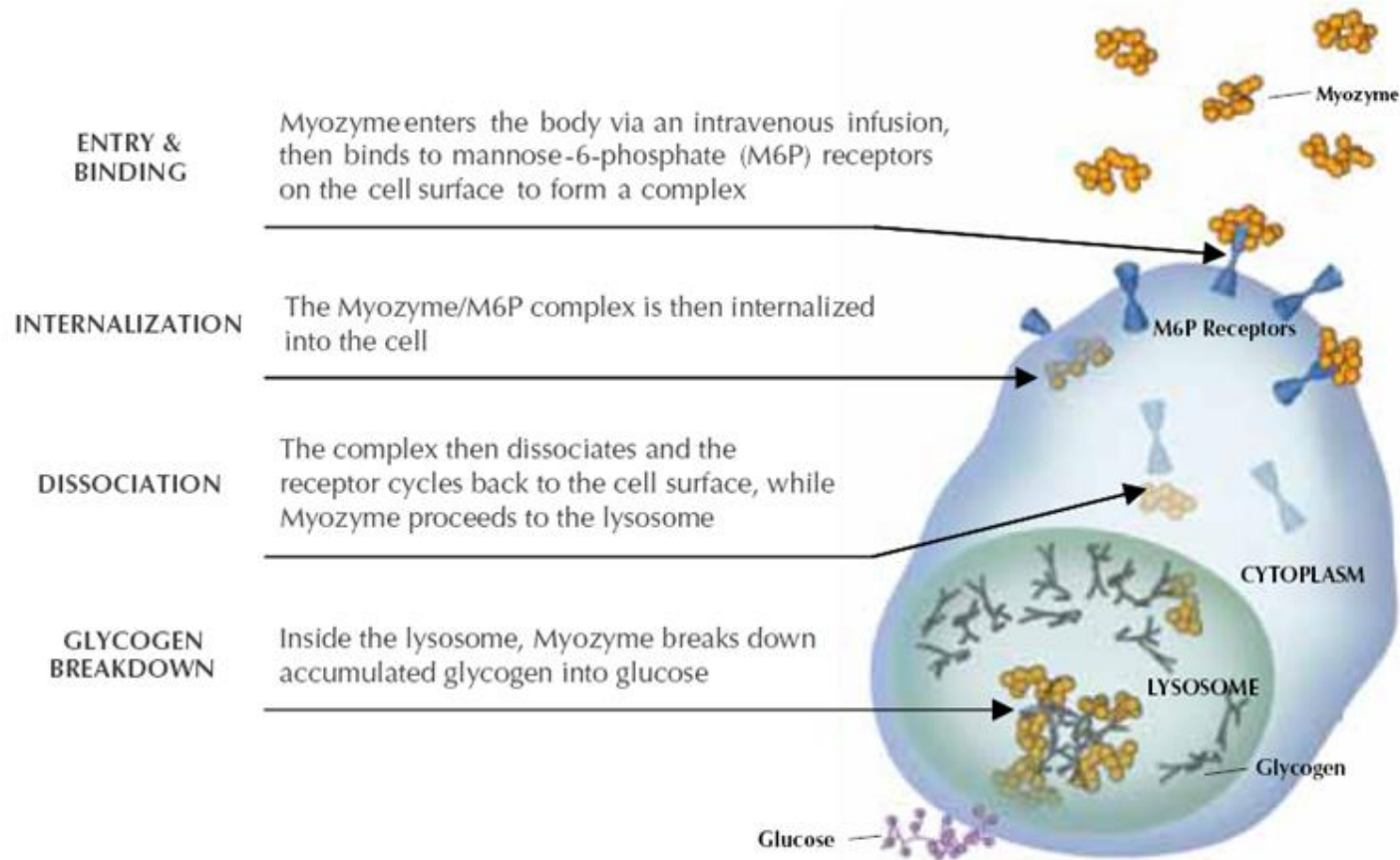


SEGURO?



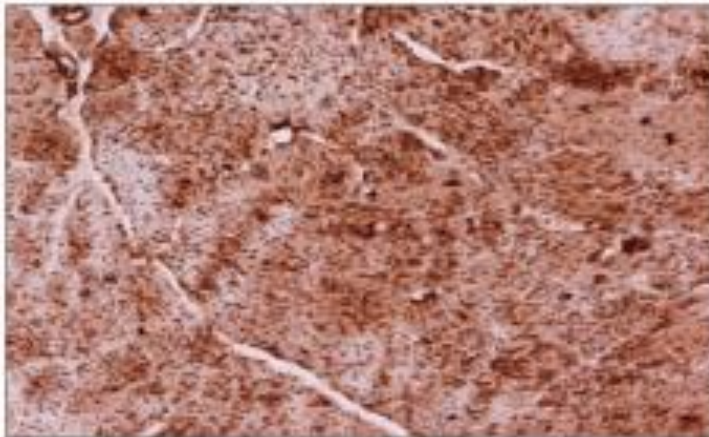
El **1% de rhGAA** llega efectivamente al lisosoma del miocito después de 24 horas de la infusión

Mecanismo de acción

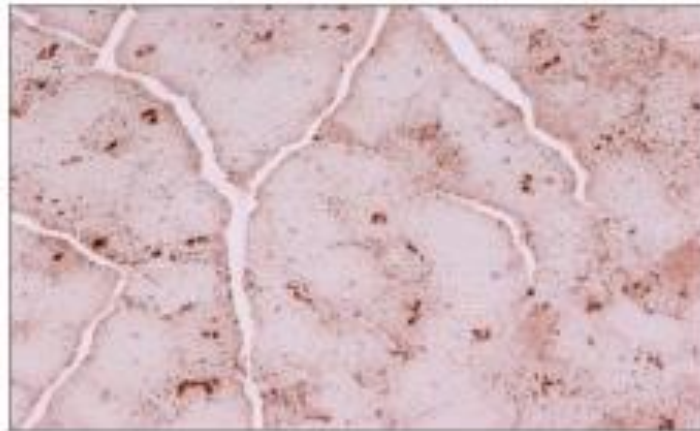


“limpiar” el exceso de glucógeno intralisosomal

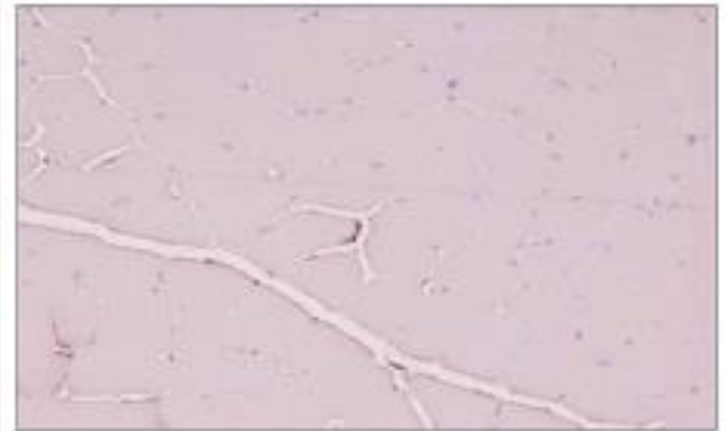
Pompe sin TRE



Pompe con TRE



Miocito normal



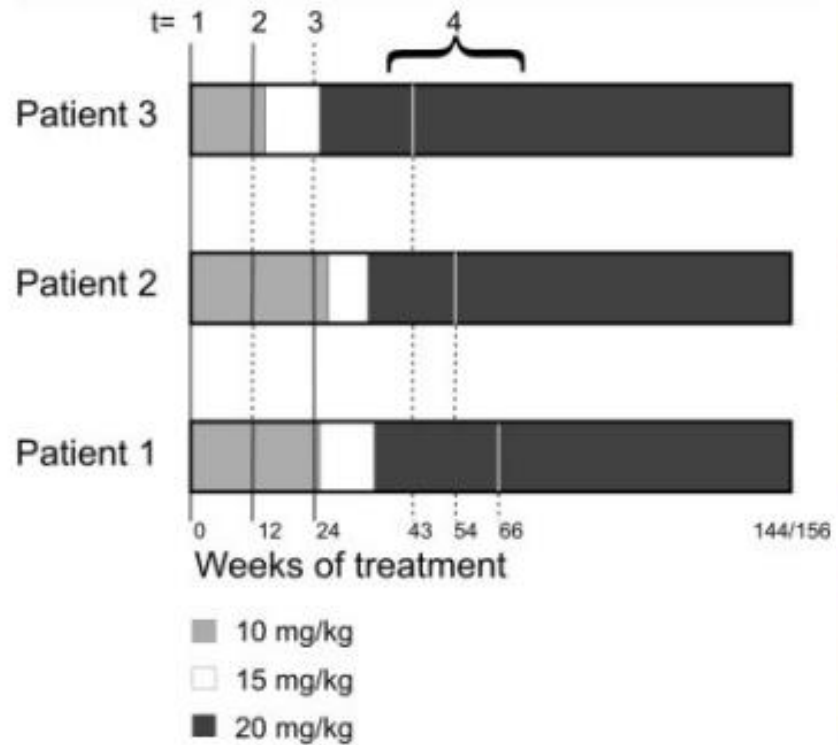
Presentación y forma de administración



Alglucosidada alfa (Myozyme®)

Vial	Polvo liofilizado estéril
Concentración después de restitución	50mg/10cc (5mg/cc)
Duración y frecuencia de la infusión	90 – 120 minutos cada 2 semanas

La importancia de la dosis adecuada



Antes

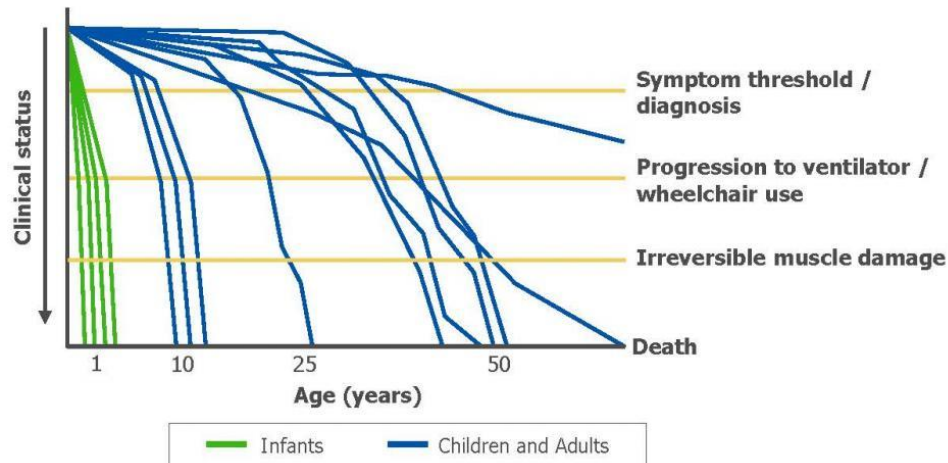


3 años de TRE

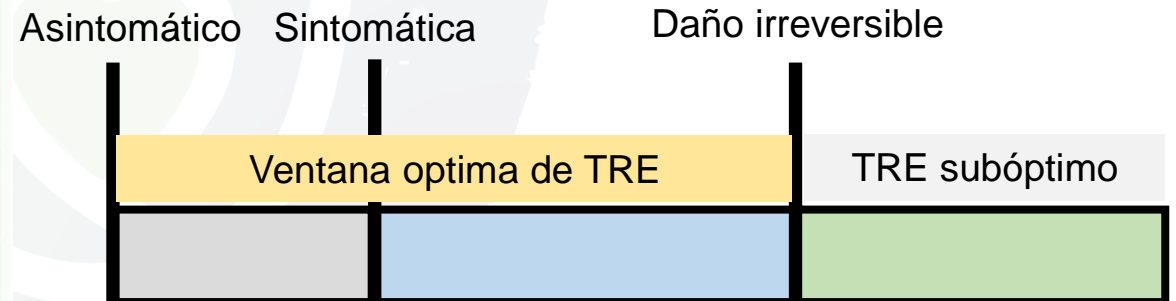
El tratamiento temprano, hace la diferencia

Progressive muscular degeneration across spectrum of disease*

*Intended to conceptually illustrate variability of disease progression;¹ graphical representation not based on individual patient data



Adapted from Hirschhorn & Reuser 2001.



Perfil de seguridad de la TRE



Objetivos y evidencia

Mejoría de la
sobrevida

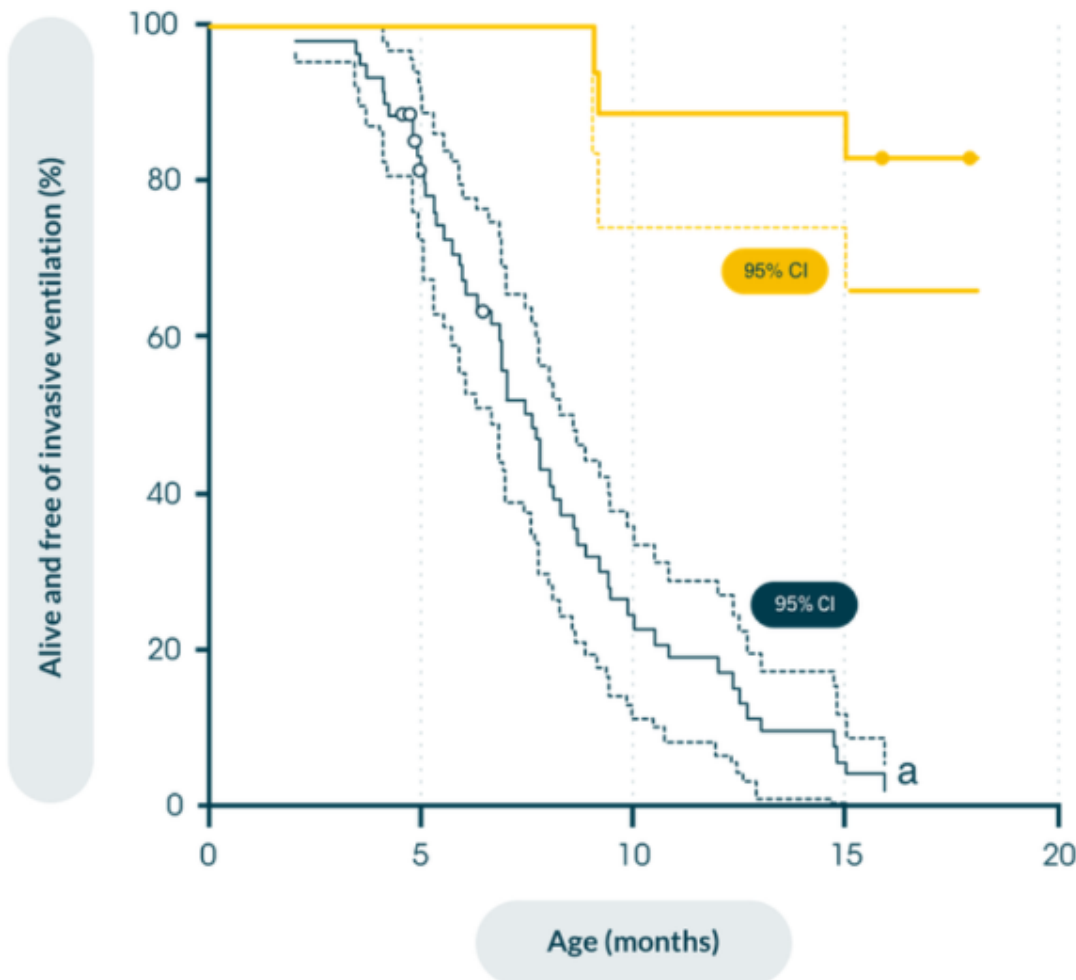
Estabiliza función
pulmonar



Mejoría de la
calidad de vida

Mejoría de
actividad motora

Reducción mortalidad + ventilación invasiva IOPD (TRE vs no TRE)

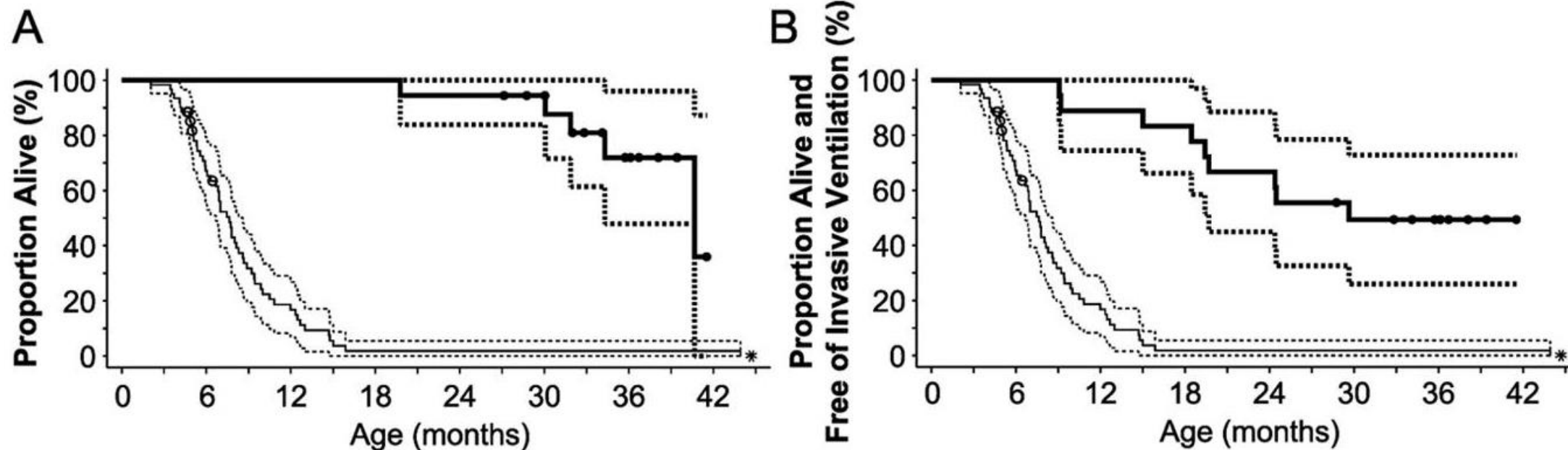


99% estaban vivos a los 18 meses

67,5% estaban vivos a los 3 años

50-60% menos probabilidad ventilación invasiva

Reducción mortalidad y ventilación invasiva IOPD (TRE vs no TRE)

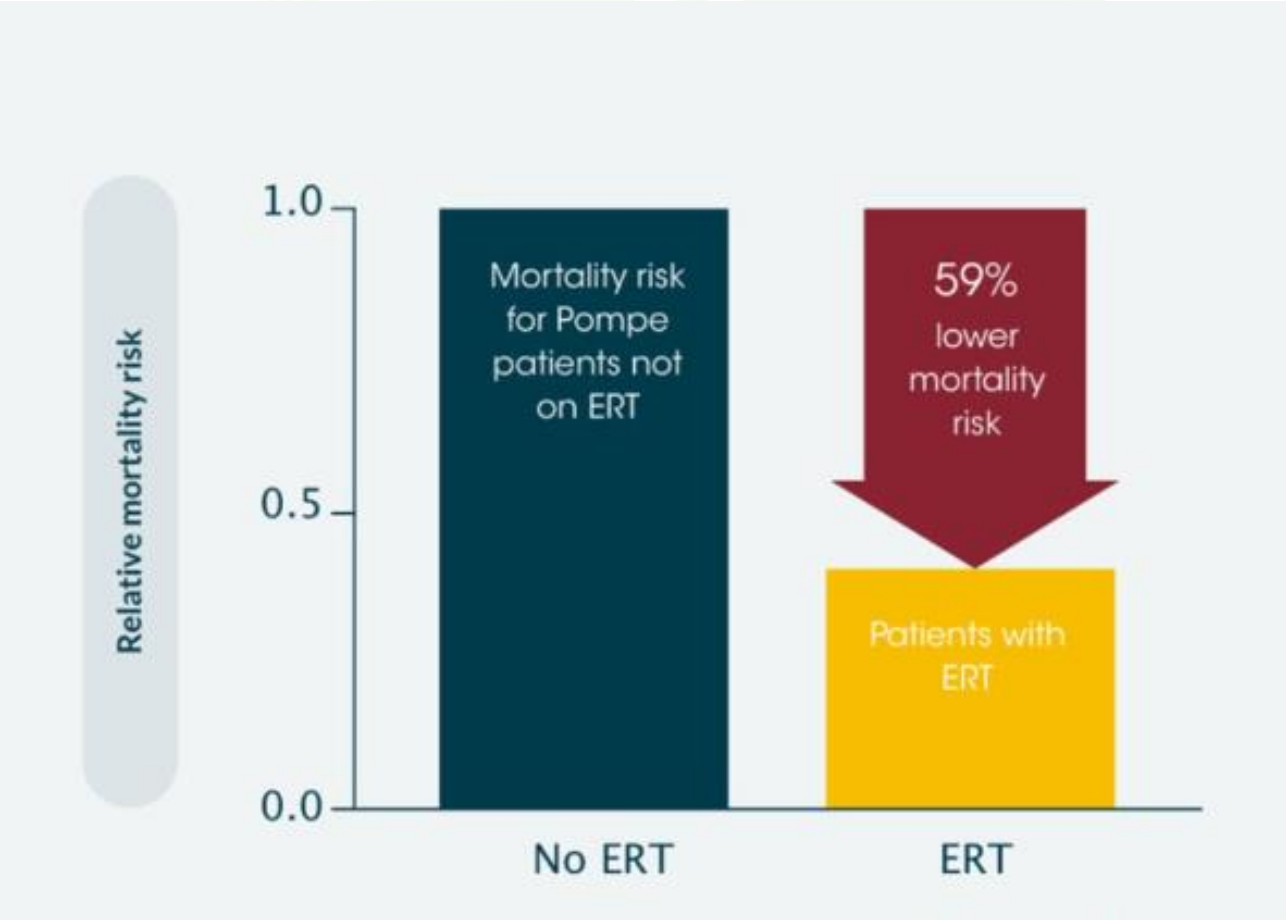


40% se mantiene con marcha independiente

79% reducción de mortalidad

Reducción significativa de la cardiomiopatía

Reducción de la mortalidad en LOPD



Objetivos y evidencia

Mejoría de la
sobrevida

Estabiliza función
pulmonar

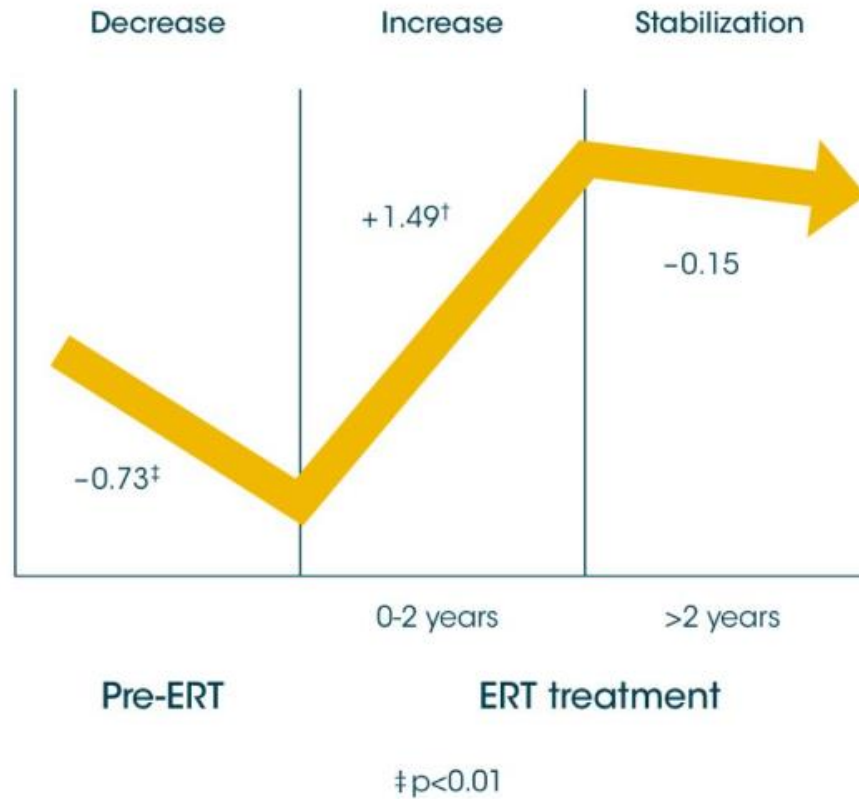


Mejoría de la
calidad de vida

Mejoría de
actividad motora

Cambios en la calidad de vida

Change in SF-30 Physical Component Summary (score points year)



Objetivos y evidencia

Mejoría de la
sobrevida

Estabiliza función
pulmonar

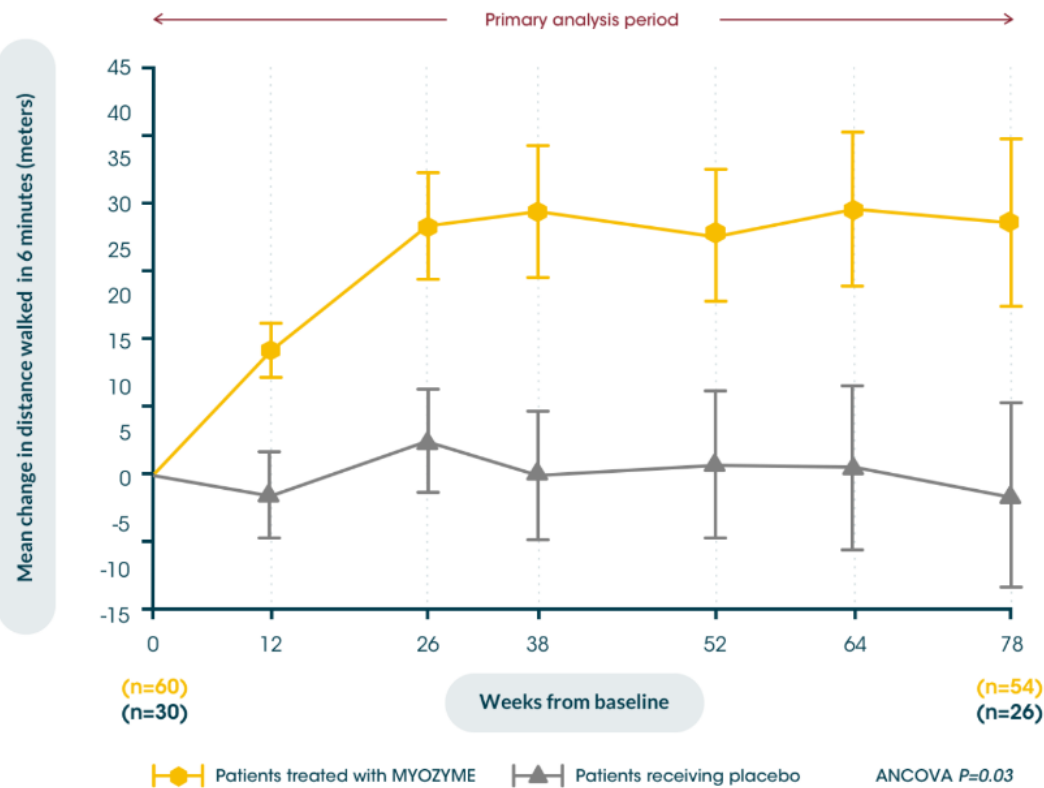


Mejoría de la
calidad de vida

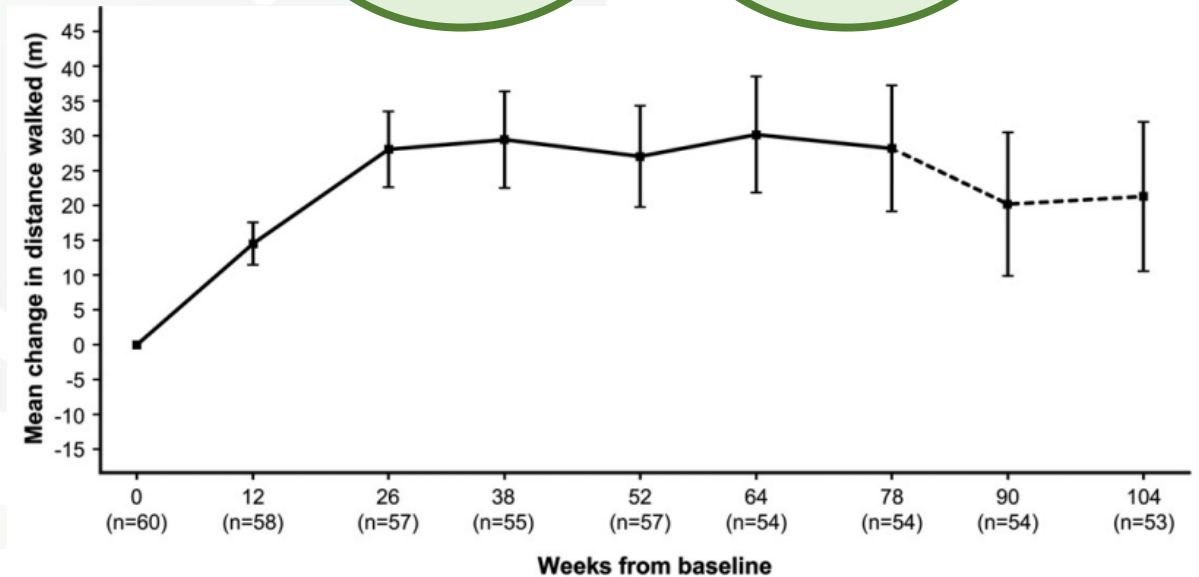
Mejoría de
actividad motora

Mejoría y sostenimiento de la funcionalidad motora LOPD

Estudio LOTS



2010

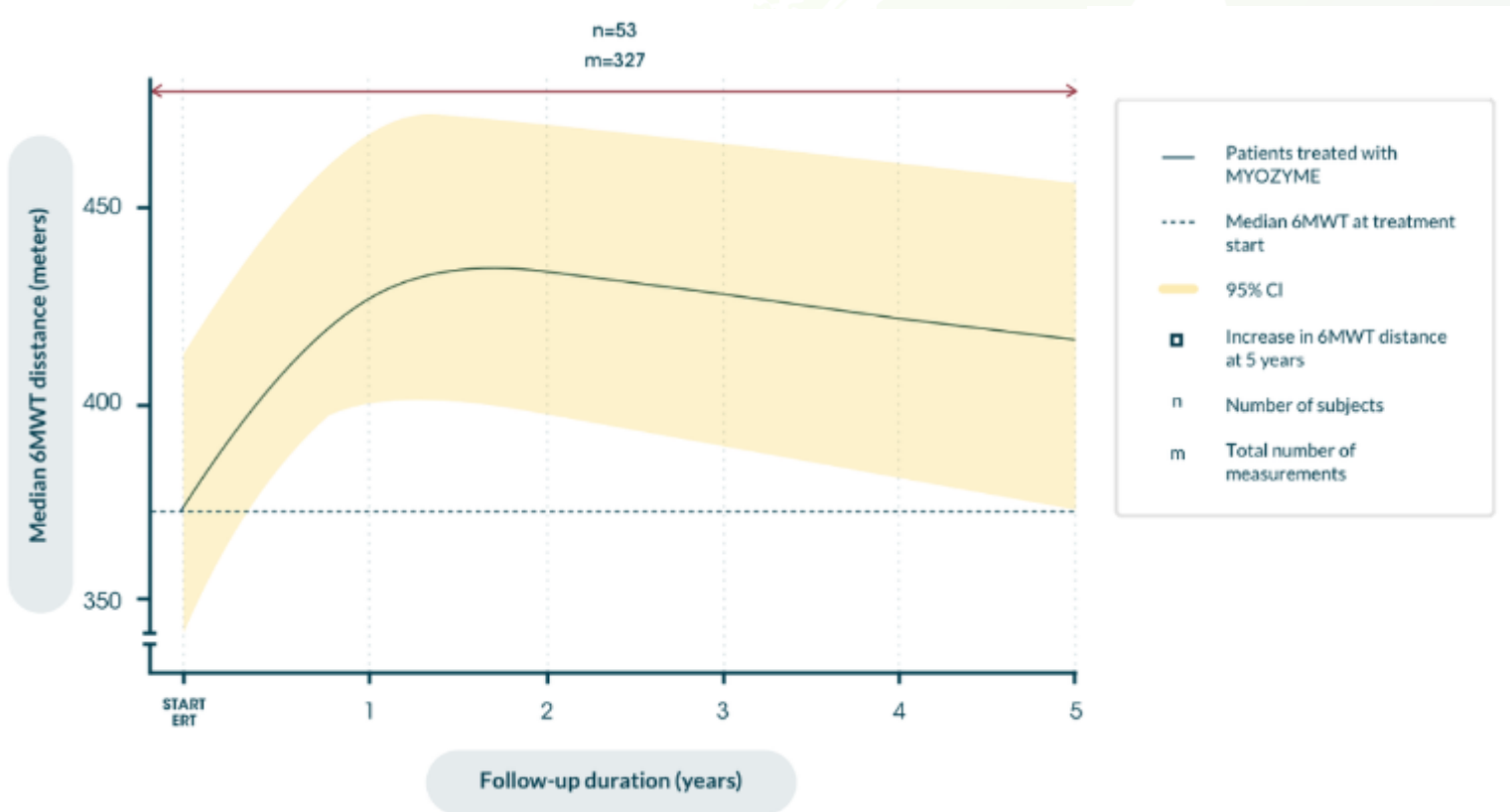


2012

Promedio de **28 metros** más que placebo

El efecto se mantiene a 2 años de seguimiento

Distancia recorrida en el seguimiento de pacientes con TRE

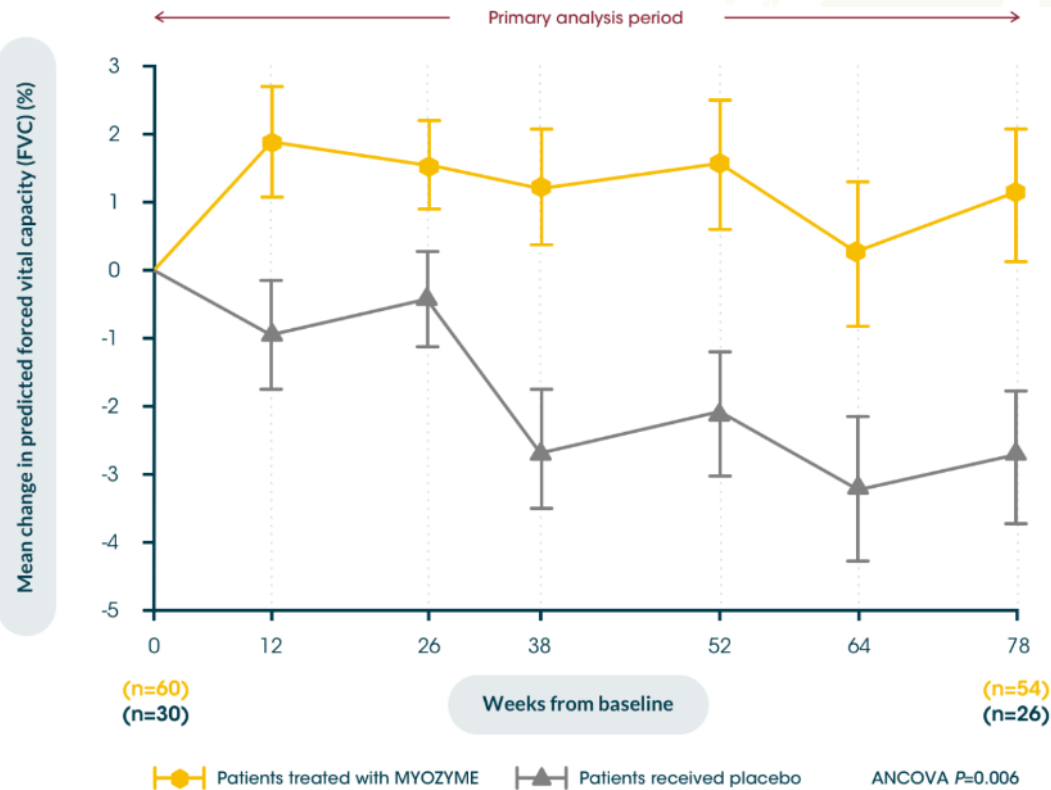


Maximiza la independencia motora a largo plazo (5 años)

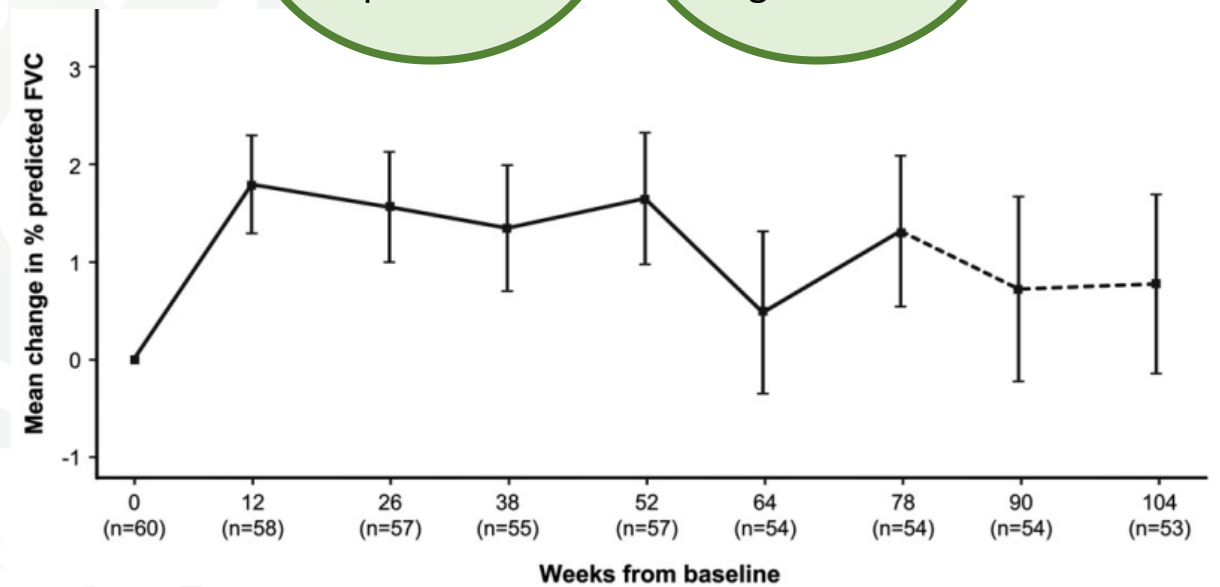
Disminuye la probabilidad de requerimiento de silla de ruedas

Mejoría y sostenimiento de la funcionalidad respiratoria LOPD

Estudio LOTS



2010

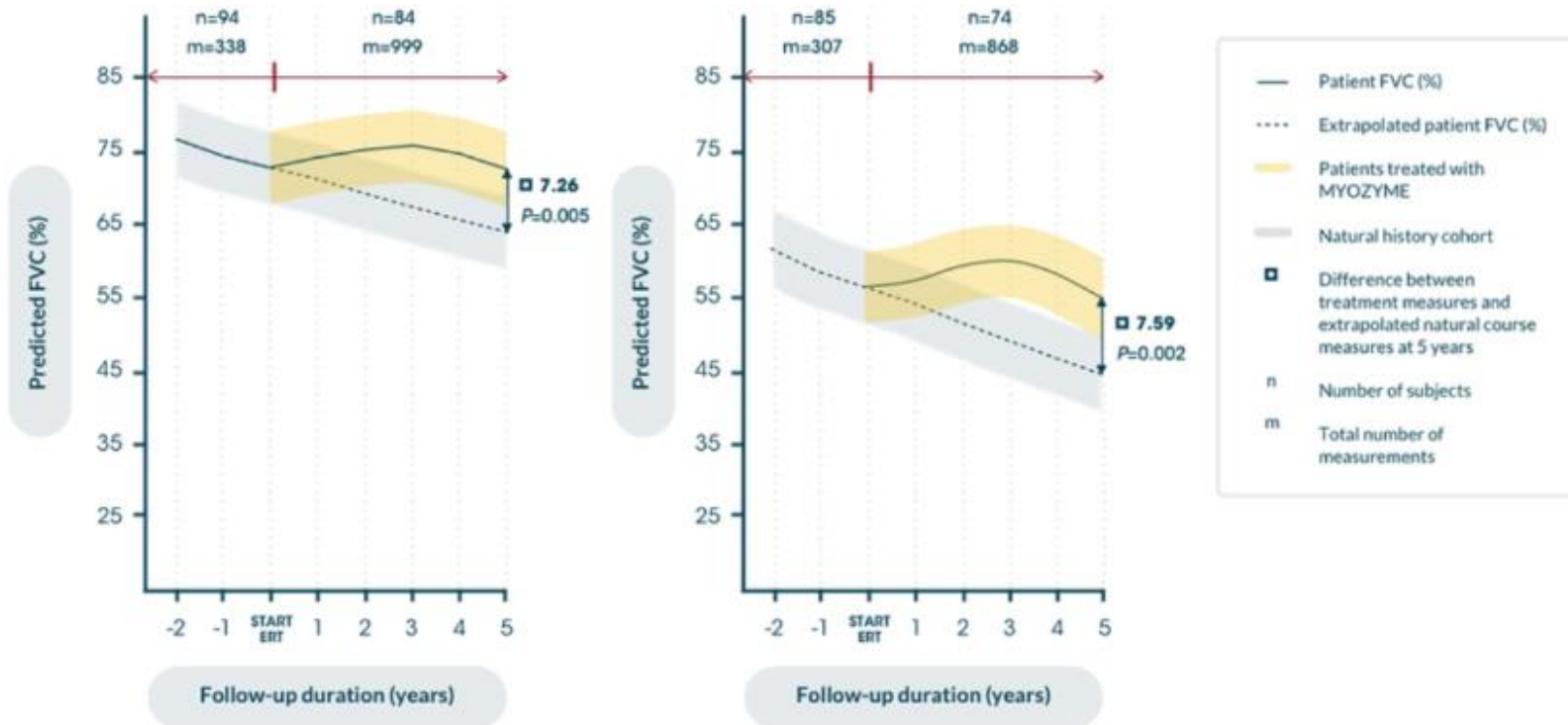


2012

Promedio
3,4% CVF
más que
placebo

El efecto se
mantiene a
2 años de
seguimiento

Función respiratoria LOPD (TRE vs no TRE)

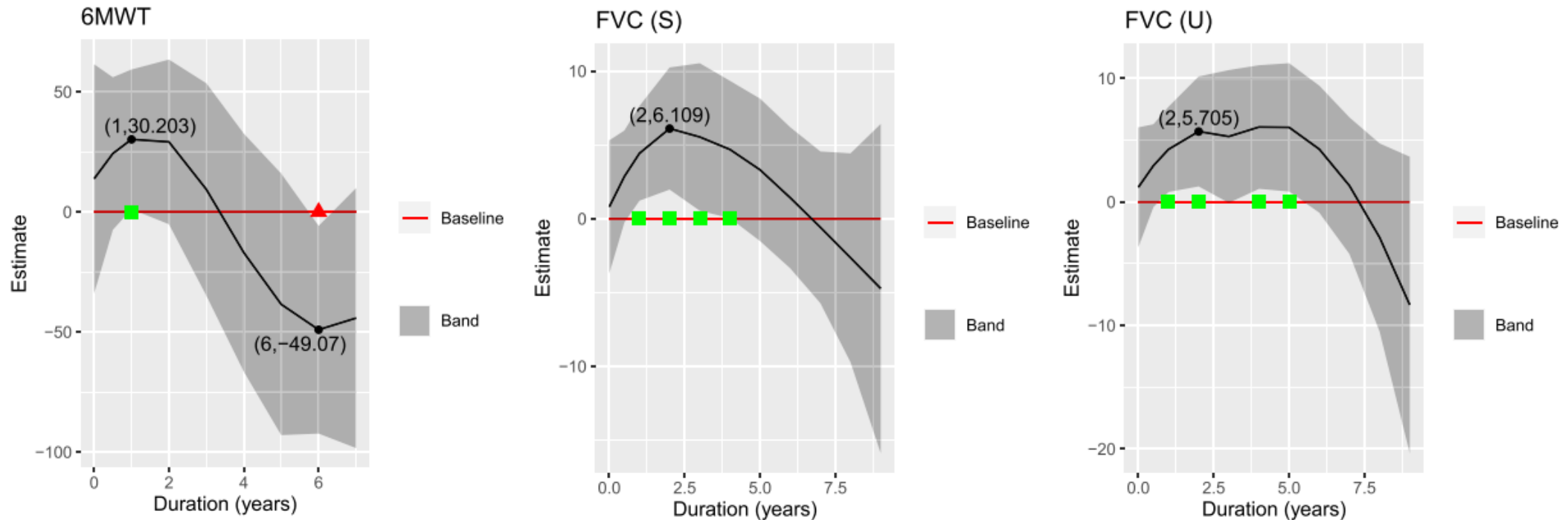


La mejoría de parámetros se observó sobre todo después de 2-3 años de TRE

No hubo diferencia en edad, sexo o tiempo de evolución de patología

Estudios a largo plazo en LOPD

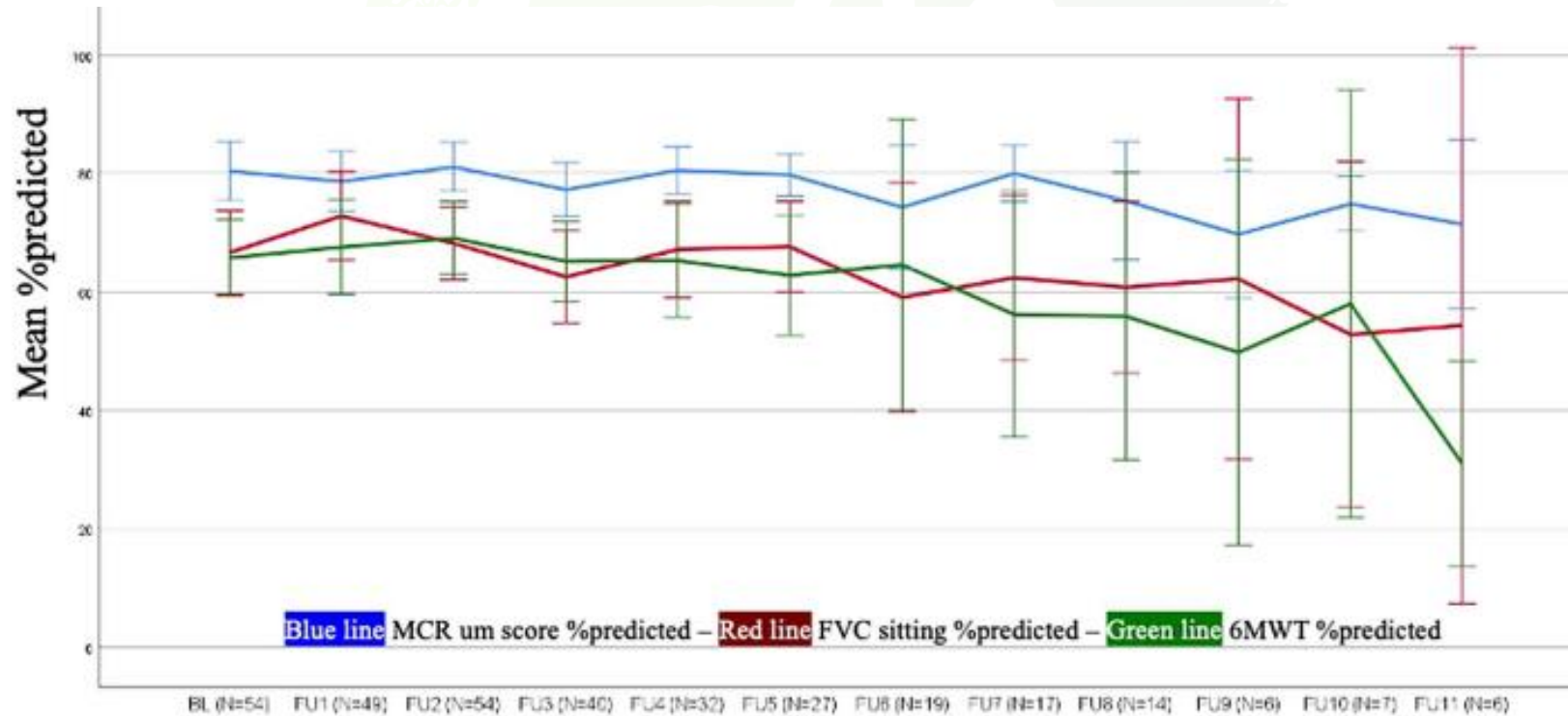
Seguimiento entre 6 a 11 años de TRE



Mejoría de la función motora durante el **primer año** de TRE, y de la función respiratoria al **segundo año** de TRE comparado con la línea de base, con decremento paulatino después de 6 años (por debajo de la línea de base)

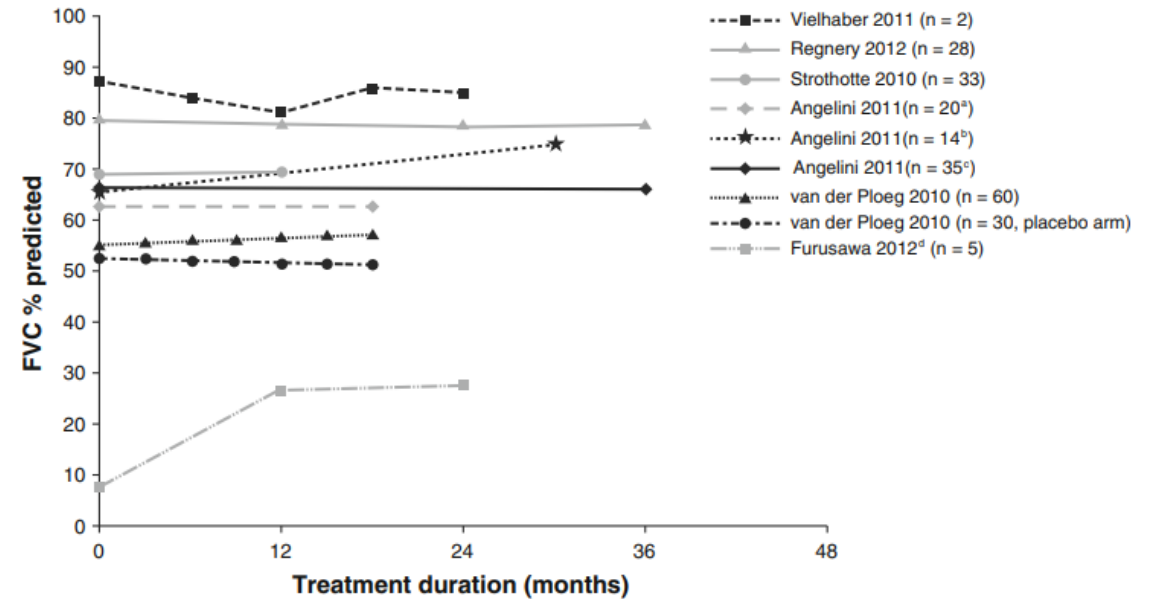
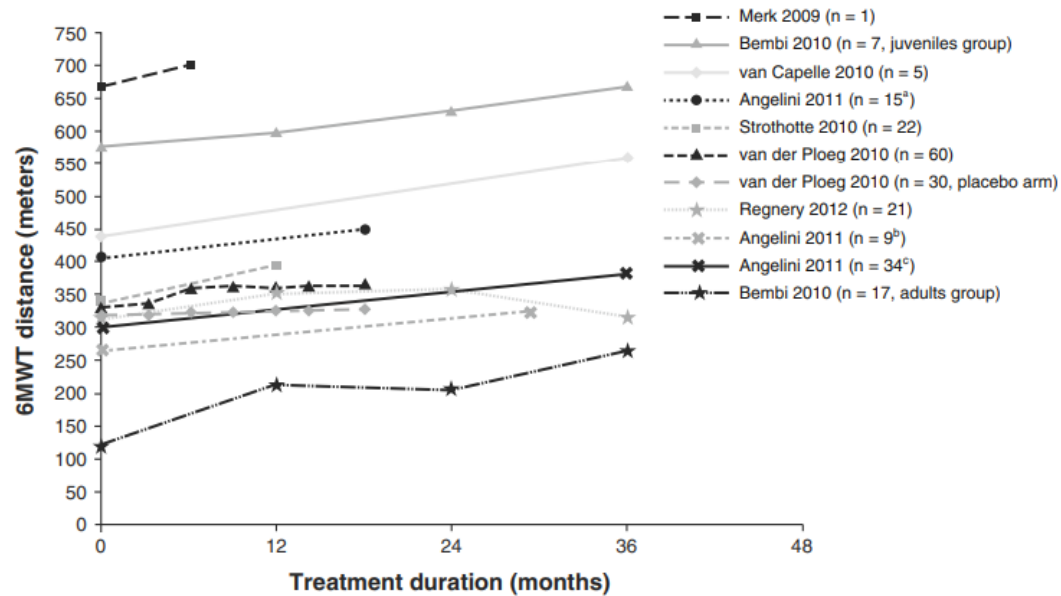
Estudios a largo plazo en LOPD

Estudio STIG (Alemania, Italia, España y Taiwán)



Mejoría de la función motora y respiratoria los primeros años, luego con deterioro paulatino respiratorio (1-4,6% anual) después de 3 años, y motor después de 6 años

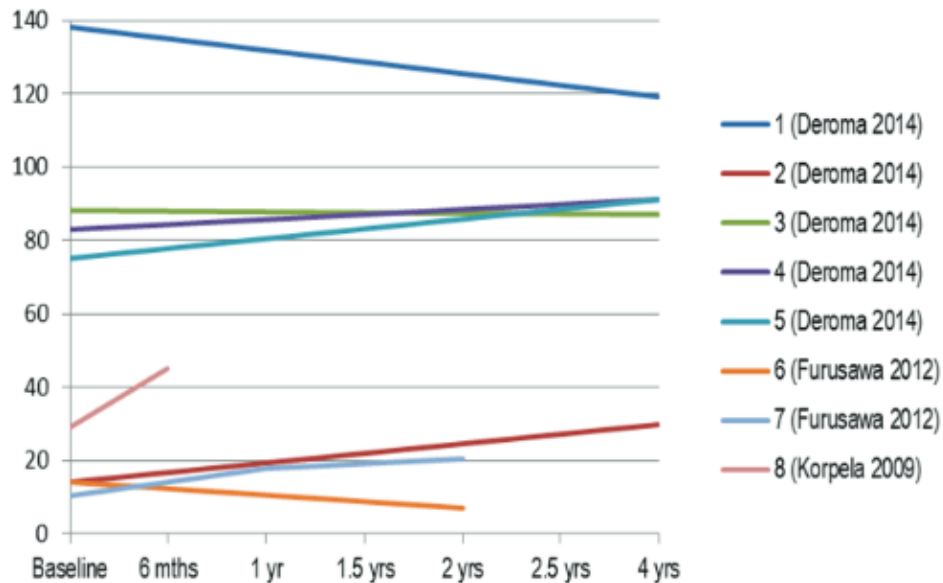
Revisión sistemática LOPD



6MWT = 78% presentaron mejoría, 8% estabilidad y 4% decremento
CVF = 54% mejoría, 33% decremento y 10% estabilidad
70% mejoraron parámetros de soporte ventilatorio

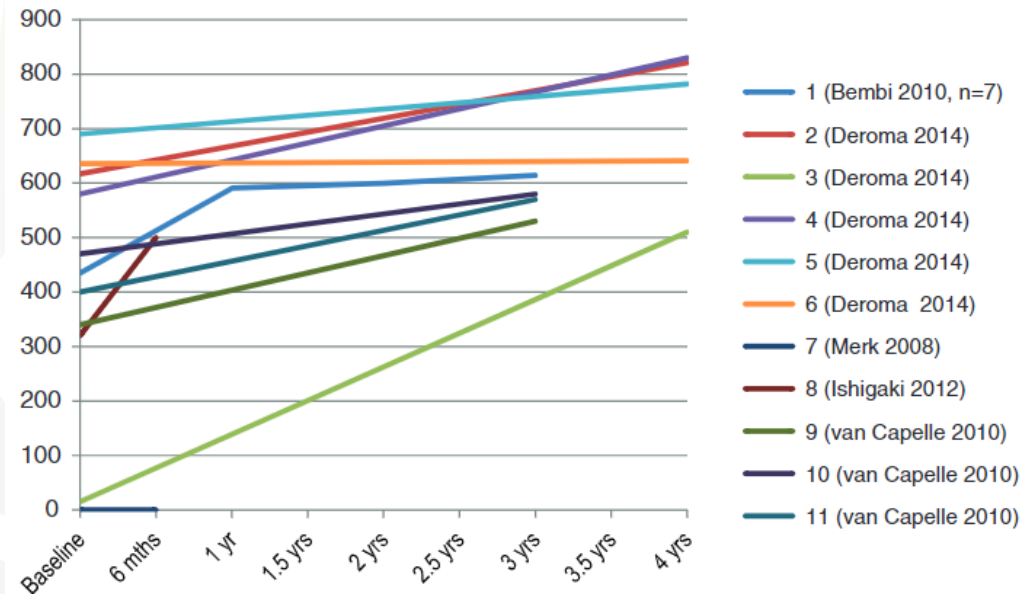
Revisión sistemática Pompe juvenil

Revisión sistemática (2008 – 2014)



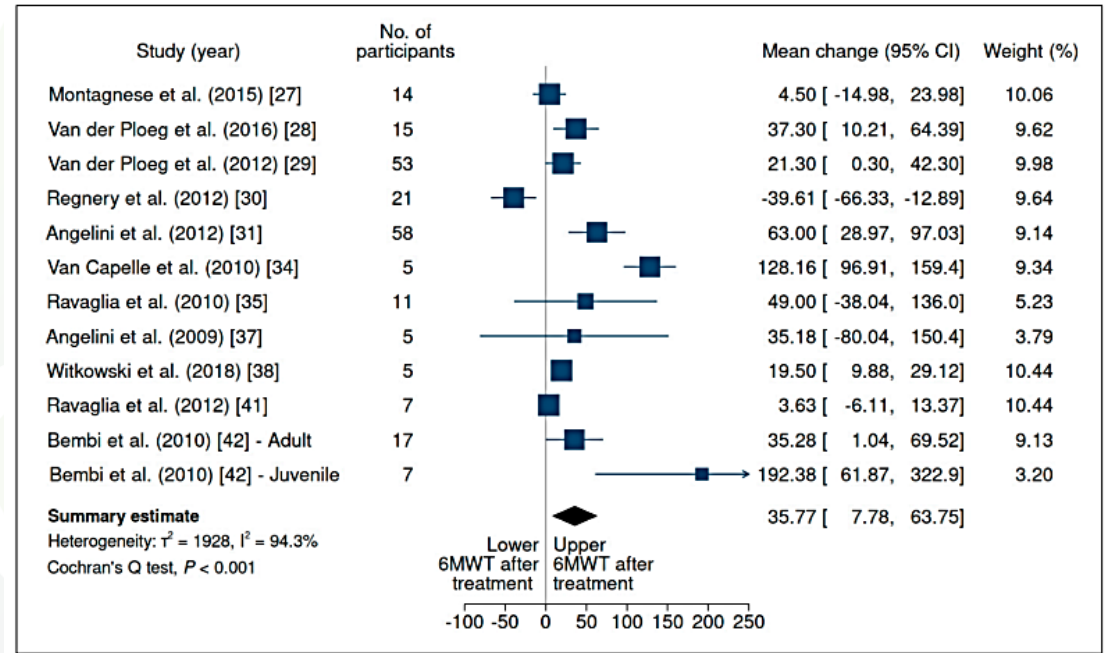
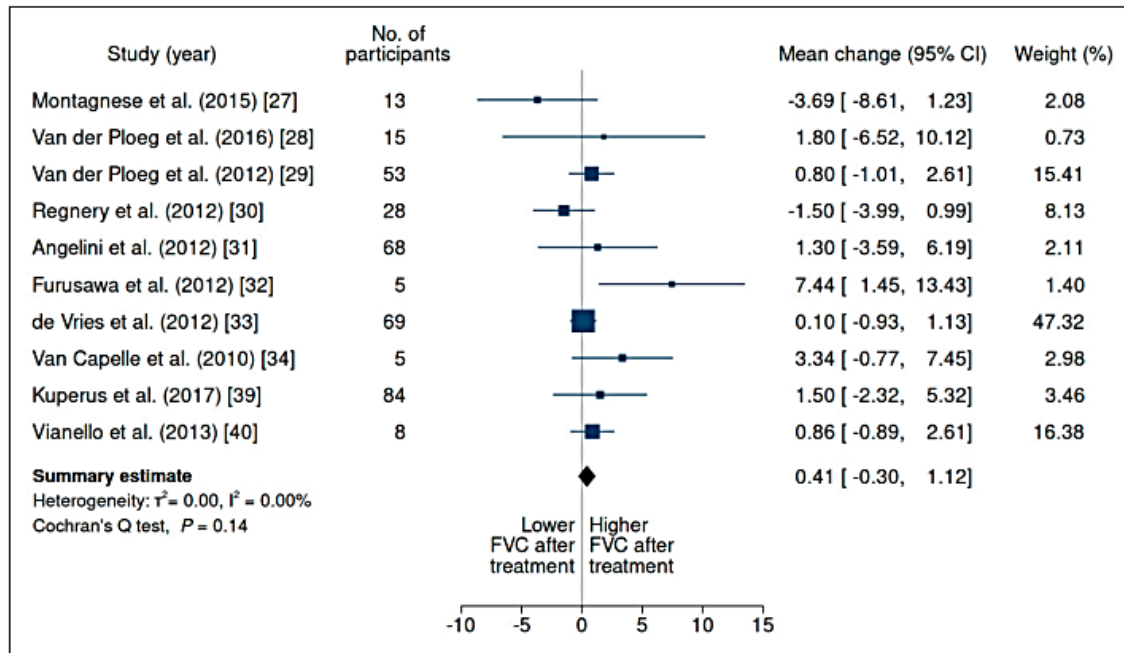
(B) Change in % predicted FVC

Figure three Metres walked at baseline and follow up after ERT using the 6MWT in case reports and a case series of patients with JOPD



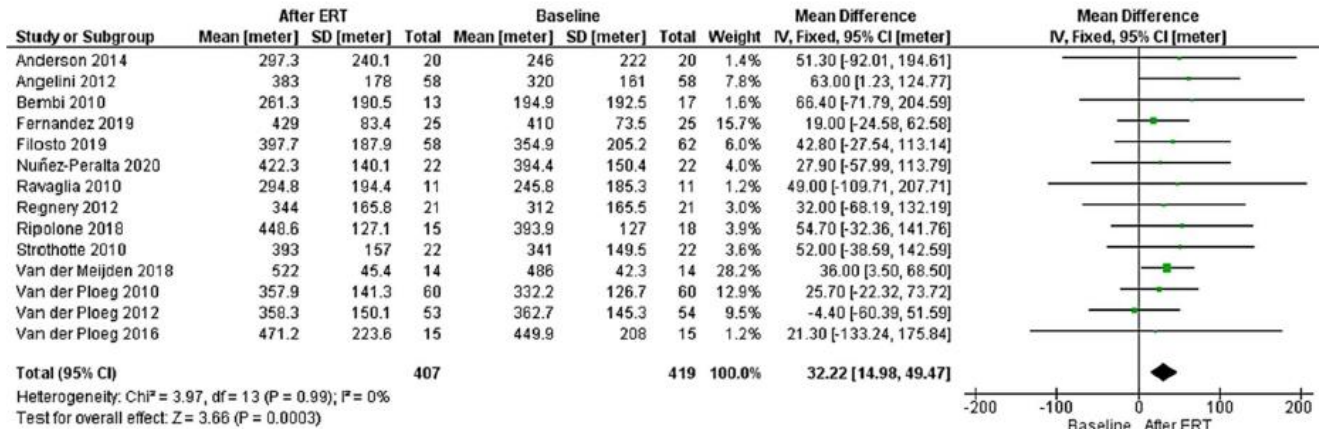
Mejoría de la función motora y respiratoria visible en los primeros años, y sostenida en la mayoría de pacientes a 4 años de seguimiento

Revisión sistemática y metaanálisis



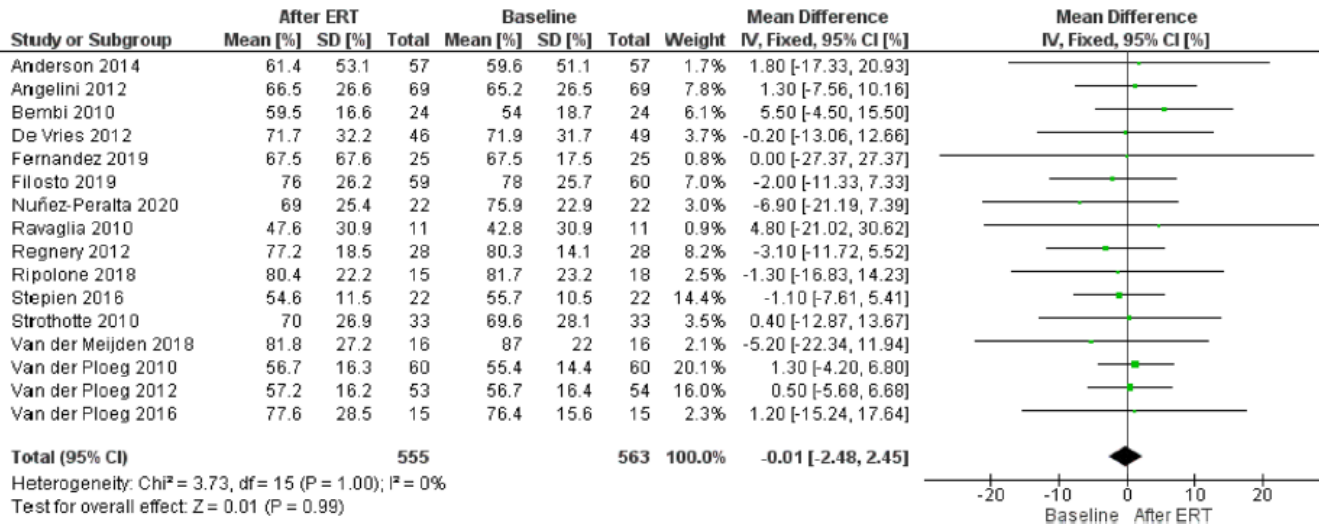
Durante los primeros 3 años de seguimiento, hubo mejoría significativa en distancia recorrida en metros, calidad de vida y tiempo sin requerimiento de ventilación

Revisión sistemática y metaanálisis



Mejoría en distancia recorrida (promedio 32 metros) comparado con la línea de base (2 años de seguimiento)

Fig. 2 Forest plot of effect of enzyme replacement therapy on motor performance, as assessed by 6-min-walk test



No cambios en el componente respiratorio, se mantiene estable durante los primeros 2 años de TRE

Fig. 4 Forest plot of effect of enzyme replacement therapy on respiratory function, as assessed by forced vital capacity

Indicaciones de suspensión de tratamiento

EPOC (European POMpe Consortium)

Reacciones adversas relacionadas con la infusión que no pueden ser manejadas apropiadamente

Títulos elevados IgG contra rhGAA, sin respuesta a inmunoterapia y con efecto neutralizantes

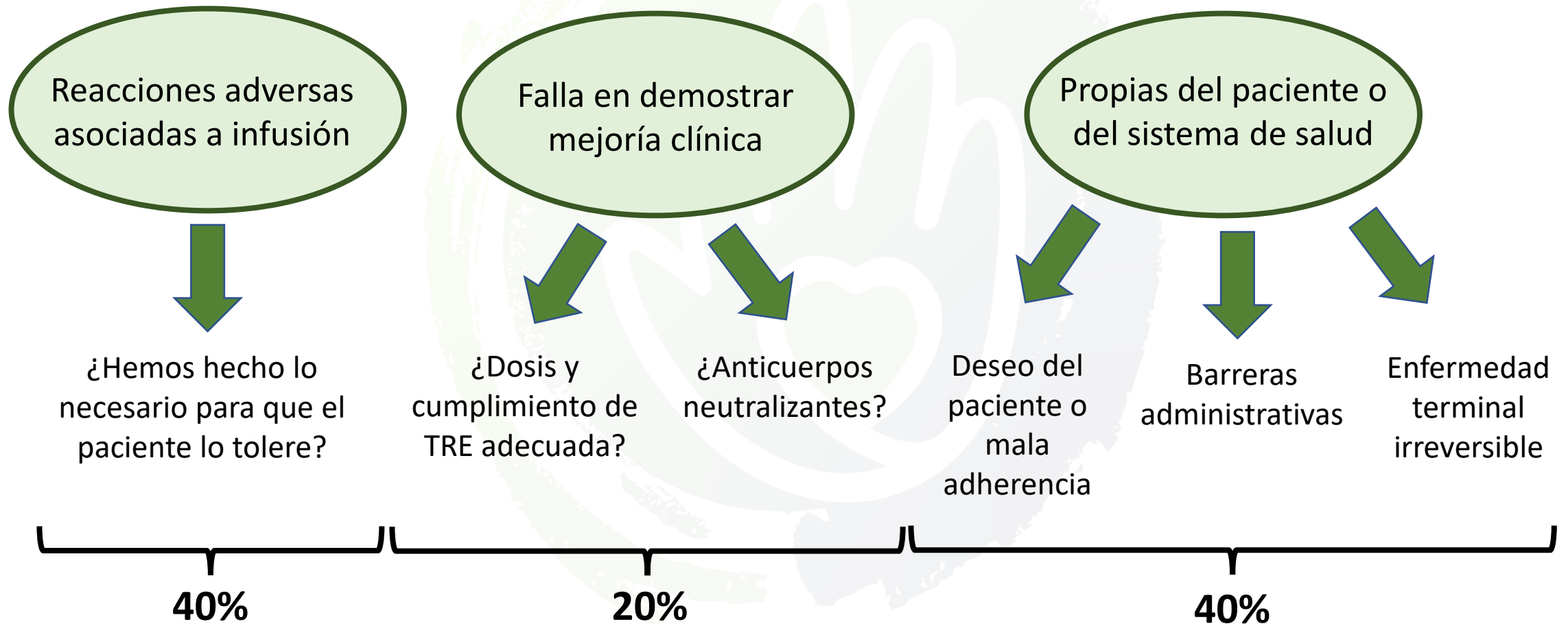
Deseo del paciente de no continuar con la terapia

Mala adherencia del paciente (fallo en cumplimiento de citas e infusiones)

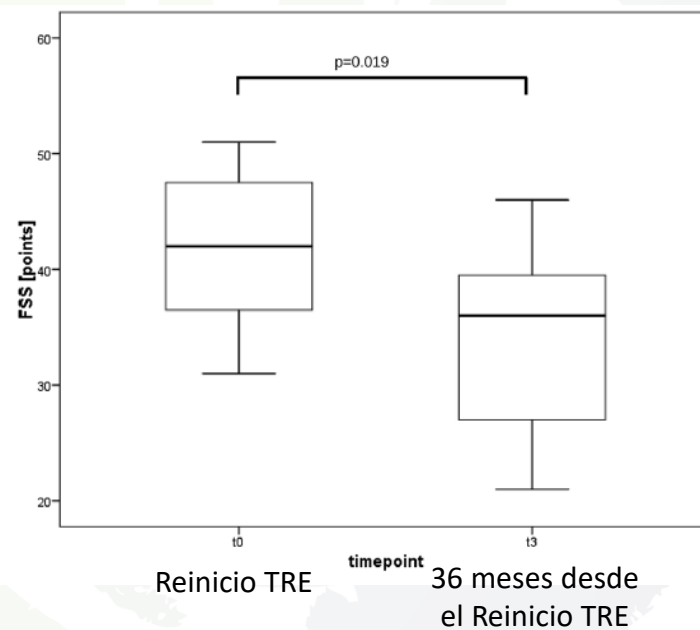
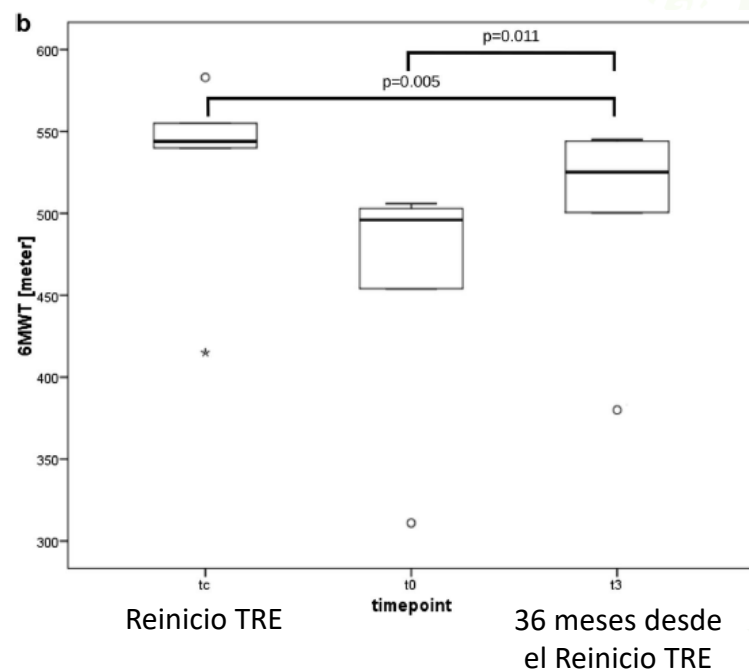
Presencia de otra patología avanzada, en estadio terminal o donde es inapropiado sostener la vida

No mejoría ni estabilidad de parámetros musculares y/o respiratorios en los primeros 2 años de TRE o primer año de TRE en sintomáticos graves

Distribución de causas de suspensión



¿Qué sucede si se suspende la TRE?

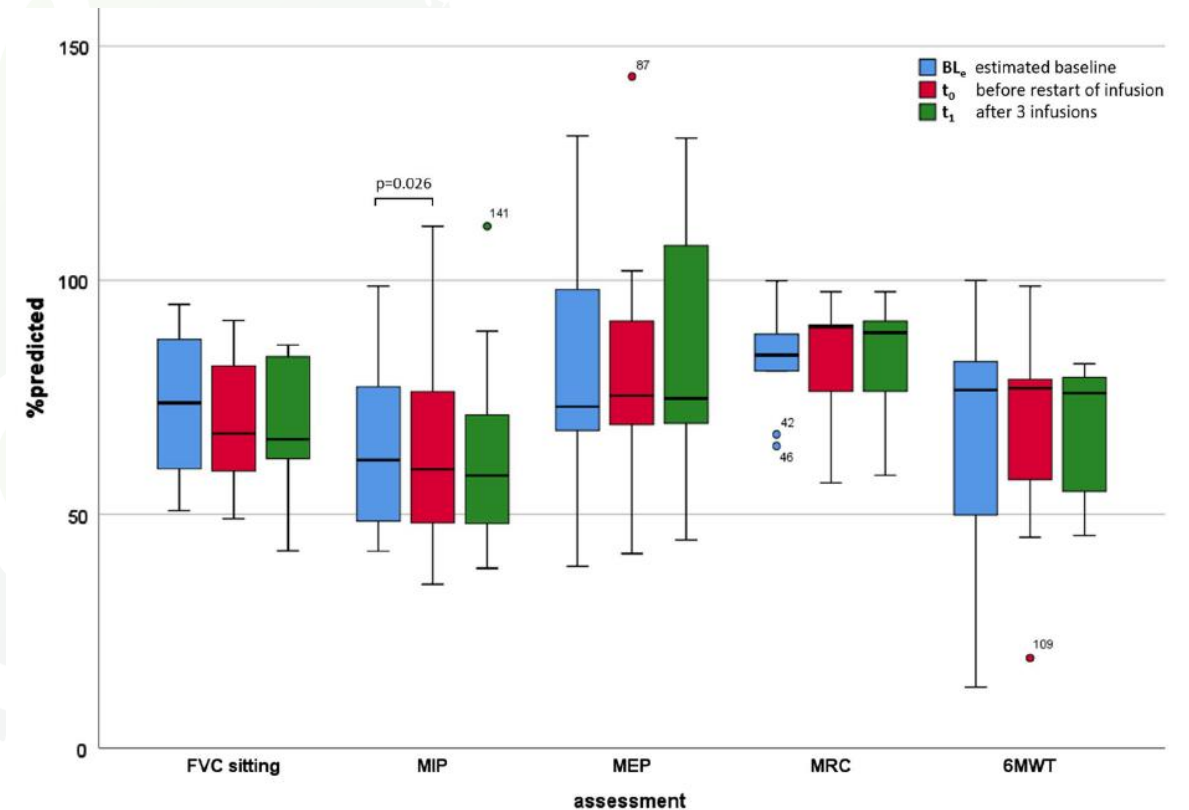
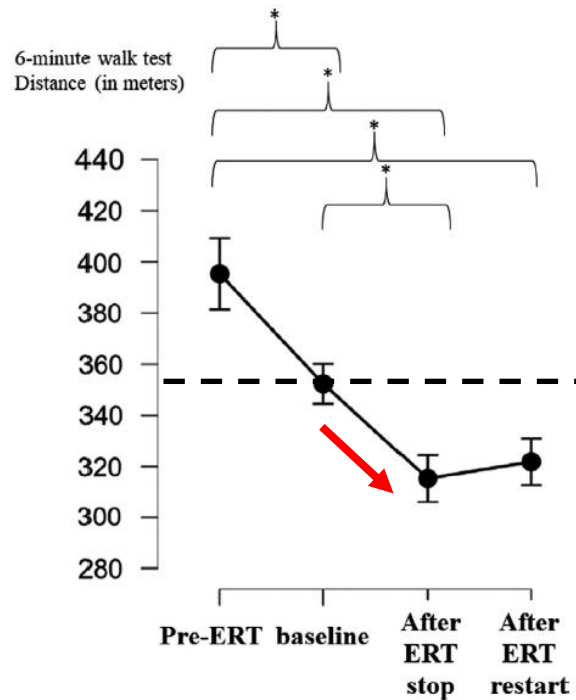
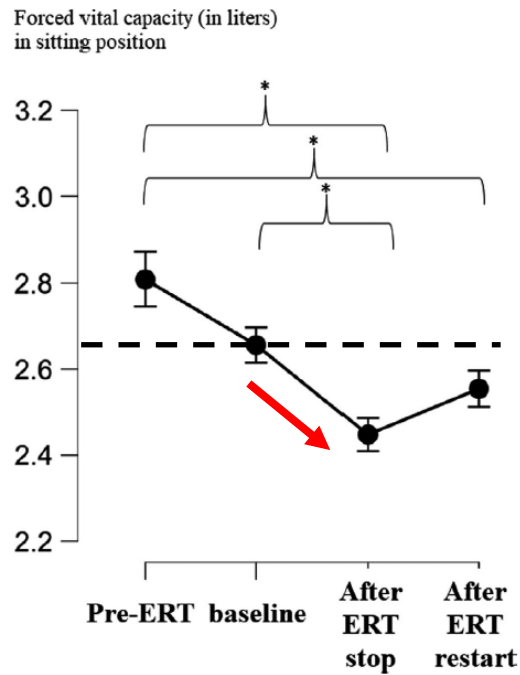


Deterioro funcional motor, respiratorio y de calidad de vida con cese de **3 – 6 meses**

Se logra **mejoría** de parámetros con el **reinicio** de TRE, pero puede **no alcanzarse** la misma funcionalidad previo a la suspensión

¿Qué sucede si se suspende la TRE?

Enseñanzas de la pandemia COVID-19

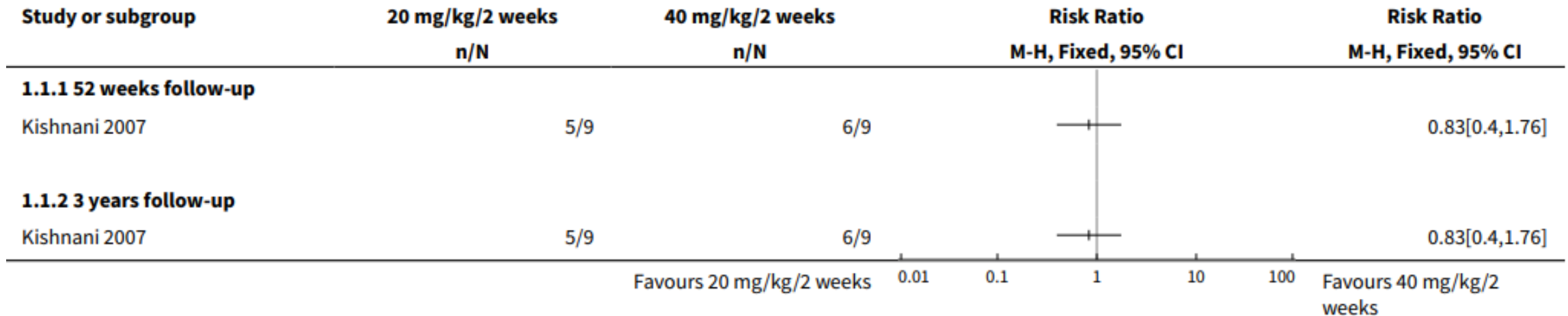


Deterioro funcional motor y respiratorio con solo **2 meses** de suspensión. No se logró recuperar después de 3 meses de reinicio

Deterioro funcional motor y respiratorio significativo con **< 2 meses** de interrupción de TRE

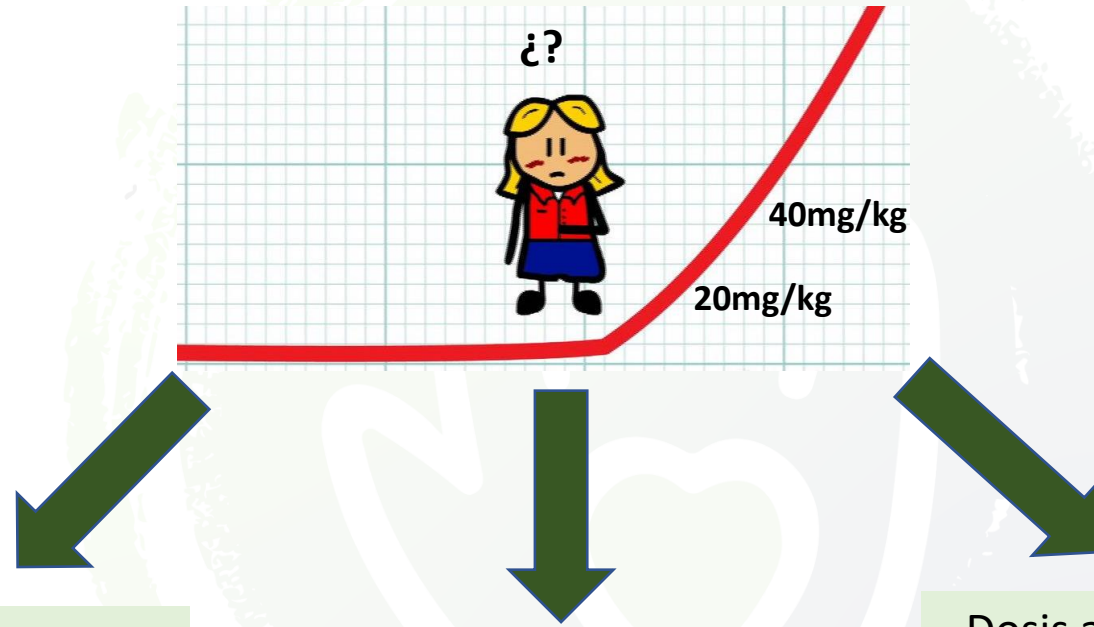
¿Más dosis, más respuesta?

Analysis 1.1. Comparison 1 Alglucosidase alfa 20 mg/kg/2 weeks versus 40 mg/kg/2 weeks, Outcome 1 Infusion-related events.



40mg/kg mayor depuración de glucógeno, **pero sin** diferencia clínica con la dosis de 20mg/kg (**infusión aumenta a 6-7 horas**)

¿Más dosis, más respuesta?



Dosis alta como terapia inicial en IOPD, previo al incremento de biomarcador GLc4

Chien YH, et al. Molecular Genetics and Metabolism Reports 23 (2020) 100591

Aumentar la dosis para superar el efecto neutralizante de los anticuerpos IgG y generar mejores resultados clínicos

Khan A, et al. Genet Med. 2020 May ; 22(5): 898–907

Dosis altas y tempranas se han asociado a mejores desenlaces motores, fuerza lingual, función pulmonar y biomarcadores

Poelman E, et al. J Inherit Metab Dis. 2020;43(6):1243-1253

Lo que se nos viene...

A pesar de que Myozyme genera múltiples beneficios en la historia natural de la enfermedad, tiene limitaciones, y la corrección enzimática necesaria para “limpiar” los depósitos de glucógeno y frenar la fisiopatología aun son insuficientes.

Enzima de segunda generación
Avalglucosidasa
(fase III terminado)

Enzima cipaglusidasa + chaperona
(miglustat)
(Fase III terminado)

Administrar una copia funcional del gen a través de un vector
(Adenovirus)

Fase 1/2 (IOPD)

Terapia de molécula pequeña que inhibe parcialmente la biosíntesis de glucógeno (glucógeno sintasa)

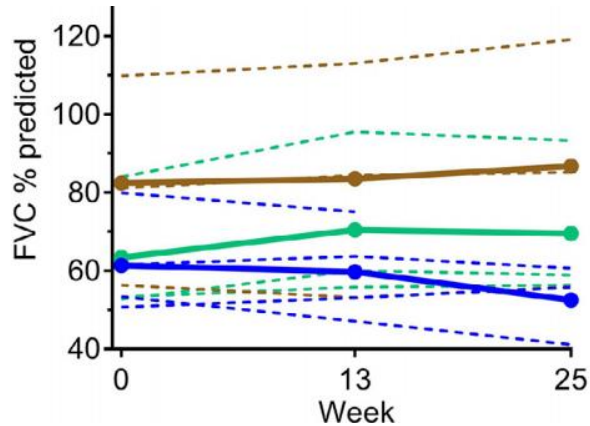
Fase pre-clínica

Inducción de exocitosis del glucógeno a través de los factores de transcripción TFEB and TFE3

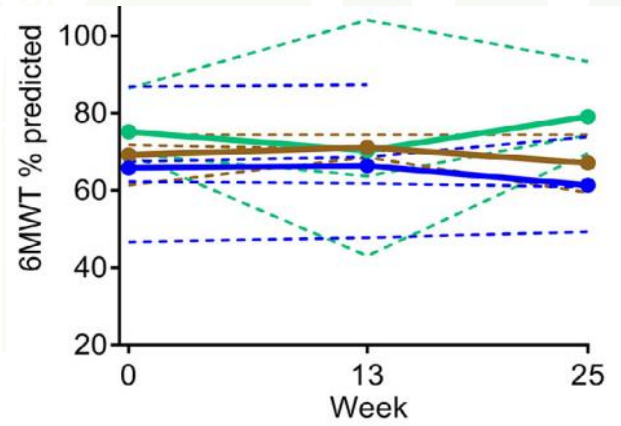
Fase pre-clínica

Avalglucosidasa vs placebo

neo-GAA



Individual patients:
avalglucosidase alfa
--- 5 mg/kg
--- 10 mg/kg
--- 20 mg/kg



Treatment means:
avalglucosidase alfa
● 5 mg/kg
● 10 mg/kg
● 20 mg/kg

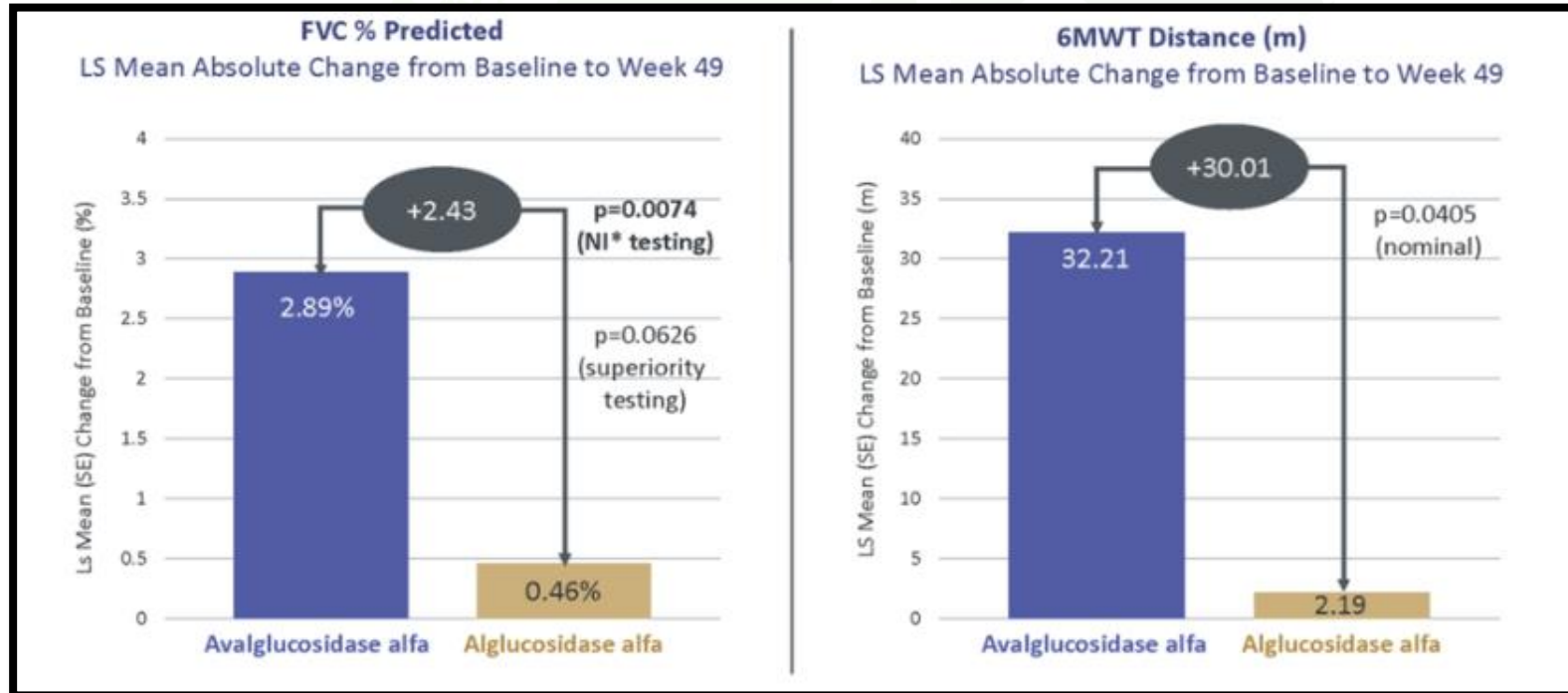
NEO1 – NEO EXT

La dosis de **20mg/kg** logró mayor impacto al 4 año de seguimiento de pacientes adherentes

Logró mejoría o al menos estabilidad en 6MMT y CVF a **5 años** de seguimiento

Alglucosidasa vs Avalglucosidasa (primera vs segunda generación)

COMET



Mejoría en impacto de función respiratoria (CVF)

Incremento considerable en distancia recorrida (6MWT)

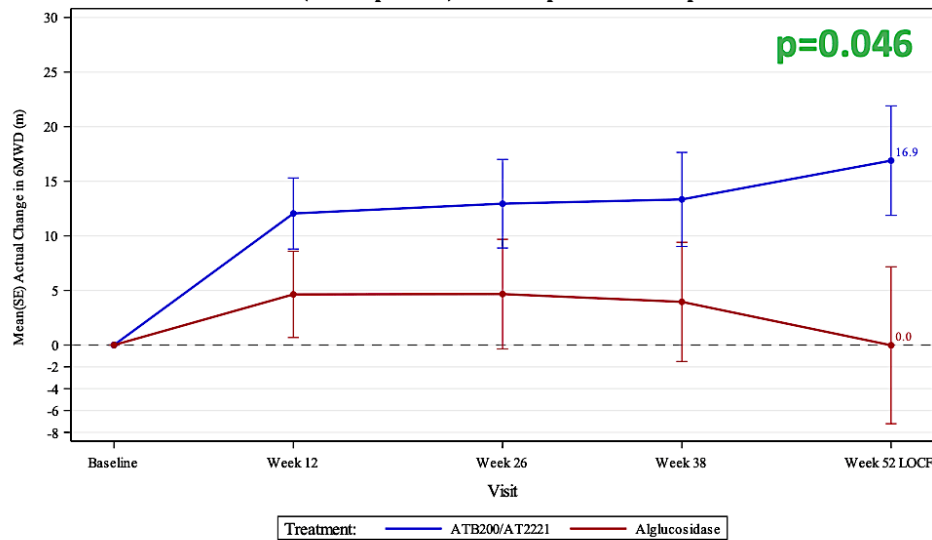
Mejoría consistente en calidad de vida

Potencial mejor perfil de seguridad

CipaglucoSIDasa + miglustat vs alglucosidasa vs placebo LOPD

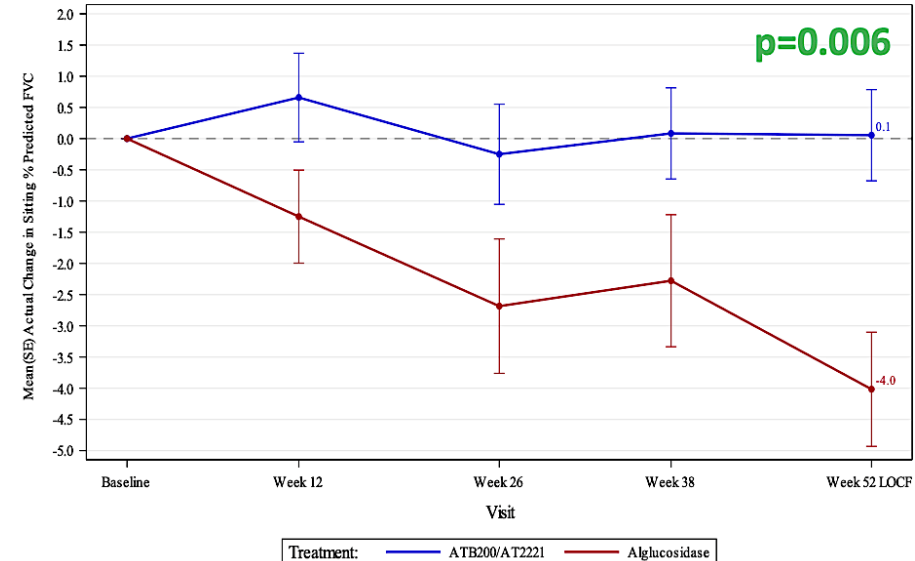
PROPEL

**6MWD (m): Change from baseline
(n=65, n=30)**



Mejoría clínica medida por 6MWT a 52 semanas,
pero sin alcanzar superioridad estadística

**FVC (% predicted): Change from baseline
(n=65, n=30)**



Mejoría clínicamente significativa análisis de
subgrupos de % CVF y distancia 6MWD

Mensajes para llevar a casa

- ❑ La única terapia aprobada actualmente para la enfermedad de Pompe es la terapia de remplazo enzimático con alglucosidasa (Myozyme).
- ❑ El inicio temprano y oportuno del tratamiento impacta directamente en la eficacia.
- ❑ Myozyme es una terapia modificadora de enfermedad, que mejora rápidamente la sobrevida, calidad de vida, función motora y respiratoria.
- ❑ La suspensión de la TRE conllevará a progresión de la patología. La decisión de suspender definitivamente la terapia, se debe hacer con base en la recomendaciones de guías y consensos de expertos.
- ❑ Es posible observa progresión de la enfermedad a pesar de la TRE, especialmente > 5 años de seguimiento (por múltiples factores). Esto ha llevado a la generación de nuevos tratamientos para impactar farmacocinética y farmacodinámicamente.



2ND SUMMIT
RARE
DISEASES
C O P A C

¡GRACIAS!

sanofi