

Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungedeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

1	 <p>Exploring Next-Generation Therapies to Mitigate Disease Progression in POMPE DISEASE</p>	<p>Priya Kishnani: Wir werden heute über Therapien der nächsten Generation sprechen, um den ungedeckten Bedarf bei Morbus Pompe einzuschränken.</p>
2	<p>Faculty</p>  <p>Priya Kishnani, MD, MBBS (Course Director) Duke University Medical Center Durham, NC</p> <p>Professor Dr. med. Benedikt Schoser, FEAN Ludwig-Maximilians-University Munich Munich, Germany</p> <p>Prof. Antonio Toscano University of Messina Messina, Italy</p>	<p>Mein Name ist Priya Kishnani und ich arbeite an der Duke University. Ich fühle mich wirklich geehrt, dass folgende Personen an meiner Seite sind: Professor Benedikt Schoser aus München, Deutschland, Professor für Neurologie, und Professor Antonio Toscano aus Messina, Italien, ebenfalls ein Professor für Neurologie.</p>
3	<p>This program is jointly provided by AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare and Catalyst Medical Education, LLC</p> <p>ACTIVITY OVERVIEW Pompe disease (PD) is a rare lysosomal storage disorder where early diagnosis and treatment intervention with enzyme replacement therapy (ERT) are key to successful patient outcomes. This activity will discuss the keys to recognizing clinical presentations suggestive of PD, particularly in the absence of newborn screening, and the necessary steps for diagnosis. The clinical utility of ERT and the role of next generation formulations will be discussed alongside decision-making strategies for ERT initiation, selection, and ongoing management.</p> <p>TARGET AUDIENCE This initiative is intended for neuromuscular specialists, neurologists, clinical geneticists, genetic counselors, inherited metabolic disease/lysosomal storage disorder specialists, physical medicine and rehabilitation clinicians, orthopedists, pulmonologists, pediatricians, primary care/family medicine clinicians, as well as cardiologists, hepatologists, and other healthcare providers involved in the diagnosis and management of PD.</p> <p>COMMERCIAL SUPPORT This activity is supported by educational grant from Amicus Therapeutics, Inc.</p>	<p>Ich beginne mit der Aussage, dass dies durch ein Bildungsstipendium von Amicus ermöglicht wurde und von Catalyst Education durchgeführt wird.</p>
4	<p>Learning Objectives</p> <p>Upon successful completion of this activity, participants should be better able to:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ RECOGNIZE unmet diagnostic and treatment needs of patients with PD ▪ ASSESS the efficacy and safety of next-generation ERT and ERT/enzyme stabilizer formulas for PD, including how they compare with first-generation therapy ▪ EVALUATE methods to assess and monitor PD severity and progression to inform treatment decision-making ▪ IDENTIFY PD clinical scenarios in which an ERT/enzyme stabilizer or second-generation ERT is likely to be beneficial 	<p>Das sind die Lernziele.</p>

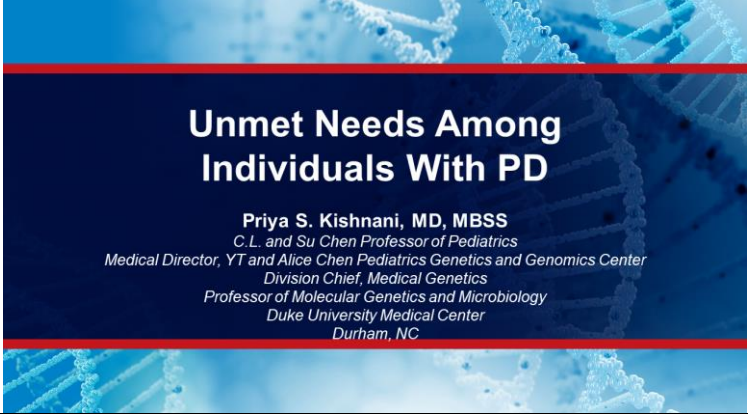
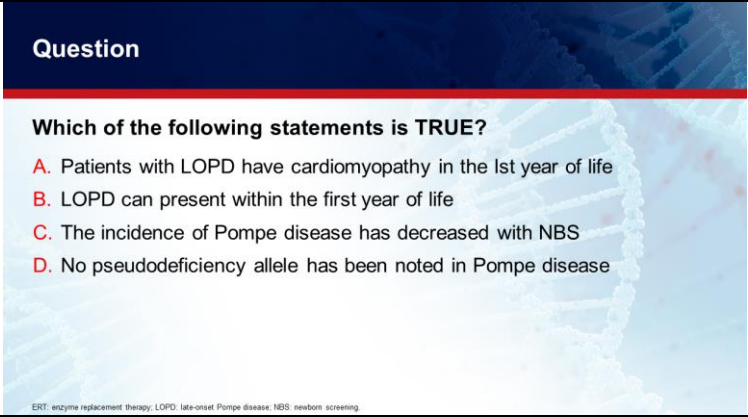
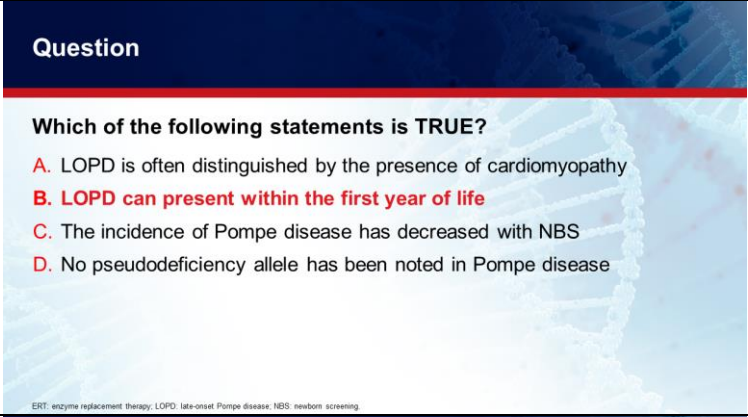
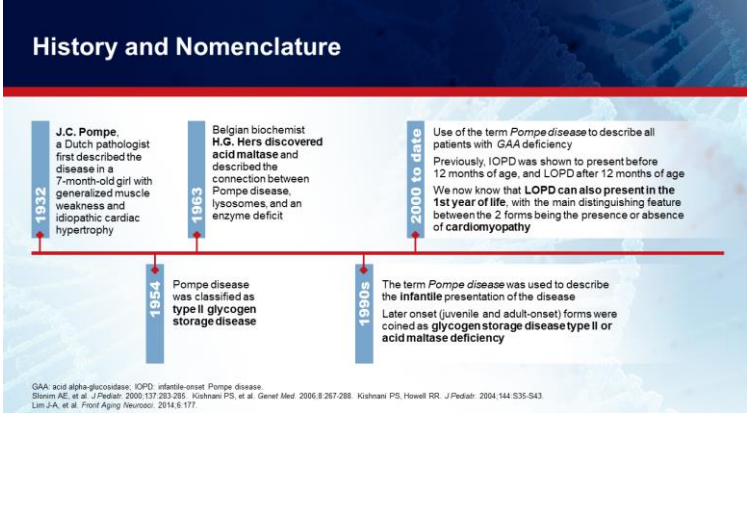
Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungedeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

5	<h2 style="background-color: #003366; color: white; padding: 5px;">Agenda</h2> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Unmet Needs Among Individuals With PD ▪ Exploring Next-Generation ERT Formulas in Addressing Unmet PD Needs ▪ Tailoring Therapy to Disease Progression—Featuring a Clinical Case Challenge ▪ Q&A and Closing Remarks 	Das ist unsere Agenda.
6	<p>Criteria For Success Certificates of completion will be awarded based on the participant's attendance and submission of the activity evaluation/claim credit form. You must participate in the entire activity to receive credit. There is no fee to participate in this activity. If you have questions about this activity, please contact AKH Inc. at tbrignon@akhcme.com.</p> <p>AKH Credit provided by AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare</p> <p>In support of improving patient care, this activity has been planned and implemented by AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare and Catalyst Medical Education, LLC. AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare is jointly accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME), the Accreditation Council for Pharmacy Education (ACPE), and the American Nurses Credentialing Center (ANCC), to provide continuing education for the healthcare team.</p> <p>Physicians AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare designates this live activity for a maximum of 1.0 <i>AMA PRA Category 1 Credit(s)</i>[™]. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity.</p> <p>Genetic Counselor CEUs To apply for National Society of Genetic Counselors Category 1 CEU, please go to https://www.nsgc.org/p/us/in</p>	
7	<p>Disclaimer This course is designed solely to provide the healthcare professional with information to assist in his/her practice and professional development and is not to be considered a diagnostic tool to replace professional advice or treatment. The course serves as a general guide to the healthcare professional, and therefore, cannot be considered as giving legal, nursing, medical, or other professional advice in specific cases. AKH Inc. specifically disclaim responsibility for any adverse consequences resulting directly or indirectly from information in the course, for undetected error, or through participant's misunderstanding of the content.</p> <p>Disclosure of Unlabeled Use and Investigational Product This educational activity may include discussion of uses of agents that are investigational and/or unapproved by the FDA. Please refer to the official prescribing information for each product for discussion of approved indications, contraindications, and warnings.</p> <p>Disclosure It is the policy of AKH Inc. to ensure independence, balance, objectivity, scientific rigor, and integrity in all of its continuing education activities. The author must disclose to the participants any significant relationships with ineligible companies whose products or devices may be mentioned in the activity or with the commercial supporter of this continuing education activity. Identified conflicts of interest are mitigated by AKH prior to accreditation of the activity. AKH planners and reviewers have no relevant financial relationships to disclose.</p>	
8	<h2 style="background-color: #003366; color: white; padding: 5px;">Disclosures</h2> <p>FACULTY</p> <p>Priya S. Kishnani, MD, MBBS (Chairperson), has disclosed the following relevant financial relationships: Advisor - member of the Pompe and Gaucher Disease Registry Advisory Board for Sanofi Genzyme, Amicus Therapeutics, and Baebies Consultant - consulting fees and honoraria from Sanofi Genzyme, Amicus Therapeutics, Maze Therapeutics, JCR Pharmaceutical and Asklepios Biopharmaceutical, Inc. (AskBio), Ownership Interest - Equity in Asklepios Biopharmaceutical, Inc. (AskBio), Researcher - Sanofi Genzyme and Amicus Therapeutics</p> <p>Professor Dr. med. Benedikt Schoser, FEAN, has disclosed the following relevant financial relationships: Consultant - Amicus, Argenex, Avrobio, Audentes, Spark, Sanofi, Taysa</p> <p>Prof. Antonio Toscano, has received honoraria for advisory boards from Amicus, Bayer, Sanofi Genzyme, and Spark Therapeutics; honoraria for teaching activities from Amicus, Sanofi Genzyme, and Spark Therapeutics</p> <p>STAFF/REVIEWERS</p> <p>Dorothy Caputo, MA, BSN, RN, AKH VP, Healthcare CE and Operations, has no financial relationships to disclose. Trish Brignoni, AKH Manager, Operations & Compliance, has no financial relationships to disclose. Stephanie S. Wenick, MPH, Medical Writer, has no financial relationships to disclose. AKH and Catalyst Medical Education, LLC Planners and Reviewers, has no financial relationships to disclose. All of the relevant financial relationships listed for these individuals have been mitigated.</p>	Offenlegung von Toscano – Prof. Antonio Toscano hat Honorare für Beiräte von Amicus, Bayer, Sanofi Genzyme und Spark Therapeutics sowie für Lehrtätigkeiten von Amicus, Sanofi Genzyme und Spark Therapeutics erhalten.

Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungedeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

9		
10	 <p>Question</p> <p>Which of the following statements is TRUE?</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Patients with LOPD have cardiomyopathy in the 1st year of life B. LOPD can present within the first year of life C. The incidence of Pompe disease has decreased with NBS D. No pseudodeficiency allele has been noted in Pompe disease <p><small>ERT: enzyme replacement therapy; LOPD: late-onset Pompe disease; NBS: newborn screening</small></p>	
11	 <p>Question</p> <p>Which of the following statements is TRUE?</p> <ul style="list-style-type: none"> A. LOPD is often distinguished by the presence of cardiomyopathy B. LOPD can present within the first year of life C. The incidence of Pompe disease has decreased with NBS D. No pseudodeficiency allele has been noted in Pompe disease <p><small>ERT: enzyme replacement therapy; LOPD: late-onset Pompe disease; NBS: newborn screening</small></p>	
12	 <p>History and Nomenclature</p> <ul style="list-style-type: none"> 1932 J.C. Pompe, a Dutch pathologist first described the disease in a 7-month-old girl with generalized muscle weakness and idiopathic cardiac hypertrophy 1963 Belgian biochemist H.G. Hers discovered acid maltase and described the connection between Pompe disease, lysosomes, and an enzyme deficit 1964 Pompe disease was classified as type II glycogen storage disease 1990s The term <i>Pompe disease</i> was used to describe the infantile presentation of the disease 2000 to date Use of the term <i>Pompe disease</i> to describe all patients with GAA deficiency. Previously, IOPD was shown to present before 12 months of age, and LOPD after 12 months of age. We now know that LOPD can also present in the 1st year of life, with the main distinguishing feature between the 2 forms being the presence or absence of cardiomyopathy <p><small>GAA: acid alpha-glucosidase; IOPD: infantile-onset Pompe disease; Slomk AE, et al. J Pediatr. 2000;137:283-285; Kishnani PS, et al. Genet Med. 2006;8:267-268; Kishnani PS, Howell RR. J Pediatr. 2004;144:S35-S43; Lim J-A, et al. Front Aging Neurosci. 2014;6:177.</small></p>	<p>Ich fange jetzt an. Ich möchte einen Überblick über den heutigen Stand vermitteln, von damals bis heute, beginnend mit der Fachbezeichnung. Und ich möchte mit der Aussage beginnen, dass J.C. Pompe, ein niederländischer Pathologe, im Jahr 1932 Morbus Pompe beschrieben hat und zwar für infantilen Morbus Pompe. Dann wurden im Laufe der Jahre verschiedene Fachbezeichnungen vergeben, wie Säure-Maltase-Mangel, Glykogenspeicherkrankheit Typ 2. Allerdings wurden ab dem Jahr 2000 bis jetzt mit der Verwendung des Begriffs <i>Pompe</i> Patienten über das gesamte</p>

Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungeddeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

		<p>Krankheitskontinuum hinweg beschreiben. Wir wussten früher und auch noch heute, dass infantiler Morbus Pompe diejenigen bezeichnet, die vor dem 12. Lebensmonat mit Kardiomyopathie vorstellig werden. Was wir für eine Spätform von Morbus Pompe (LOPD) hielten, setzte nach 12 Monaten ein. Ich denke, mit dem Wissen aus dem Neugeborenen-Screening und durch klinische Fälle können wir heute sagen, dass Patienten mit LOPD tatsächlich auch innerhalb des ersten Lebensjahres vorstellig werden können. Das Hauptunterscheidungsmerkmal ist das Fehlen einer Kardiomyopathie bei LOPD im ersten Lebensjahr im Vergleich</p>
13		<p>zum infantilen Morbus Pompe. Epidemiologie von damals bis heute: Vor dem Neugeborenen-Screening lag die geschätzte Inzidenz bei etwa eins auf 40.000; dann kam das Neugeborenen-Screening, das erstmals 2005 in Taiwan begann. Im Jahr 2015 wurde Morbus Pompe in das empfohlene einheitliche Screening-Panel aufgenommen. In den USA führen derzeit etwa 38 Staaten Voruntersuchungen auf Morbus Pompe durch. Wir haben seit der Einführung des Neugeborenen-Screenings – aber auch aufgrund der Verfügbarkeit von Blutfleckentests und Enzymtherapien – gelernt, dass sich die Epidemiologie sowie unser Verständnis der Genetik verändert haben.</p>
14		<p>Schauen wir uns also an, was wir in Taiwan gelernt haben. Die Prävalenz beträgt etwa 1 auf 17.000 im gesamten Krankheitskontinuum, und in den USA kann sie auf Grundlage verschiedener Landesdaten zwischen 1 auf 9000 und etwa 1 auf 25.000 liegen. Also wieder einmal eine sich verändernde Landschaft in Bezug auf die Epidemiologie.</p>

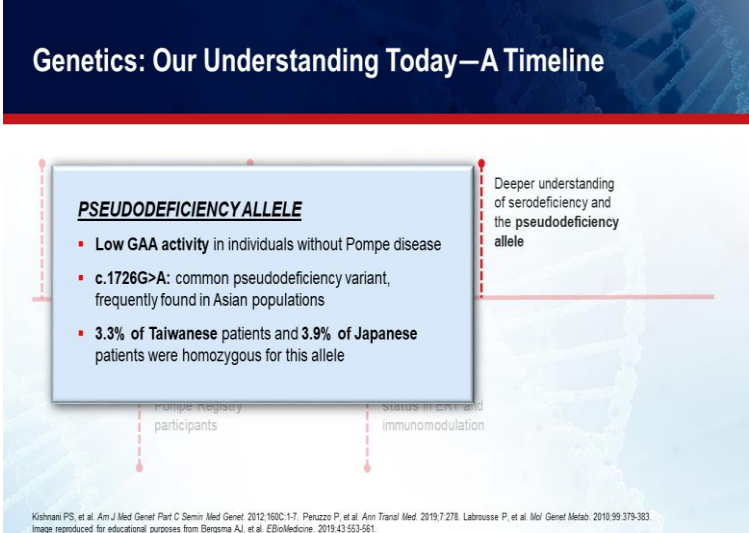
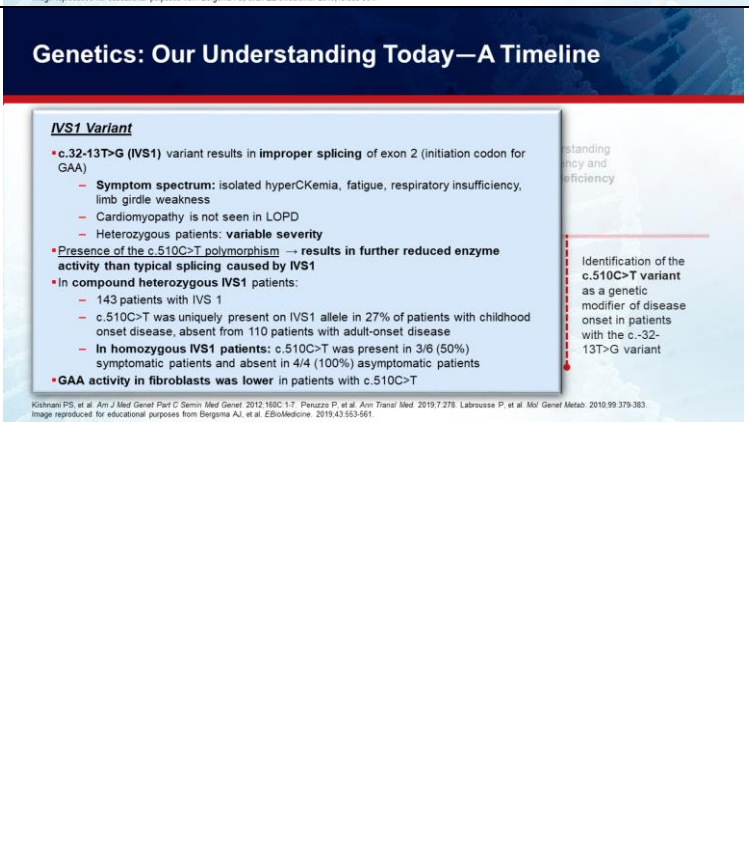
Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungedeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

<p>15</p>	<h3>Genetics: Our Understanding Before 2006</h3> <ul style="list-style-type: none"> Inherited autosomal recessive disease Due to pathogenic variants in the GAA gene encoding lysosomal acid α-glucosidase enzyme Prior to 2006, 120 pathogenic variants causing Pompe disease had been identified and catalogued Mutations by population: <ul style="list-style-type: none"> R854X mutation commonly found in African American and African cases D645E mutation seen in many Chinese infantile cases 2741AG->CAGG insertion common in Turkish cases G925A mutation in many European cases Infantile-onset form: <ul style="list-style-type: none"> Higher apparent incidence among African American individuals and in Southern China and Taiwan Recurrent mutation Δ525T seen in 9% of US cases and 34% of Dutch cases Exon 18 deletion seen in 25% of Dutch and Canadian cases and 5% of US cases Late-onset form: <ul style="list-style-type: none"> Higher incidence in The Netherlands 1:57,000 IVS-1 splice site mutations seen in one allele in approximately 50%-60% of LOPD cases <p><small>Reuser AJJ, et al. Hum Mutat. 2019;40:2146-2164. Kishnani PS, Howell RR, J Pediatr. 2004;144:S35-S43. Mathiak F, et al. Am J Med Genet. 1998;79:69-72.</small></p>	<p>Lassen Sie uns nun über unser Verständnis der Genetik sprechen. Vor dem Jahr 2006 wussten wir, dass es an zwei pathogenen Varianten im GAA-Gen lag. Wir kannten damals 120 pathogene Varianten. Und wir wussten von Mutationen durch bestimmte Populationstypen. Die R854X-Mutation tritt sehr häufig bei Afroamerikanern auf. Bestimmte pathogene Varianten bei Chinesen. Wir wussten auch, dass infantiler Morbus Pompe häufiger bei Personen chinesischer Abstammung oder bei Personen aus Taiwan sowie bei Personen afroamerikanischer Abstammung vorkam. Und dass die Spätform von Morbus Pompe in den Niederlanden eine höhere Inzidenz von etwa 1 auf 57.000 aufwies und dass die häufige durchlässige IVS-Spleißstellenmutation bei etwa 50 % bis 60 % der LOPD-Fälle vorhanden war.</p>
<p>16</p>	<h3>Genetics: Our Understanding Today—A Timeline</h3> <p><small>Kishnani PS, et al. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2012;150C:1-7. Penazzo P, et al. Ann Transl Med. 2019;7:278. Labrousse P, et al. Mol Genet Metab. 2010;99:379-383. Image reproduced for educational purposes from Bergema AJ, et al. EBioMedicine. 2019;43:553-561.</small></p>	<p>Was wissen wir heute? Auf jeden Fall, dass es noch viele, viele weitere pathogene Varianten gibt. In einem Aufsatz aus dem Register konnten wir insgesamt über 2000 GAA-Varianten identifizieren; dies wurde kürzlich veröffentlicht. Als Nächstes haben wir von einer neuen Herausforderung erfahren, nämlich von Varianten von unklarer Signifikanz, die wirklich zu einem großen Problem im Rahmen des Neugeborenen-Screenings werden.</p>
<p>17</p>	<h3>Genetics: Our Understanding Today—A Timeline</h3> <h4>CRIM Status and Pathogenic Variants</h4> <ul style="list-style-type: none"> Certain GAA pathogenic variants can predict CRIM status Most CRIM-negative: homozygous or compound heterozygotes for alleles that do not produce any GAA protein (nonsense, frame shift, multi-exon deletions) Most CRIM-positive: have one or two missense or in-frame deletion mutations that would be predicted to produce some GAA protein <ul style="list-style-type: none"> 92% ability to predict CRIM status based on pathogenic variants <p><small>Kishnani PS, et al. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2012;150C:1-7. Penazzo P, et al. Ann Transl Med. 2019;7:278. Labrousse P, et al. Mol Genet Metab. 2010;99:379-383. Image reproduced for educational purposes from Bergema AJ, et al. EBioMedicine. 2019;43:553-561.</small></p>	<p>Wir haben auch vom CRIM-Status erfahren und dass Sie jetzt eine CRIM-Statusbewertung über einen Western Blot hinaus durchführen können und dass Sie heute im Rahmen von bekannten pathogenen Varianten bei einem Patienten in etwa 92 % der Fälle ermitteln können, ob er CRIM-positiv oder -negativ ist.</p>

Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungedeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

<p>18</p>	 <p>Genetics: Our Understanding Today—A Timeline</p> <p><u>PSEUDODEFICIENCY ALLELE</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Low GAA activity in individuals without Pompe disease • c.1726G>A: common pseudodeficiency variant, frequently found in Asian populations • 3.3% of Taiwanese patients and 3.9% of Japanese patients were homozygous for this allele <p>Deeper understanding of serodeficiency and the pseudodeficiency allele</p> <p>Pompe Registry participants Status in ERT and immunomodulation</p> <p><small>Kishnani PS, et al. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2012;150C:1-7. Penazzo P, et al. Ann Transl Med. 2019;7:278. Labrousse P, et al. Mol Genet Metab. 2010;99:379-383. Image reproduced for educational purposes from Bergma AJ, et al. EBioMedicine. 2019;43:553-561.</small></p>	<p>Wir haben auch etwas über das Pseudomangel-Allel gelernt. Auch hier wird es im Rahmen des Neugeborenen-Screenings, aber auch im klinischen Umfeld sehr wichtig. Wir alle wissen, dass es eine niedrige Enzymaktivität bei Personen ohne Morbus Pompe gibt. Und wir wissen, dass es diese verbreitete Pseudomangelvariante, c.1726G>A, gibt, die bei der asiatischen Bevölkerung sehr verbreitet ist. 3,3 % der taiwanesischen Patienten und etwa 4 % der japanischen Patienten sind homozygot für dieses Allel.</p>
<p>19</p>	 <p>Genetics: Our Understanding Today—A Timeline</p> <p><u>IVS1 Variant</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • c.32-13T>G (IVS1) variant results in improper splicing of exon 2 (initiation codon for GAA) <ul style="list-style-type: none"> - Symptom spectrum: isolated hyperCKemia, fatigue, respiratory insufficiency, limb girdle weakness - Cardiomyopathy is not seen in LOPD - Heterozygous patients: variable severity • Presence of the c.510C>T polymorphism → results in further reduced enzyme activity than typical splicing caused by IVS1 • In compound heterozygous IVS1 patients: <ul style="list-style-type: none"> - 143 patients with IVS 1 - c.510C>T was uniquely present on IVS1 allele in 27% of patients with childhood onset disease, absent from 110 patients with adult-onset disease - In homozygous IVS1 patients: c.510C>T was present in 3/6 (50%) symptomatic patients and absent in 4/4 (100%) asymptomatic patients • GAA activity in fibroblasts was lower in patients with c.510C>T <p>Understanding enzyme and efficiency</p> <p>Identification of the c.510C>T variant as a genetic modifier of disease onset in patients with the c.-32-13T>G variant</p> <p><small>Kishnani PS, et al. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2012;150C:1-7. Penazzo P, et al. Ann Transl Med. 2019;7:278. Labrousse P, et al. Mol Genet Metab. 2010;99:379-383. Image reproduced for educational purposes from Bergma AJ, et al. EBioMedicine. 2019;43:553-561.</small></p>	<p>Und dann haben wir auch mehr über diese IVS-Variante erfahren. In der Vergangenheit haben wir gesagt, dass bei etwa 50 % bis 60 % der Patienten kaukasischer Abstammung diese Variante vorliegt. Heute wissen wir, dass es mehr als 60 % bis 90 % sind, und ich denke, wir erkennen auch, dass es bestimmte Polymorphismen geben könnte, die das Spleißen noch weiter modifizieren könnten. Und so wissen wir heute, dass es die c.510C>T-Variante gibt, die, falls vorhanden, <i>in cis</i> mit der IVS-Variante das Spleißen noch weiter verändert, die Enzymaktivität noch weiter reduziert; falls vorhanden, ist dann die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient früher vorstellig wird, größer. Das Fehlen der 510C>T-Variante bedeutet jedoch nicht, dass ein Patient nicht früher vorstellig werden kann, was uns wiederum sagt, dass es andere Varianten geben könnte.</p>

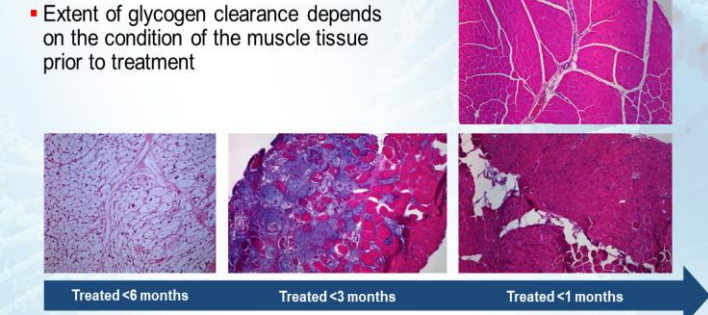
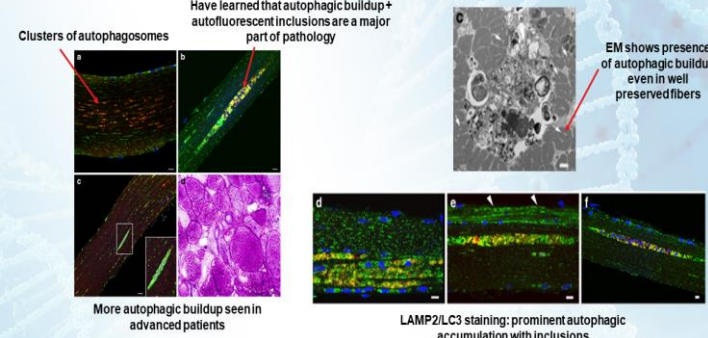
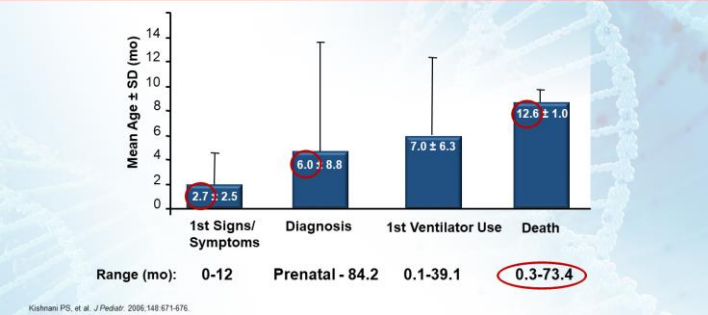
Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungedeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

<p>20</p>	<h3>Pathophysiology of Untreated Pompe Disease</h3> <p style="text-align: right;">Before 2006</p> <ul style="list-style-type: none"> Glycogen accumulation → muscle tissue damage → functional impairment → permanent disability Variable rate of tissue damage in muscle <p>Healthy Muscle → Reversible Muscle Damage → Irreversible Muscle Damage → Damaged Muscle</p> <p>Legend: Healthy muscle fiber, Damaged muscle fiber, Healthy lysosome, Lysosome (plus glycogen accumulation), Released glycogen/enzymes, Fat deposits</p> <p><small>Leslie N, Bailey L. In: Adam MP et al. GeneReviews®. 2007. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1261. Images courtesy of Priya Kishnani, MD. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Sprechen wir über die Pathophysiologie eines unbehandelten Morbus Pompe. Vor 2006 war dies unser Kenntnisstand. Es handelt sich um eine lysosomale Krankheit. Es gibt eine Anhäufung von Glykogen über einen bestimmten Zeitraum. Dieses tritt allmählich aus dem Lysosoms aus, und dann reicht das Spektrum von reversibler Muskelschädigung bis zu einem vollständig geschädigten Muskel. Und wenn Sie sich die Histologie unten ansehen, reicht sie von einem scheinbar normalen Muskel bis zu einem vollständig geschädigten Muskel.</p>										
<p>21</p>	<h3>Stages of Untreated Pompe Disease</h3> <p style="text-align: right;">After 2006</p> <table border="1"> <tr> <td>STAGE 1</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Lysosomal glycogen Normal mitochondria Mild myopathy </td> </tr> <tr> <td>STAGE 2</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Increased lysosomal glycogen Patchy cytoplasmic glycogen Abnormal mitochondria </td> </tr> <tr> <td>STAGE 3</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Dense lysosomal glycogen Increased cytoplasmic glycogen Abnormal mitochondria Severe myopathy and fibril dissolution </td> </tr> <tr> <td>STAGE 4</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Decreasing lysosomal glycogen Increased cytoplasmic glycogen Scant mitochondria </td> </tr> <tr> <td>STAGE 5</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Extensive cytoplasmic glycogen Cells bloated with edema/water influx Complete loss of fibrils and sarcoplasmic structure </td> </tr> </table> <p><small>Thurberg BL, et al. Lab Invest. 2006;86:1208-1220. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	STAGE 1	<ul style="list-style-type: none"> Lysosomal glycogen Normal mitochondria Mild myopathy 	STAGE 2	<ul style="list-style-type: none"> Increased lysosomal glycogen Patchy cytoplasmic glycogen Abnormal mitochondria 	STAGE 3	<ul style="list-style-type: none"> Dense lysosomal glycogen Increased cytoplasmic glycogen Abnormal mitochondria Severe myopathy and fibril dissolution 	STAGE 4	<ul style="list-style-type: none"> Decreasing lysosomal glycogen Increased cytoplasmic glycogen Scant mitochondria 	STAGE 5	<ul style="list-style-type: none"> Extensive cytoplasmic glycogen Cells bloated with edema/water influx Complete loss of fibrils and sarcoplasmic structure 	<p>Was haben wir seitdem gelernt? Nach 2006 haben wir mit der Auswertung von Muskelbiopsien begonnen. Wir wussten, dass, sobald das Glykogen intralysosomal war und nur ein wenig ausgetreten war, wir es Stufe 1 und Stufe 2 nannten. Das sind die frühen Stadien der Krankheit. Dann erkannten wir, dass je mehr dieses Glykogen extravasiert, desto fortgeschrittener die Krankheit ist, und es könnte eine gewisse Beteiligung der Mitochondrien geben, und dann wird das Endstadium der Krankheit erreicht.</p>
STAGE 1	<ul style="list-style-type: none"> Lysosomal glycogen Normal mitochondria Mild myopathy 											
STAGE 2	<ul style="list-style-type: none"> Increased lysosomal glycogen Patchy cytoplasmic glycogen Abnormal mitochondria 											
STAGE 3	<ul style="list-style-type: none"> Dense lysosomal glycogen Increased cytoplasmic glycogen Abnormal mitochondria Severe myopathy and fibril dissolution 											
STAGE 4	<ul style="list-style-type: none"> Decreasing lysosomal glycogen Increased cytoplasmic glycogen Scant mitochondria 											
STAGE 5	<ul style="list-style-type: none"> Extensive cytoplasmic glycogen Cells bloated with edema/water influx Complete loss of fibrils and sarcoplasmic structure 											
<p>22</p>	<h3>Pathophysiology After ERT</h3> <ul style="list-style-type: none"> Autophagic buildup Mitochondrial abnormalities Lipofuscin noted on biopsy <p>Process: Lysosomal expansion → Rupture → Toxicity</p> <p>WT (Wild-type) vs KO (Knock-out) electron micrographs showing mitochondrial abnormalities and lipofuscin.</p> <p><small>KO. Inoculad; WT. wild-type; Raben N, et al. Acta Myol. 2007;26:45-48; Raben N, et al. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2012;150C:13-21; Thurberg BL, et al. Lab Invest. 2006;86:1208-1220; Fukuda T, et al. Ann Neurol. 2006;59:700-708. Images courtesy of Nina Raben, MD, PhD. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Was haben wir seitdem entdeckt? Da die Bewertungsfähigkeit und der Nutzen der Muskelbiopsie, die ich heute noch einmal wiederholen werde, darin besteht, dass wir erkennen, dass dies auch ein Defekt der Autophagie ist und es zu autophagischen Ansammlungen kommen kann, die nicht nur zu einem Erhalt der Pathophysiologie führen, sondern auch zum tatsächlichen Einschließen des Enzyms und zu seiner Unfähigkeit, das Lysosom zu erreichen. Wir wissen definitiv, dass es zu einer Beteiligung der Mitochondrien kommen kann, und wir wissen auch, dass Lipofuszin</p>										

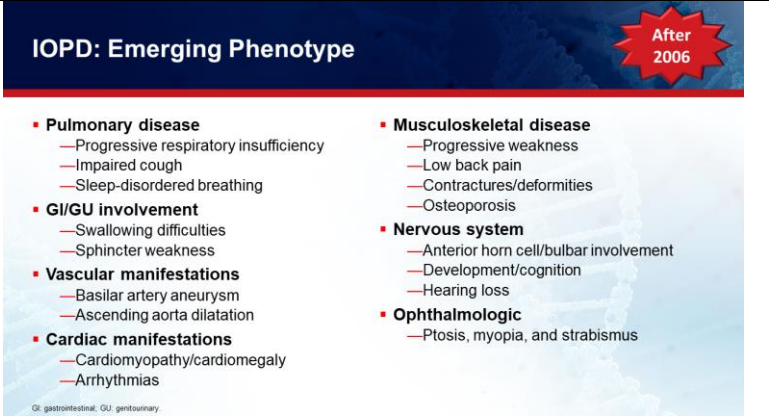
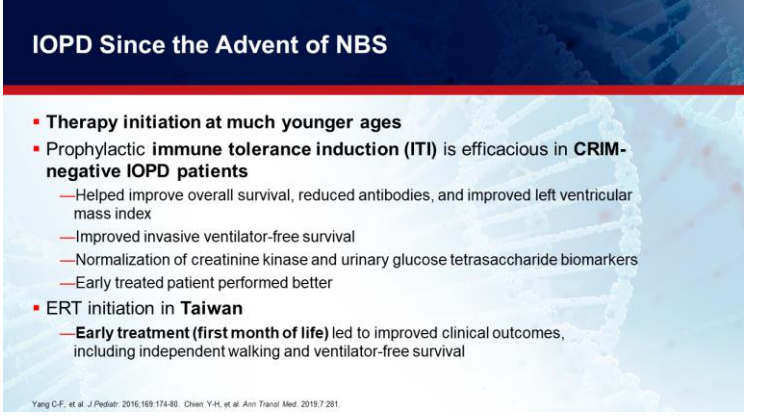
Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungedeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

		<p>vorliegen kann, was eine Schädigung im Endstadium bei einer Muskelbiopsie darstellt.</p>															
23	<h3>Pathophysiology After ERT (cont)</h3> <ul style="list-style-type: none"> Extent of glycogen clearance depends on the condition of the muscle tissue prior to treatment  <p>Treated <6 months Treated <3 months Treated <1 months</p> <p><small>Tharberg BL, et al. Lab Invest. 2005;86:1208-1220. Prater SH, et al. Orphanet J of Rare Dis. 2013;8:99. Images courtesy of Nina Raben, MD, PhD. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Wir haben auch gelernt, dass je nach Stadium des Muskels und der Muskelfaser die Menge an Glykogen, die ausgeschieden wird, sehr stark davon abhängt, und wir hoffen, dass wir uns dem Alter von weniger als 1 Monat für infantilen Morbus Pompe nähern und für einen späteren Beginn, um in einem früheren Stadium zu beginnen, da das Ansprechen auf die Therapie so variabel ist und vom Stadium des Muskels zu Beginn abhängt.</p>															
24	<h3>Pathophysiology After ERT: LOPD</h3> <p>Have learned that autophagic buildup + autofluorescent inclusions are a major part of pathology</p>  <p>More autophagic buildup seen in advanced patients</p> <p>LAMP2/LC3 staining: prominent autophagic accumulation with inclusions</p> <p><small>Feeney EJ, et al. Acta Neuropathol Commun. 2014;2:2. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Dies ist eine schöne Arbeit von Nina Raben, die zeigt, dass es selbst in den frühen Stadien der Spätform von Morbus Pompe viele autophagische Ansammlungen gibt und dass das EM das Vorhandensein dieser Ansammlungen sogar in gut erhaltenen Fasern zeigt. Ich denke, der Schlüssel zum Verständnis liegt darin, dass das Fortschreiten der Krankheit auf zellulärer Ebene stattfindet, bevor offensichtliche klinische Symptome auftreten können, die wir derzeit bewerten.</p>															
25	<h3>Natural History of Untreated IOPD: Clinical Milestones</h3>  <p>Mean Age ± SD (mo)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Milestone</th> <th>Mean Age ± SD (mo)</th> <th>Range (mo)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1st Signs/Symptoms</td> <td>2.7 ± 2.5</td> <td>0-12</td> </tr> <tr> <td>Diagnosis</td> <td>6.0 ± 8.8</td> <td>Prenatal - 84.2</td> </tr> <tr> <td>1st Ventilator Use</td> <td>7.0 ± 6.3</td> <td>0.1-39.1</td> </tr> <tr> <td>Death</td> <td>12.6 ± 1.0</td> <td>0.3-73.4</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Kishnani PS, et al. J Pediatr. 2006;148:671-676.</small></p>	Milestone	Mean Age ± SD (mo)	Range (mo)	1st Signs/Symptoms	2.7 ± 2.5	0-12	Diagnosis	6.0 ± 8.8	Prenatal - 84.2	1st Ventilator Use	7.0 ± 6.3	0.1-39.1	Death	12.6 ± 1.0	0.3-73.4	<p>Szenenwechsel. Wie sieht der natürliche Verlauf von unbehandeltem infantilem Morbus Pompe aus? Wir haben das gesehen. Dies war eine Studie, die als parallele, natürliche Verlaufsstudie mit der ersten klinischen Studie für die ERT durchgeführt wurde. Zu diesem Zeitpunkt haben wir gesagt, dass die ersten Symptome und Anzeichen nach 2,7 Monaten auftraten; die Diagnose wurde im Durchschnittsalter von 6 Monaten gestellt. Aber schauen Sie weiter nach rechts. Sie sehen, dass es Kinder gibt, die das erste Lebensjahr überleben; heute wissen wir, dass es sich dabei um den nichtklassischen infantilen Morbus Pompe handelt. Nochmals,</p>
Milestone	Mean Age ± SD (mo)	Range (mo)															
1st Signs/Symptoms	2.7 ± 2.5	0-12															
Diagnosis	6.0 ± 8.8	Prenatal - 84.2															
1st Ventilator Use	7.0 ± 6.3	0.1-39.1															
Death	12.6 ± 1.0	0.3-73.4															

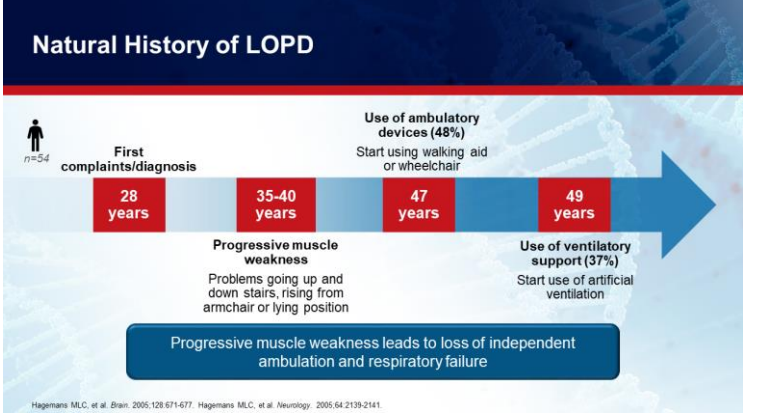
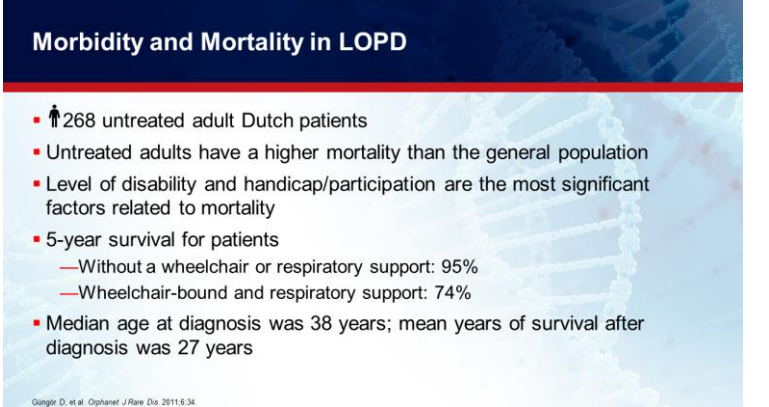
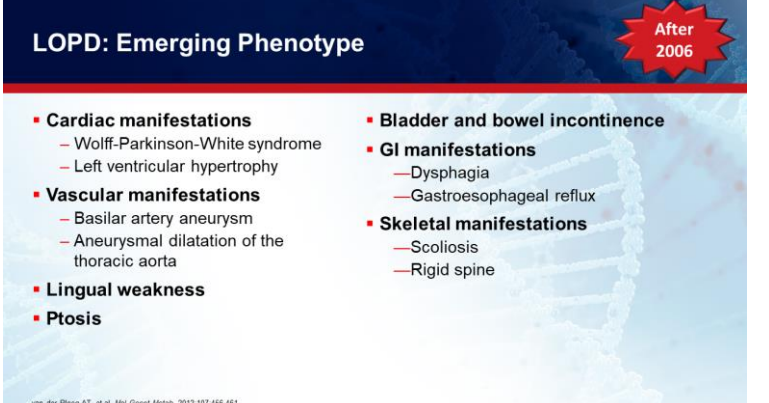
Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungedeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

		<p>dies ist sehr wichtig aus der Beratungsperspektive: Nicht bei jedem Kind liegt ein klassischer infantiler Morbus Pompe vor. Es gibt ein Krankheitskontinuum, selbst bei Kindern mit infantilem Morbus Pompe.</p>
26	 <p>IOPD: Emerging Phenotype After 2006</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pulmonary disease <ul style="list-style-type: none"> — Progressive respiratory insufficiency — Impaired cough — Sleep-disordered breathing ▪ GI/GU involvement <ul style="list-style-type: none"> — Swallowing difficulties — Sphincter weakness ▪ Vascular manifestations <ul style="list-style-type: none"> — Basilar artery aneurysm — Ascending aorta dilatation ▪ Cardiac manifestations <ul style="list-style-type: none"> — Cardiomyopathy/cardiomegaly — Arrhythmias ▪ Musculoskeletal disease <ul style="list-style-type: none"> — Progressive weakness — Low back pain — Contractures/deformities — Osteoporosis ▪ Nervous system <ul style="list-style-type: none"> — Anterior horn cell/bulbar involvement — Development/cognition — Hearing loss ▪ Ophthalmologic <ul style="list-style-type: none"> — Ptosis, myopia, and strabismus <p><small>GI: gastrointestinal, GU: genitourinary</small></p>	<p>Wir haben bei der Therapie festgestellt, dass es einen aufkommenden Phänotyp gibt. Neben der Lungen- und Skelettmuskulatur wissen wir, dass es eine Beteiligung des Magen-Darm-Trakts, eine Schließmuskelinkontinenz, vaskuläre Manifestationen und anhaltende Herzrhythmusstörungen aufgrund von Glykogenansammlung geben kann. Und jetzt wissen wir, dass es aufgrund von Glykogen in den Vorderhornzellen im Großhirn zu einer Beteiligung des Nervensystems kommen könnte, und wir haben auch begonnen, Merkmale davon in Bezug auf Hörverlust und Steppergang zu sehen.</p>
27	 <p>IOPD Since the Advent of NBS</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapy initiation at much younger ages ▪ Prophylactic immune tolerance induction (ITI) is efficacious in CRIM-negative IOPD patients <ul style="list-style-type: none"> — Helped improve overall survival, reduced antibodies, and improved left ventricular mass index — Improved invasive ventilator-free survival — Normalization of creatinine kinase and urinary glucose tetrasaccharide biomarkers — Early treated patient performed better ▪ ERT initiation in Taiwan <ul style="list-style-type: none"> — Early treatment (first month of life) led to improved clinical outcomes, including independent walking and ventilator-free survival <p><small>Yang C-F, et al. J Pediatr. 2016;169:174-80. Chen Y-H, et al. Ann Transl Med. 2019;7:281.</small></p>	<p>Was ist nun passiert? Seit Beginn des Neugeborenen-Screenings haben wir, glaube ich, definitiv erkannt, dass die Präsentation gleich bei der Geburt erfolgen kann; tatsächlich kann sie in utero erfolgen, und dass der Therapiebeginn in einem jüngeren Alter dringend erforderlich ist. Selbst bei CRIM-negativem infantilem Morbus Pompe können Sie das Ergebnis vollständig beeinflussen und verändern, wenn Sie früh begonnen haben und wenn Sie eine Immunmodulation durchgeführt haben; Sie können sehen, dass es eine Verbesserung in Bezug auf gehfähige Kinder gibt, eine Normalisierung des CK, des Hex4 im Urin, und diesen Patienten geht es viel besser. Aber die Jury ist immer noch nicht entschlossen; wir müssen diese Kinder langfristig verfolgen. Auch Daten aus Taiwan, natürlich mit</p>

Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungedeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

		<p>der gleichen Botschaft, kamen viel früher; aber das war bei CRIM-positiven Kindern. Und bei diesen Daten aus Taiwan ist die Botschaft, dass jeder Tag zählt, wenn Sie eine Therapie beginnen.</p>
28	 <p>Natural History of LOPD</p> <p>n=54</p> <ul style="list-style-type: none"> 28 years: First complaints/diagnosis 35-40 years: Progressive muscle weakness (Problems going up and down stairs, rising from armchair or lying position) 47 years: Use of ambulatory devices (48%) (Start using walking aid or wheelchair) 49 years: Use of ventilatory support (37%) (Start use of artificial ventilation) <p>Progressive muscle weakness leads to loss of independent ambulation and respiratory failure</p> <p><small>Hagemans MLC, et al. Brain. 2005;128:671-677. Hagemans MLC, et al. Neurology. 2005;64:2139-2141.</small></p>	<p>Lassen Sie uns jetzt zur Spätform von Morbus Pompe wechseln. Dies sind die klassischen Informationen, die wir haben, erste Beschwerden und Diagnosen im Alter von 28 Jahren. Ein Jahrzehnt später diese progressive Schwäche. Ein weiteres Jahrzehnt später ist nun die Nutzung von Gehhilfen und eines Rollstuhls viel eher möglich, ebenso die Nutzung von Beatmungshilfen. Wir wissen, dass es eine progressive Schwäche gibt, die zu einem Verlust der unabhängigen Gehfähigkeit und zu Atemversagen führt, und auch, dass es bei Patienten, bei denen die Spätform von Morbus Pompe nicht behandelt wird, zu einer frühzeitigeren Mortalität kommt.</p>
29	 <p>Morbidity and Mortality in LOPD</p> <ul style="list-style-type: none"> 268 untreated adult Dutch patients Untreated adults have a higher mortality than the general population Level of disability and handicap/participation are the most significant factors related to mortality 5-year survival for patients <ul style="list-style-type: none"> Without a wheelchair or respiratory support: 95% Wheelchair-bound and respiratory support: 74% Median age at diagnosis was 38 years; mean years of survival after diagnosis was 27 years <p><small>Gungör D, et al. Ophthalmol J Rare Dis. 2011;6:34.</small></p>	
30	 <p>LOPD: Emerging Phenotype After 2006</p> <ul style="list-style-type: none"> Cardiac manifestations <ul style="list-style-type: none"> Wolff-Parkinson-White syndrome Left ventricular hypertrophy Vascular manifestations <ul style="list-style-type: none"> Basilar artery aneurysm Aneurysmal dilatation of the thoracic aorta Lingual weakness Ptoisis Bladder and bowel incontinence GI manifestations <ul style="list-style-type: none"> Dysphagia Gastroesophageal reflux Skeletal manifestations <ul style="list-style-type: none"> Scoliosis Rigid spine <p><small>van der Ploeg AT, et al. Mol Genet Metab. 2012;107:456-461.</small></p>	<p>Dies ist noch einmal der aufkommende Phänotyp; über die Erkrankung der Gliedergürtel-Muskeln und der Ateminsuffizienz kann es kardiale Manifestationen, Blasenbeteiligung, skelettale Manifestationen, Zungenbeteiligung geben, und auch eine Beteiligung des Nervensystems wird jetzt für die Spätform von Morbus Pompe erkannt.</p>

Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungedeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

31

LOPD Since the Advent of NBS: US Cohort

- Frequency of Pompe disease is higher than thought prior to NBS
- Age at symptom onset earlier than previously thought
 - Presents ≈1st year of life
 - Even seen in patients with IVS-1 splice site mutation, which was previously thought to be associated with later symptom onset and milder course
- Monitoring guidance is still evolving and may differ based on region/variants
 - Postural/kinematic concerns in all patients
 - Echocardiography and ECG: not as widely used in the United States because severe cardiac involvement is rarer with the IVS splice site mutation
 - Motor perspective: importance of monitoring frequently even in those with IVS mutation

ECG: electrocardiogram.
Higgins E, et al. Mol Genet Metab. 2022;135:175-185; Chien Y-H, et al. Ann Transl Med. 2019;7:291

Was lernen wir daraus? Seit Beginn des Neugeborenen-Screenings für die Spätform von Morbus Pompe, was ein echter Augenöffner war, habe ich bereits darüber gesprochen, dass die Häufigkeit von Morbus Pompe höher ist als vor dem Neugeborenen-Screening angenommen. Wir wissen, dass das Alter des Symptombeginns früher ist als bisher angenommen, aber wie früh ist früh? Wir wissen definitiv, dass viele Kinder im ersten Lebensjahr vorstellig werden – sogar Kinder mit der IVS-Spleißstellenmutation, von der wir wissen, dass die große Mehrheit der Patienten, die wir in der Klinik nach dem Neugeborenen-Screening in den USA sehen, mit einem früheren Beginn in Verbindung gebracht werden; und tatsächlich liegt bei vielen dieser Kinder kein 510C>T-Polymorphismus vor. Es gibt also eindeutig andere Modifier-Gene oder andere Polymorphismen in dem Gen. Wir wissen auch, dass sich die Überwachungsleitlinien weiterentwickeln und je nach Region und betroffenen Varianten unterschiedlich sein können. Ich möchte hier heute darauf hinweisen, dass es zusätzlich zu funktionellen Untersuchungen sehr schwierig ist, Kraftmessungen durchzuführen. Ich denke, wenn die Haltung des Kindes betrachtet wird, sind kinematische Bedenken wirklich vorhanden und sollten bewertet werden. Die Häufigkeit von Echokardiogrammen und EKGs sollte angepasst werden. Wenn bei Ihnen die IVS-Spleißstellenmutation vorliegt, ist die Häufigkeit eines Echokardiogramms nicht sehr wichtig. Sie ist kardioprotektiv. Wenn Sie eine hypertrophe Kardiomyopathie bei vorliegender IVS-pathogenen Variante haben, denken Sie bitte über den Tellerrand hinaus – es könnte auch einen anderen Grund dafür geben.

Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungedeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

32

Kinematic Abnormalities in LOPD: US Cohort

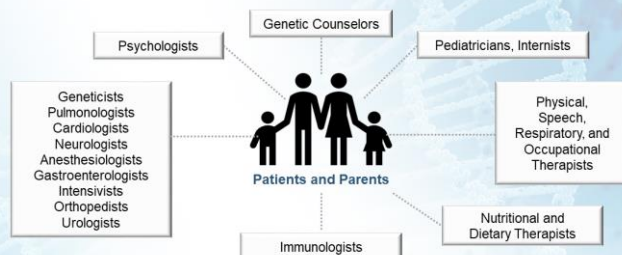
- Kinematic analysis showed 11 frequent gross motor findings (defined as present in $\geq 50\%$ of all patients)



Und hier sind wunderbare Daten von meiner Genetik-Beraterin Erin Huggins. Sie wurden kürzlich veröffentlicht. Sie betreffen 20 Kinder, die an der Duke University systematisch nachbeobachtet wurden. Bei der großen Mehrheit davon lag die IVS-Spleißstellenvariante vor, entweder in Heterozygotie oder Homozygotie, und ich möchte Sie auf diese Bilder hinweisen. Wir sehen eine Gruppe von kinematischen Haltungsmerkmalen bei diesen Kindern, und es gibt etwa 11 häufige Befunde, die bei mehr als 50 % dieser Patienten beobachtet werden. Wir sehen eine Rundung des Rückens, eine Beckenkipfung nach hinten, wenn diese Kinder sitzen, eine Haltung der Hüften in Abduktion und Außenrotation, sehr enge iliotibiale Bänder, die uns wiederum sagen, dass bei der Haltung bestimmte Muskeln im Gegensatz zu anderen genutzt werden, das Vorliegen von Scapular Winging, was ziemlich markant sein kann. Und deshalb möchte ich, dass wir erkennen, dass es einen aufkommenden Phänotyp gibt, und ich hoffe, dass wir im Laufe der Zeit den natürlichen Verlauf der Spätform von Morbus Pompe nicht mehr als Ende 20 und 30 beginnend angeben werden, sondern eher als früher Beginn der Krankheit.


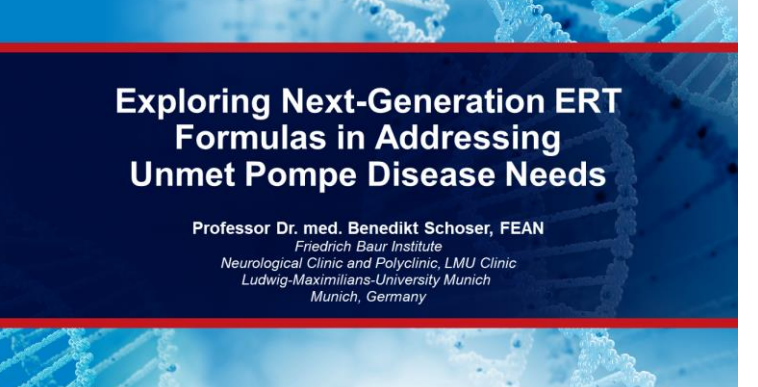
33

Management: Multidisciplinary Care



Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungeddeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

34	 <p>Patient With LOPD: Suboptimal Treatment</p>	<p>Ich möchte ein Video von einem unserer Patienten mit der Spätform von Morbus Pompe teilen, in dem hervorgehoben wird, dass es eine suboptimale Behandlung und die Fähigkeiten gibt ... <i>Guten Morgen. Mein Name ist Bob Lee. Ich bin 84 Jahre alt. Bei mir wurde Morbus Pompe vor etwa 7 Jahren diagnostiziert.</i></p> <p><i>Neue Behandlungsmethoden. Ich habe ungefähr 4 Jahre lang wöchentlich Infusionen in verschiedenen Dosen erhalten. Ich verschlechterte mich körperlich weiter, ich denke, mental war alles in Ordnung, und ich begann mich zu fragen, ob ich einen Punkt erreicht habe, an dem ich mich wirklich zurückziehen musste. Zu diesem Zeitpunkt zog ich mich von vielen Aktivitäten zurück. Ich fing im Grunde an, mehr Zeit mit Fernsehen und Lesen zu verbringen, aber ich hatte einfach nicht die Energie, aufzustehen und Dinge zu tun, die ich tun wollte. Ich hatte in der Vergangenheit wirklich viel ehrenamtlich gearbeitet, aber ich zog mich allmählich aus der Freiwilligenarbeit zurück, weil ich mich bewegen musste, und so habe ich das einfach aufgegeben. Als COVID begann, waren auf einmal ganz wichtige Einrichtungen monatelang geschlossen. Nicht einmal meine Kirche war geöffnet. Ich war nur auf einer Stufe, jenseits der Existenz.</i></p> <p>Priya Kishnani: [Wird jetzt vorgestellt] Doktor Schoser. Ich möchte, dass das Publikum wirklich beachtet, dass bei diesem Patienten eine sehr deutliche Sprachschwäche und beim Sprechen eine Dysarthrie vorliegt. Ich frage mich, ob Ihnen das aufgefallen ist.</p>
35	 <p>Exploring Next-Generation ERT Formulas in Addressing Unmet Pompe Disease Needs</p> <p>Professor Dr. med. Benedikt Schoser, FEAN Friedrich Baur Institute Neurological Clinic and Polyclinic, LMU Clinic Ludwig-Maximilians-University Munich Munich, Germany</p>	<p>Benedikt Schoser: In Ordnung. Guten Morgen an alle. Wir sind zur nächsten Stufe übergegangen. Das war die Beschreibung der Krankheit und all unseres veränderten Wissens. Seltenes zu behandeln heißt also, seltenes zu lernen. Das ist eines der wichtigen Dinge, und das ist auch bei Morbus Pompe passiert.</p>

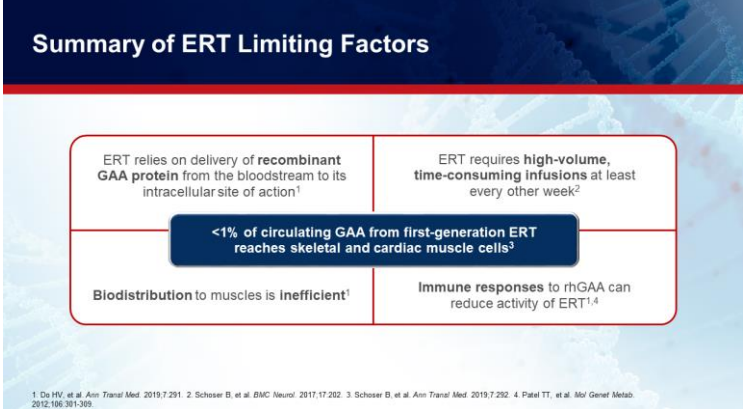
Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungedeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

<p>36</p>	<h3>Therapeutic Strategies for Pompe Disease</h3> <p>ENZYME REPLACEMENT THERAPY</p> <ul style="list-style-type: none"> First-generation ERT: Alglucosidase alfa (first approved in 2006) Second-generation ERT: <ul style="list-style-type: none"> Avalglucosidase alfa (approved 2021/2022 in USA/EU) Cipaglucosidase alfa with miglustat (submitted to FDA and EMA) <p>SUBSTRATE REDUCTION THERAPY</p> <ul style="list-style-type: none"> First-generation SRT <p>GENE THERAPY</p> <ul style="list-style-type: none"> Liver-directed gene therapy Muscle-directed gene therapy CNS-directed gene therapy Ex vivo gene therapy <p><small>CNS: central nervous system; EMA: European Medicines Agency; ERT: enzyme replacement therapy; FDA: US Food and Drug Administration; SRT: substrate reduction therapy.</small></p>	<p>Bei der Erforschung der Behandlungen der nächsten Generation gibt es natürlich verschiedene Arten von Strategien. Es gibt einige Ersatztherapien. Es gibt eine neue Substratreduktion und natürlich das Debüt der Gentherapie, und es gibt verschiedene Möglichkeiten, diese durchzuführen. Und in den nächsten paar Minuten möchte ich hier einige Punkte dazu anbringen.</p>
<p>37</p>	<h3>The GAA Enzyme: Endogenous vs Recombinant</h3> <ul style="list-style-type: none"> Endogenous GAA is made as an intracellular enzyme¹ rhGAA may escape the M6PR-mediated lysosomal trafficking pathway and thereby be released into interstitial space¹⁻³ M6PR is a cation-independent receptor¹ rhGAA enzyme containing M6P may be recaptured and directed to lysosomes via M6PR-mediated endocytosis¹⁻³ Approximately 1% of ERT is taken up into skeletal muscle 24 hours after intravenous bolus administration, requiring infusions at least every other week^{1,4} <p><small>GAA: acid alpha-glucosidase; M6PR: mannose 6-phosphate receptor; rhGAA: recombinant human GAA. Figure reproduced for educational purposes only from 1. Do HV, et al. Ann Transl Med. 2019;7:291. 2. Puvion-Clavier R, Raben N. Ann Transl Med. 2016;6:313. 3. Thurlberg BL, et al. Lab Invest. 2006;86:1208-1220. 4. Bhargava L, et al. S Afr Med J. 2014;104:273-274.</small></p>	<p>Zunächst einmal, was ist mit dem Enzym? Wir müssen uns überlegen, was der Unterschied zwischen dem endogenen und dem rekombinanten Enzym ist, das wir für die Behandlung verwenden. Und natürlich gibt es einige Unterschiede. Das endogene Enzym wird im intrazellulären Enzym auf den Zellen selbst hergestellt. Und wir wissen vom rekombinanten Enzym, dass es dem Mannose-6-Phosphat-Rezeptor-vermittelten lysosomalen Transportweg entkommen und auch in den interstitiellen Raum entweichen und freigesetzt werden kann. Und natürlich wissen wir ziemlich genau, dass der Mannose-6-Rezeptor ein kationenabhängiger Rezeptor ist; es wird also Energie benötigt. Berücksichtigen Sie dies also auch, das ist eines der wichtigen Dinge. Die abschließende Schlussfolgerung ist, dass mit dem gegenwärtigen verfügbaren System ungefähr nur 1 % der ERT in den Skelettmuskel aufgenommen wird, und dort wollen wir die Enzymaktivität haben. Und auch dieses Enzym nimmt innerhalb der nächsten 24 Stunden sehr leicht ab, auch das wissen wir.</p>
<p>38</p>	<h3>Limitations of Current ERT</h3> <p>IMPAIRED DELIVERY</p> <ul style="list-style-type: none"> Limitations of inherent anatomy Inefficient transcytosis leads to poor ERT distribution in the interstitia Nearly all patients with Pompe disease develop anti-rhGAA antibodies rhGAA unstable at neutral pH, leading to degradation and loss of ERT in circulation "Sink effect": Substantial rhGAA clearance from circulation by nontarget muscle tissues (eg, liver, spleen, lymphatic system, GI tract) <p>SUBOPTIMAL UPTAKE</p> <ul style="list-style-type: none"> Cellular uptake of ERT is via receptor-mediated endocytosis M6P required for efficient cellular uptake rhGAA is poorly phosphorylated, limiting ERT uptake by target muscle cells <p><small>GI: gastrointestinal. Figure reproduced for educational purposes only from Do HV, et al. Ann Transl Med. 2019;7:291.</small></p>	<p>Das sind also die Hürden und da liegen auch schon die Grenzen. Die beeinträchtigte Verabreichung ist etwas, woran wir noch gearbeitet haben und arbeiten müssen, und auch die suboptimale Aufnahme. Es gibt mehrere Elemente, die wir berücksichtigen müssen. Ich habe über die rezeptorvermittelte Endozytose gesprochen, und auch die Aufnahme über den Mono-6-Phosphat-Rezeptor selbst ist eine Einschränkung, und daher gibt es bereits einige neue Strategien, um</p>

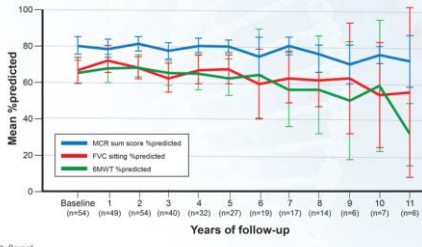


Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungeddeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

		<p>diese Situation zu überwinden. Aber wir müssen auch berücksichtigen, dass es einen Senkeneffekt gibt. Ich denke, das ist sehr wichtig. Erhebliche Mengen des Enzyms aus dem Kreislauf gelangen in verschiedene Räume jenseits des Skelettmuskels oder sogar des Herzgewebes. Auch das ist etwas Wichtiges: Leber, Milz und all diese Organe, in denen diese Art von Enzym normalerweise nicht benötigt wird, ziehen das Enzym an, es wird dort aufgenommen und auch im Magen-Darm-Trakt. Aber hier denke ich immer noch, dass der gastrointestinale Aspekt sogar ein wichtiger Teil für das Funktionieren des Enzyms sein könnte. Weil Sie durch Priyas Vortrag erkannt haben, dass dies eine multisystemische Erkrankung ist und nicht nur, wie wir anfangs dachten (LOPD könnte nur eine neuromuskuläre Erkrankung sein), es ist eine multisystemische Erkrankung, und das ist sehr wichtig.</p>						
39	 <p>Summary of ERT Limiting Factors</p> <table border="1" data-bbox="279 1189 890 1377"> <tr> <td>ERT relies on delivery of recombinant GAA protein from the bloodstream to its intracellular site of action¹</td> <td>ERT requires high-volume, time-consuming infusions at least every other week²</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;"><1% of circulating GAA from first-generation ERT reaches skeletal and cardiac muscle cells³</td> </tr> <tr> <td>Biodistribution to muscles is inefficient¹</td> <td>Immune responses to rhGAA can reduce activity of ERT^{1,4}</td> </tr> </table> <p><small>1. De HV, et al. Ann Transl Med. 2019;7:291. 2. Schoser B, et al. BMC Neurol. 2017;17:202. 3. Schoser B, et al. Ann Transl Med. 2019;7:292. 4. Patel TT, et al. Mol Genet Metab. 2012;106:301-309.</small></p>	ERT relies on delivery of recombinant GAA protein from the bloodstream to its intracellular site of action ¹	ERT requires high-volume, time-consuming infusions at least every other week ²	<1% of circulating GAA from first-generation ERT reaches skeletal and cardiac muscle cells³		Biodistribution to muscles is inefficient ¹	Immune responses to rhGAA can reduce activity of ERT ^{1,4}	<p>Daher fassen wir hier die vorliegenden ERT-Einschränkungs-faktoren zusammen. Natürlich gibt es die Freisetzung des rekombinanten GAA-Proteins. Es gibt das hohe Volumen. Der Patient muss die lange Infusionsdauer auf sich nehmen. Ich denke, das ist eine Behandlungslast, die wir besprechen müssen; sie wird auch jede zweite Woche durchgeführt und bei den jüngeren jede Woche. Die Biodistribution ist derzeit nicht perfekt, und darüber hinaus sehen wir sogar bei einigen der LOPD-Patienten die Reaktion des Immunsystems auf das Enzym. Auch dies muss berücksichtigt werden und vor allem wird nur etwa 1 % aufgenommen, also ist dies die Zusammenfassung davon.</p>
ERT relies on delivery of recombinant GAA protein from the bloodstream to its intracellular site of action ¹	ERT requires high-volume, time-consuming infusions at least every other week ²							
<1% of circulating GAA from first-generation ERT reaches skeletal and cardiac muscle cells³								
Biodistribution to muscles is inefficient ¹	Immune responses to rhGAA can reduce activity of ERT ^{1,4}							

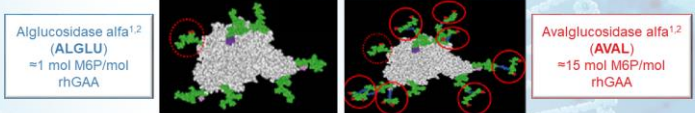
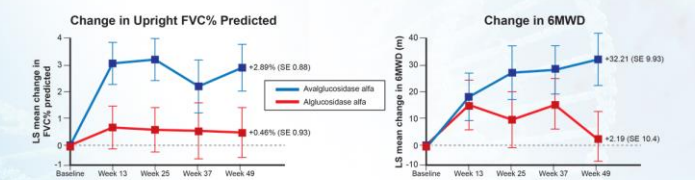
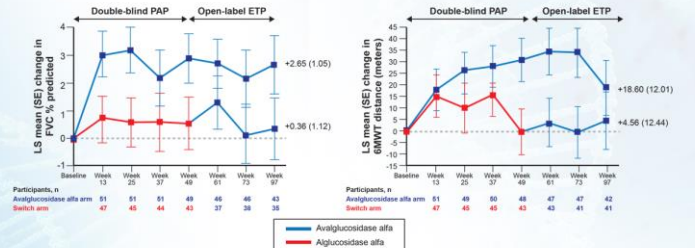
Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungedeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

<p>40</p>	<h3>Continued Disease Progression Under ERT Remains a Significant Unmet Medical Need in Pompe Disease^{1,2}</h3> <ul style="list-style-type: none"> The benefits of first-generation ERT plateau or start to decline after 3-5 years³⁻⁶ Up to one-third of individuals continue to decline in motor performance and lung function^{1,7} Skeletal muscle fat fraction continues to increase in ERT-treated patients, indicating that treatment does not mitigate muscle degeneration⁸ The patient's stage of the disease needs to be considered and might be another limitation  <p><small>6MWT: 6-minute walk test; FVC: forced vital capacity; MRC: Medical Research Council 1. Schoser B, et al. BMC Neurol. 2017;17:202. 2. Gutschmidt K, et al. J Neurol. 2021;268:2482-2492. 3. Regnier C, et al. J Inher Metab Dis. 2012;35:837-845. 4. Stepien KM, et al. Mol Genet Metab. 2016;117:413-418. 5. Kuperus E, et al. Neurology. 2017;89:2365-2373. 6. Schoser B, et al. J Neurol. 2017;264:621-630. 7. van der Meulen JC, et al. J Inher Metab Dis. 2018;41:1265-1274. 8. Hudec-Przybylo C, et al. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2020;11:1030-1046. Figure reproduced for educational purposes only from Gutschmidt K, et al. J Neurol. 2021;268:2482-2492. Creative Commons License.</small></p>	<p>Wenn wir uns die Behandlungen der nächsten Generation ansehen, bevor wir dies tun, wie sieht der Krankheitsverlauf aus? Das ist eine der neuesten Zusammenfassungen, die wir in unserer Kohorte erstellt haben. Sie sehen, es gibt einen konstanten, stabilen Rückgang im Rahmen der Behandlung der ersten Generation. Das ist also für alle klar. Sie steht für die Motorik, für die Lungenfunktion und auch für die Ausdauerleistung, gemessen am 6-Minuten-Gehtest. Daher gibt es bis zu ein Drittel der Personen, bei denen sich die Krankheit weiterhin verschlechtert. Und es könnte bei einigen Patienten sogar einen Punkt geben, an dem es kein Zurück mehr gibt. Wenn Sie einen kompletten Muskelschwund oder Verlust von Muskelgewebe haben, wie sollte irgendein Superezym dort funktionieren? Dies ist ein weiterer Punkt, den wir berücksichtigen müssen, wenn wir bei diesen Patienten mit der Therapie beginnen.</p>
<p>41</p>	<h3>Challenges of Second-Generation ERT Products</h3> <ul style="list-style-type: none"> Cross-correction of muscles by ERT with rhGAA requires efficient internalization of exogenous GAA at clinically relevant doses¹ rhGAA requires M6P for efficient uptake into skeletal muscle cells^{1,2} Alglucosidase alfa contains both M6P-containing and -lacking fractions of rhGAA¹ Second-generation ERTs contain a bis-phosphorylated oligosaccharide structure^{a,b} <ul style="list-style-type: none"> Which has a much higher affinity for receptors involved in cellular uptake¹ <div data-bbox="614 1344 917 1579" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>M6P tags have been developed to increase rhGAA uptake in the muscle^{3,4}</p> <p>First-generation and second-generation ERTs require repeated IV administration</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>Avalglucosidase alfa^a (m6o-GAA)</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Cipaglucosidase alfa (AT-GAA) with miglustat</p> </div> </div> </div> <p><small>^a0; M6Ps on same N-glycan. ^bApproved for use in the United States in August 2021 and in the EU in June 2022. ERT, enzyme replacement therapy; GAA, acid alpha-glucosidase; IV, intravenous; M6P, mannose-6-phosphate; rhGAA, recombinant human GAA. 1. Du HY, et al. Annu Transl Med. 2019;7:291. 2. Reuser AJJ, et al. Exp Cell Res. 1984;155:178-189. 3. Pizzo LDM, et al. Neuromuscul Disord. 2019;29:161-166. 4. Ranzetti G, et al. Ann Transl Med. 2015;7:287.</small></p>	<p>Mit Blick auf die ERT-Produkte der zweiten oder nächsten Generation überwinden sie natürlich bereits einige der Hürden. Wir wissen also, dass sie es besser haben,</p>

Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungedeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

<p>42</p>	<p>Second-Generation ERT: Avalglucosidase Alfa</p>  <ul style="list-style-type: none"> ▪ AVAL (formerly termed neoGAA) was designed for <ul style="list-style-type: none"> — Increased enzyme uptake through greater affinity for the M6P receptors on the cells of target tissues — Aiming at enhancing glycogen clearance and improving the clinical efficacy <p><small>1. Zhou Q, et al. <i>Bioorganic Chem</i>. 2011;22:741-751. 2. Zhu Y, et al. <i>669 Ther</i>. 2009;17:954-963. Reproduced with permission for educational purposes only.</small></p>	<p>und Sie sehen hier für eine davon, die Avalglucosidase alfa, werden mehr Motive angelegt, sodass Sie mehr Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren am Target haben und es dann viel besser abgeben können. Dies ist also bereits eine Verbesserung gegenüber dem früheren Enzym, das wir immer noch verwenden.</p>
<p>43</p>	<p>COMET: Avalglucosidase Alfa vs First-Generation ERT Double-blind, Multicenter, Phase 3 RCT</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Treatment-naïve patients with LOPD (N=100), mean age 48 years  <ul style="list-style-type: none"> ▪ Avalglucosidase alfa led to clinically meaningful improvements in respiratory and motor function over first-generation ERT through week 49 ▪ Statistical analysis showed non-inferiority of avalglucosidase vs ERT but did not reach superiority <p><small>6MWD, 6-minute walk distance; LOPD, late-onset Pompe disease; LSM, least squares; RCT, randomized controlled trial; Das-Mansara J, et al. <i>Lancet Neurol</i>. 2021;20:1012-1026. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	
<p>44</p>	<p>COMET: Avalglucosidase Alfa Maintains Improvements for 97 Weeks</p>  <p><small>ETP, extended treatment period; PAP, primary analysis period; Kishnani P, et al. 18th Annual World Symposium; Abstract 153. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Und wenn Sie sich die klinischen Daten ansehen (das heißt, die Daten der laufenden Phase 3), sehen Sie hier, dass es beim 6-Minuten-Gehtest, aber auch bei der forcierten Vitalkapazität eine Verbesserung bei der Behandlung der nächsten Generation gibt. Es geht nicht darum, die vorklinischen Daten vollständig in die klinische Realität zu übertragen; das ist ehrlich gesagt ein größeres Vorhaben. Wir wissen sehr gut, dass Mäuse anders sind als Menschen, und das ist auch so bei diesen neuen Enzymen. Aber natürlich ist es ein Schritt nach oben und es ist definitiv ein Schritt nach oben für die beiden wichtigsten Funktionsparameter, die wir immer noch für unsere klinischen Studiendaten verwenden.</p>

Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungedeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

45

COMET: Safety of Avalglucosidase Alfa

▪ Safety after 49 weeks

AEs	Avalglucosidase Alfa (n=51)	Alglucosidase Alfa (n=49)
Treatment	45%	49%
Infusion	25%	33%
Serious	16%	25%

- Similar IgG antidrug antibody responses in both groups
 - Alglucosidase alfa: more patients with high antidrug IgG titers and neutralizing antibodies

▪ Approved as monotherapy for LOPD for patients aged >1 year

- 40 mg/kg every 2 weeks in patients <30 kg
- 20 mg/kg every 2 weeks in patients ≥30 kg

Ig: immunglobulin.
Diaz-Manera J, et al. Lancet Neurol. 2021;20:1012-1026.

Wenn Sie sich die Sicherheit ansehen, ist dies ein sehr wichtiger Punkt. Sie sehen Ähnlichkeiten, in beiden Kohorten. Wenn es sich also um eine naive, vorbehandelte – unbehandelte und auch vorbehandelte Kohorte – handelt, sehen Sie sehr zuverlässige Reaktionen und das Muster ist auf der milden Seite. Daher können Sie einen Patienten leicht von einem Enzym zum anderen verschieben; das ist in diesen bereits vorliegenden Sicherheitsdaten definitiv gegeben. Avalglucosidase alfa ist jetzt hier in den USA zugelassen, aber auch in vielen anderen Ländern auf der ganzen Welt. Und auch auf dem Etikett gibt es noch etwas Neues, das zumindest bis zu einem bestimmten Alter und bis zu einem bestimmten Körpergewicht erhöht werden kann. Das ist etwas Wichtiges, und wir müssen in Erwägung ziehen, mehr daran zu arbeiten.

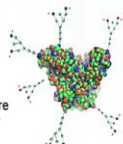
46

Rationale for Cipaglucosidase Alfa and Miglustat

- Address unmet mechanistic needs for a rhGAA, improving CI-MPR binding and stability at neutral pH of the blood

Cipaglucosidase alfa

- rhGAA with significantly higher M6P
- Approximately 10x higher bis-M6P
- Enables significantly better tissue uptake and lysosomal targeting
- Endogenous addition of structures retains ability for processing to mature and more active form of rhGAA after uptake

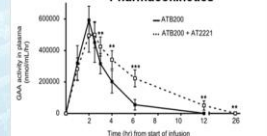


Miglustat

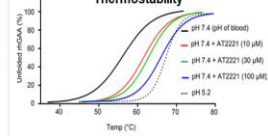
- Orally administered iminosugar stabilizer
- Reduces rhGAA protein denaturation and aggregation at neutral pH of plasma
- Stabilizes cipaglucosidase alfa in plasma during infusion to provide more active enzyme for uptake into tissues



Pharmacokinetics



Thermostability



CI-MPR: cation-independent mannose 6-phosphate receptor. Figures reproduced for educational purposes only from Xu S, et al. JCI Insight. 2019;4:e125358.

Natürlich gibt es noch ein zweites Enzym. Hier sehen Sie die Kombinationsbehandlung. Es ist ein anders gestaltetes Enzym, das einen besseren intrazellulären Transport zum Lysosom aufweist und dort die Arbeit erledigt. In Kombination dazu und zur Stabilisierung im Blutkreislauf fügen wir am Tag der Infusion Miglustat hinzu; dies zählt definitiv zu einem besseren pH-Wert und auch zur thermischen Stabilität des Enzyms und zum Einbringen von mehr aktivem Enzym in das Zielgewebe.

Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungedeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

<p>47</p>	<h3>PROPEL: Cipaglucosidase Alfa + Miglustat vs First-Generation ERT—Double-blind, Multicenter, Phase 3 RCT</h3> <ul style="list-style-type: none"> Pre-treated and treatment-naïve patients with LOPD (N=125), mean age 45-48 years <p>Change in Upright FVC% Predicted</p> <p>Change in 6MWD</p> <ul style="list-style-type: none"> Cipaglucosidase alfa + miglustat (n=85) Alglucosidase alfa + placebo (n=37) <p>Mean change in sitting FVC%, predicted</p> <p>Mean change in 6MWD (m)</p> <p>Baseline Week 12 Week 26 Week 38 Week 52</p> <p>$p = .023$</p> <ul style="list-style-type: none"> Cipaglucosidase alfa + miglustat led to improvements in measures of physical and lung function over first-generation ERT After week 52, the difference between groups in change in sitting FVC% predicted was significant <p><small>Schooner B. et al. Lancet Neurol. 2021;20:1027-1037. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Dies lässt sich auch hier für die Phase-3-Studie, die PROPEL-Studie, übertragen – auch hier mit nachhaltiger Stabilität und teilweise Verbesserung der Gesamtkohorten. Wir haben gesehen – und das sind natürlich sehr interessante Ergebnisse, dass es auch auf lange Sicht Verbesserungen gibt.</p>												
<p>48</p>	<h3>PROPEL: Safety of Cipaglucosidase Alfa + Miglustat</h3> <ul style="list-style-type: none"> Safety after 52 weeks <table border="1"> <thead> <tr> <th>AEs</th> <th>Cipaglucosidase Alfa + Miglustat (n=85)</th> <th>Alglucosidase Alfa (n=38)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Treatment</td> <td>95%</td> <td>97%</td> </tr> <tr> <td>Infusion</td> <td>25%</td> <td>26%</td> </tr> <tr> <td>Serious</td> <td>9%</td> <td>3%</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> —2 patients withdrew from cipaglucosidase alfa + miglustat arm due to infusion-associated reactions, one of which was a serious AE —Overall, safety profile of cipaglucosidase alfa + miglustat is similar to alglucosidase alfa <p><small>Schooner B. et al. Lancet Neurol. 2021;20:1027-1037.</small></p>	AEs	Cipaglucosidase Alfa + Miglustat (n=85)	Alglucosidase Alfa (n=38)	Treatment	95%	97%	Infusion	25%	26%	Serious	9%	3%	<p>Auf der Sicherheitsseite, sehr ähnlich zu dem, was ich Ihnen für Avalglucosidase alfa gesagt habe, gibt es auch keinen großen Unterschied zwischen vorbehandelten und unbehandelten Patienten. Und im Vergleich zum Behandlungsstandard sind diverse Ähnlichkeiten und Infusionsreaktionen zu erkennen, aber auch schwerwiegende Ereignisse. Daher ist auch das Gesamtsicherheitsprofil dieses zweiten neuen Enzyms in der Kombination mit Miglustat dem früheren Behandlungsstandard sehr ähnlich, und auch dies ist sehr wichtig.</p>
AEs	Cipaglucosidase Alfa + Miglustat (n=85)	Alglucosidase Alfa (n=38)												
Treatment	95%	97%												
Infusion	25%	26%												
Serious	9%	3%												
<p>49</p>	<h3>IOPD: Clinical Trials</h3> <ul style="list-style-type: none"> Avalglucosidase alfa <ul style="list-style-type: none"> —Mini-COMET: phase 2 study in patients previously treated with alglucosidase alfa —Baby-COMET: phase 3 study in ERT-naïve patients Cipaglucosidase alfa + miglustat <ul style="list-style-type: none"> —Phase 3 study in both ERT-experienced and ERT-naïve patients <p><small>IOPD, infantile-onset Pompe disease. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03019406. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04910776. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04808665.</small></p>	<p>Gehen wir zu einem anderen Feld. Es ging also nur darum, dass LOPD zu IOPD (Morbus Pompe mit Beginn im Kindesalter) wechselt. Und hier gibt es einige laufende Situationen für das neue Enzym. Für Avalglucosidase alfa haben wir die Mini-COMET-Studie, also die Phase-2-Studie bei Patienten, die zuvor mit der Standardbehandlung behandelt wurden. Und wir haben die Baby-COMET-Studie, also eine Phase-3-Studie mit noch nicht behandelten Patienten. Auf der anderen Seite haben wir die laufende Phase-3-Studie mit ERT-erfahrenen und ERT-naïven Patienten für Cipaglucosidase alfa.</p>												

Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungedeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

50

Mini-COMET: Avalglucosidase Alfa Stabilizes or Improves Mobility and Motor Function in IOPD

- Most participants 18/22 (82%) had motor decline at enrolment, others suboptimal response
- On avalglucosidase alfa
 - Motor function was stable or improved for all 4 groups
 - Pompe-PEDI Functional Skills Scale—Mobility Domain was stable or improved

Change From Baseline at Week 97

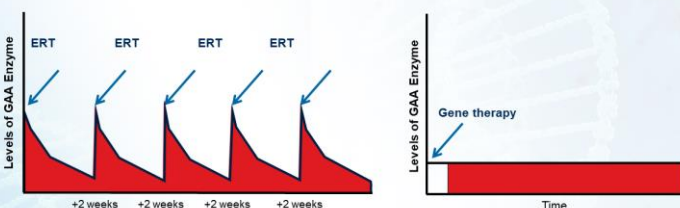
	Cohort 1 AVAL 20 mg/kg QOW [n=6]	Cohort 2 AVAL 40 mg/kg QOW [n=3]	Cohort 3 AVAL/AVAL 40 mg/kg QOW [n=4]	Cohort 3 ALGLU/AVAL [n=6]
GMFM-88, total % score, mean (SD)	+5.05 (17.50)	+0.94 (1.33)	+4.32 (10.79)	+9.85 (7.57)
QMFT, total score, mean (SD)	+0.50 (6.89)	+2.33 (8.74)	+4.00 (6.48)	+7.17 (7.36)
Pompe-PEDI Functional Skills Scale— Mobility Domain, mean (SD)	+6.71 (12.66)	+3.01 (2.30)	+4.61 (2.77)	+10.94 (6.35)

GMFM-88: Gross Motor Function Measure—88 items; Pompe-PEDI: Pompe-specific Pediatric Evaluation of Disability Inventory; QMFT: Quick Motor Function Test; QOW: every other week; Koorn D. 18th Annual World Symposium Abstract 156

Hier sind einige Ergebnisse der Mini-COMET-Studie. Sie sehen hier, dass Avalglucosidase alfa in vielen Punkten die Beweglichkeit und Motorik stabilisiert bzw. verbessert. Mit Blick auf den GMFM-88-Score haben, also den Gesamtscore, sehen Sie, dass es verschiedene Kohorten mit unterschiedlichen Enzymspiegeln und unterschiedlichen Dosierungen gab, und Sie werden eine Verbesserung in all diesen Kohorten feststellen. Das ist sehr wichtig. Auch beim Motorik-Schnelltest ist festzustellen, dass sich die Gesamtpunktzahl in den Kohorten verbessert. Auch der PEDI, der Pompe-PEDI, eine sehr klare funktionale Fähigkeitsskala für die Mobilität bei Kindern, ist ein Schritt in die richtige Richtung. Das sind wirklich gute Nachrichten, dass es auch bei der IOPD-Population funktioniert und daher die Bezeichnung für diese Enzyme korrekt ist. Das sind sehr gute Neuigkeiten.

51

Pompe Gene Therapy: Overcome Multiple Administration by Continuous Enzyme Expression



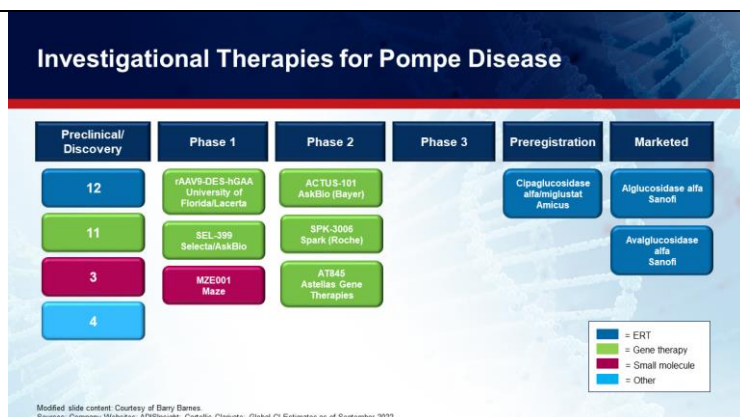
1. Kishnani PS, et al. *Pediatr Res*. 2009;66:329-335. 2. Ronzetti G, et al. *Ann Transl Med*. 2019;7:287. 3. Zhu Y, et al. *Mol Ther*. 2009;17:954-963. 4. Xu S, et al. *JCI insight*. 2019;4:e125358. 5. Wu Z, et al. *Mol Ther*. 2008;16:280-289.

Aber ich habe hier bereits über die Krankheit und die Behandlungslast gesprochen, und die ERT-Behandlungslast ist hoch. Sie müssen als junger Erwachsener jede Woche kommen oder die Behandlung zu Hause durchführen; das ist natürlich in einigen Ländern die Alternative, und die Verabreichung Ihrer Infusion. Und das verschwendet in gewisser Weise jede Woche oder zumindest jede zweite Woche etwa 2 bis 4 bis 6 Stunden Ihres Lebens. Das ist für die Erwachsenen auch ein großes Thema. Gehen Sie also von ERT zu so etwas wie einer Gentherapie über, bei der Sie eine anhaltende Enzymaktivität haben, wie wir sie alle hier im Raum haben. Das ist also unsere Situation – der Weg in eine Normalisierung der Behandlung; das wäre ein sehr schönes Ereignis.

Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungedeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

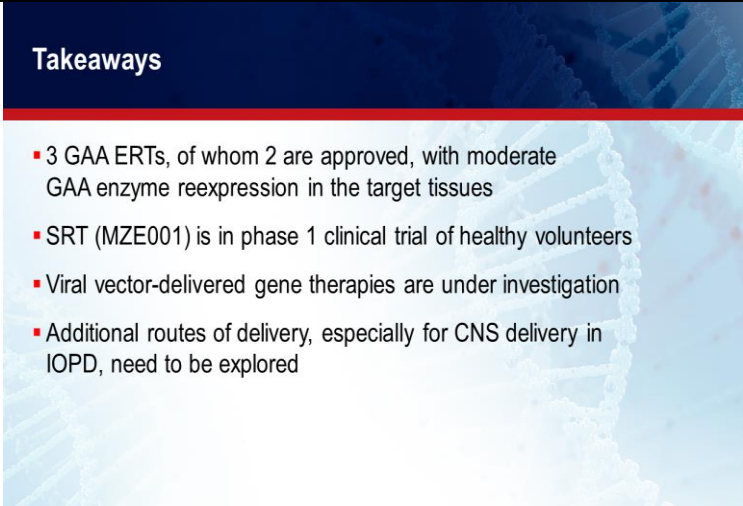

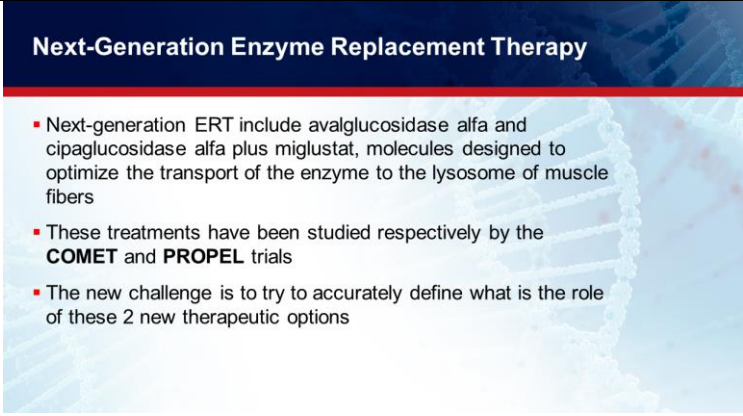
52



Und deshalb haben wir jetzt eine Landschaft; lassen Sie uns hier nur einen kurzen Blick darauf werfen, ich gehe hier nicht ins Detail. Wir haben hier mit der Gentherapie eine Reihe von zusätzlichen Problemen. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, dies zu tun. Es sind AAV-Vektor-basierte Systeme mit auch antivirusbasierten Systemen im Einsatz und darüber hinaus haben wir noch etwas anderes. Wir haben sehr frühe Daten zur Substratreduktion, die in die Richtung weisen, dass auch dies ein sehr hilfreicher Weg sein könnte. Daher besteht das Gesamtbild derzeit darin, ERTs – erste und zweite Generation – etabliert zu haben und in die Gentherapie einzusteigen. Und das wird wie ein Puzzle sein. Jeder Patient kann anders sein und es ist wirklich Präzisionsmedizin. Das muss hier getan werden, um den richtigen Weg, die richtige Behandlung zum richtigen Zeitpunkt zu haben, und für einige von ihnen kann es einen ganz bestimmten Zeitpunkt geben. Die Gentherapie wirkt nicht bei allen Patienten. Es wird bei einigen von ihnen in einem ganz bestimmten Zeitfenster funktionieren. Wir wissen von anderen Krankheiten, dass nicht alle alles zu jedem Zeitpunkt verbessern, und dies wird auch hier wieder vorkommen und in ähnlicher Weise werden wir die ERT auf Dauer nicht los. Wir werden also auch ERT brauchen und dann sogar eine Kombinationsbehandlung aus Substratreduktion, Gentherapie und ERT haben – verschiedene Arten zu verschiedenen Zeitpunkten – und haben hier jetzt zum ersten Mal die Situation, dass wir eine gemeinsame Entscheidung treffen können auch mit den Patienten: Wie geht es weiter? Was ist zu tun? Was ist das Beste für Sie, um die Situation zu bewältigen? Der nächste Schritt wird natürlich sein: Können wir die Krankheit verhindern? Im Frühstadium der Erkrankung, besonders bei LOPD (bei der IOPD ist die Situation etwas anders), brauchen wir eine zusätzliche Behandlung, vor allem eine Gentherapie. Wir brauchen etwas, das am zentralen Nervensystem ansetzt. Aber bei der Spätform ist es möglich, dass wir

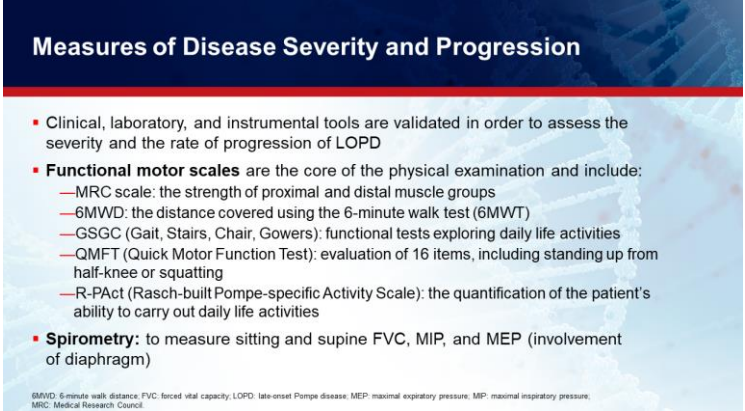
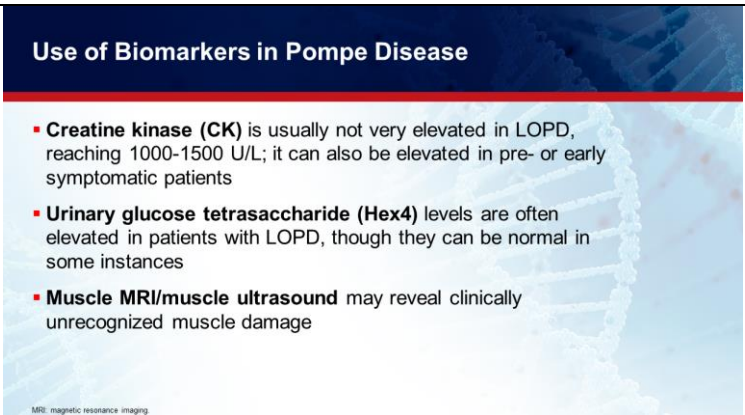
Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungedeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

		umdenken müssen. Ich war immer auf einer anderen Seite, aber ich muss selbst auch umdenken. Sich frühzeitig behandeln zu lassen und zu versuchen, die Krankheit zu verhindern; ich denke, das ist sehr wichtig.
53	 <p>Takeaways</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 GAA ERTs, of whom 2 are approved, with moderate GAA enzyme reexpression in the target tissues ▪ SRT (MZE001) is in phase 1 clinical trial of healthy volunteers ▪ Viral vector-delivered gene therapies are under investigation ▪ Additional routes of delivery, especially for CNS delivery in IOPD, need to be explored 	Die Kernpunkte sind also folgende: Es gibt drei verschiedene ERTs, zwei davon sind hier zugelassen. Und sie sind moderat bei der Reexpression im Zielgewebe. Es gibt die Substratreduktion in den frühen klinischen Phase-1-Studien. Es gibt verschiedene Arten von auf viralen Vektoren basierenden Verabreichungssystemen im Einsatz und in klinischen Studien, und natürlich brauchen wir noch etwas anderes für unsere Kinder, um sie am besten zu behandeln. Danke schön.
54	 <p>Tailoring Therapy to Disease Progression</p> <p>Antonio Toscano, MD Professor of Neurology Department of Clinical and Experimental Medicine University of Messina Messina, Italy</p>	Antonio Toscano: Guten Morgen meine Damen und Herren. Ich möchte zunächst dem Veranstalter dieses Kongresses und insbesondere dem Veranstalter dieser spannenden Fachkonferenz, unserem Kursleiter und meinem Freund Benedikt Schoser danken, dass sie mich einbezogen haben.
55	 <p>Next-Generation Enzyme Replacement Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Next-generation ERT include avalglucosidase alfa and cipaglucosidase alfa plus miglustat, molecules designed to optimize the transport of the enzyme to the lysosome of muscle fibers ▪ These treatments have been studied respectively by the COMET and PROPEL trials ▪ The new challenge is to try to accurately define what is the role of these 2 new therapeutic options 	Dieser Vortrag ist eine Medium-Diskussion, weil wir alle Ergebnisse zusammenfassen müssen, die Priya und Benedikt bereits gezeigt haben; die sind sehr wichtig, insbesondere im Hinblick auf neue Behandlungen, neue wichtige Waffen zur Bekämpfung von Morbus Pompe. Diese ERT der neuen Generation sind relevant, wir glauben wirklich an sie, und wir spielen eine wichtige Rolle bei der Festlegung ihres Einsatzes. Und das ist nicht einfach, weil wir noch keine Langzeitergebnisse kennen und wir bei der Anwendung dieser neuen Therapien vorsichtig sein müssen.

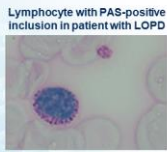
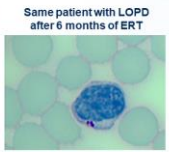

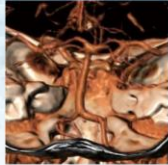
Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungedeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

56	 <p>Measures of Disease Severity and Progression</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Clinical, laboratory, and instrumental tools are validated in order to assess the severity and the rate of progression of LOPD▪ Functional motor scales are the core of the physical examination and include:<ul style="list-style-type: none">—MRC scale: the strength of proximal and distal muscle groups—6MWD: the distance covered using the 6-minute walk test (6MWT)—GSGC (Gait, Stairs, Chair, Gowers): functional tests exploring daily life activities—QMFT (Quick Motor Function Test): evaluation of 16 items, including standing up from half-knee or squatting—R-PAct (Rasch-built Pompe-specific Activity Scale): the quantification of the patient's ability to carry out daily life activities▪ Spirometry: to measure sitting and supine FVC, MIP, and MEP (involvement of diaphragm) <p><small>6MWD: 6-minute walk distance; FVC: forced vital capacity; LOPD: late-onset Pompe disease; MEP: maximal expiratory pressure; MIP: maximal inspiratory pressure; MRC: Medical Research Council.</small></p>	<p>Sie alle wissen, dass es mehrere Möglichkeiten gibt, für Patienten eine Diagnose zu stellen und sie nachzubeobachten, entweder aus motorischer Sicht oder aus respiratorischer Sicht. Und diese Liste, die Sie sehen, ist die Liste, die normalerweise mit diesen Patienten arbeitet. Und Sie sehen, dass die MRC-Skala, der 6-Minuten-Gehtest, die zeitlich begrenzten Tests, wie zum Beispiel GSGC, der QMF-Test für die gesamte Bewertung der Motorik und der R-PAct – der wichtig ist, weil er Ihnen die Ergebnisse der täglichen Aktivitäten der Patienten zeigen kann. Aber wir können natürlich die Untersuchung von respiratorischen Parametern, insbesondere durch Spirometrie, nicht ignorieren, um die Ergebnisse der FVC in Rückenlage oder Sitzen oder des MIP, MEP und anderen möglichen Parametern zu ermitteln. Das ist wichtig, weil Sie wissen, dass der am stärksten betroffene Atemmuskel das Zwerchfell ist, also können wir das Zwerchfell testen.</p>
57	 <p>Use of Biomarkers in Pompe Disease</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Creatine kinase (CK) is usually not very elevated in LOPD, reaching 1000-1500 U/L; it can also be elevated in pre- or early symptomatic patients▪ Urinary glucose tetrasaccharide (Hex4) levels are often elevated in patients with LOPD, though they can be normal in some instances▪ Muscle MRI/muscle ultrasound may reveal clinically unrecognized muscle damage <p><small>MRI: magnetic resonance imaging.</small></p>	<p>Jetzt kann uns natürlich auch das Labor teilweise helfen, würde ich sagen, weil wir die Möglichkeit haben, uns die CK- oder Transaminase-Werte anzusehen. Und Sie wissen das, während in den infantilen Fällen die CK etwas höher ist und sogar über 2000 Einheiten pro Liter erreicht; aber bei den LOPD-Patienten ist der Spiegel nicht höher als 1500 Einheiten, und dies kann manchmal auch bei frühen oder präsymptomatischen Patienten gefunden werden. Daher sind Glukosetetrasaccharide im Urin, allgemein als Hex4 bezeichnet, auch ein wichtiger Test, um festzustellen, ob eine normale Ausscheidung dieses Metaboliten vorliegt. Aber noch wichtiger ist meiner Meinung nach der Einsatz der Muskel-MRT, die</p>

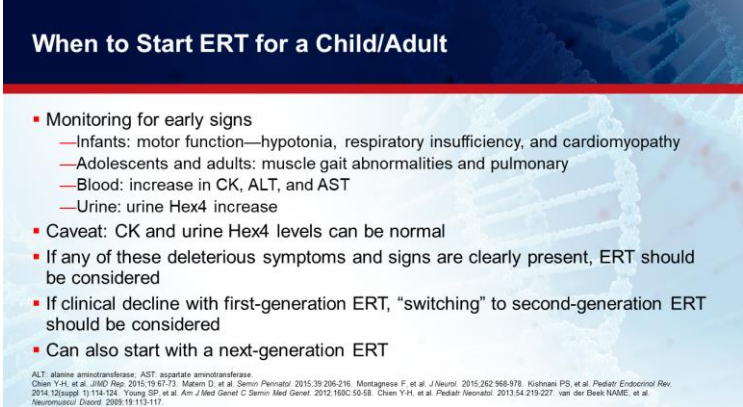
Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungedeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

		<p>mittlerweile sehr diffus ist. Sie ist sehr wichtig, weil sie uns ermöglichen kann, eine frühzeitige Muskeldegeneration zu erkennen, die in der klinischen Untersuchung nicht erkannt wird.</p>
<p>58</p>	<p>Other Options...</p> <p>Blood Smear Examination</p> <ul style="list-style-type: none"> In LOPD, glycogen is accumulated in lymphocytes that appear vacuolated (left) Accumulation is reduced by ERT (right) <p>Lymphocyte with PAS-positive inclusion in patient with LOPD</p>  <p>Same patient with LOPD after 6 months of ERT</p>  <p>Ultrasonography Assessment of the Diaphragm</p> <ul style="list-style-type: none"> Evaluates its thickness and mobility and may represent a valuable tool for monitoring and measuring therapy efficacy (below) <p>Ultrasonography imaging of the diaphragm obtained in a patient with LOPD to measure thickness at total lung capacity</p>  <p><small>PAS: periodic acid-Schiff Panti D, et al. Front Neurol. 2018;9:880. Ruggieri P, et al. Neurol Sci. 2020;41:2175-2184. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	
<p>59</p>	<p>Treatment Considerations</p> <ul style="list-style-type: none"> Age of onset <ul style="list-style-type: none"> Infantile onset: ERT as soon as possible; NBS in some states Late onset: early treatment before irreversible muscle changes take place CRIM status and antibody titer status <ul style="list-style-type: none"> CN cases: immune modulation plus ERT at time of ERT initiation or supportive therapy after discussing care options with family Multidisciplinary care and interventional therapies <ul style="list-style-type: none"> Assembly of a multidisciplinary care team of other specialists (cardiology, neurology, pulmonology, and radiology) Role of physical therapy, speech therapy, and pulmonary exercises <p>CT showing a vertebral dolichoectasia in a 64-year-old woman with LOPD</p>  <p><small>CN: CRIM negative; CRIM: cross-reactive immunologic material; CT: computed tomography; NBS: newborn screening Toscano A, et al. Ann Transl Med. 2019;7:284. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Wie Priya und Benedikt zuvor betont haben, müssen wir einige andere Punkte beachten: wie und wann wir anfangen und welche Art von Therapie wir anwenden müssen. Ein Punkt ist natürlich das Alter bei Erkrankungsbeginn, und Sie wissen, dass es zwei Formen gibt, die infantile Erkrankung und die Spätform der Erkrankung. Der CRIM-Status, der für Fälle im Kindesalter relevanter ist, aber nicht wirklich für Fälle im Erwachsenenalter. Und wir müssen wieder berücksichtigen, dass wir aufgrund der Multisystemstörung, die jetzt eindeutig für Morbus Pompe anerkannt ist, berücksichtigen müssen, dass wir diese Patienten auf Probleme mit dem Herzen, Magen-Darm-Trakt, den Harnwegen, dem Gehör und den Gefäßen überprüfen müssen. Das ist sehr wichtig, weil wir andere Fachleute einbeziehen müssen. Sie werden sehen, dass die Liste der Fachleute in den letzten 10 Jahren aufgrund der Multisystembeteiligung stark angewachsen ist. Vergessen Sie nicht, dass wir neben dem Versuch, die beste Therapie für den Patienten auszuwählen, unter der Annahme, dass wir jetzt mehr Möglichkeiten haben, Patienten zu behandeln, die Möglichkeit der Rehabilitationstherapie nicht vernachlässigen dürfen, an der insbesondere die Logopäden, Physiatrer und Physiotherapeuten beteiligt sind. Das sind sehr wichtige, komplexe Situationen,</p>

Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungedeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

		<p>würde ich sagen. Auf der rechten Seite sehen Sie zum Beispiel einen Fall, bei dem eine Patientin aufgrund ihrer Entscheidung mehrere Jahre nicht behandelt wurde. Sie litt an hohem Blutdruck. Als sie zu uns kam, untersuchten wir sie und es wurde ein Neuroimaging durchgeführt; wir stellten ein sehr großes Aneurysma fest, aber das wurde schnell behandelt, weil für sie ein Risiko bestand. Danach beschloss sie, eine Therapie zu beginnen.</p>
60	 <p>When to Start ERT for a Child/Adult</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Monitoring for early signs <ul style="list-style-type: none"> —Infants: motor function—hypotonia, respiratory insufficiency, and cardiomyopathy —Adolescents and adults: muscle gait abnormalities and pulmonary —Blood: increase in CK, ALT, and AST —Urine: urine Hex4 increase ▪ Caveat: CK and urine Hex4 levels can be normal ▪ If any of these deleterious symptoms and signs are clearly present, ERT should be considered ▪ If clinical decline with first-generation ERT, "switching" to second-generation ERT should be considered ▪ Can also start with a next-generation ERT <p><small>ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase. Chen Y-H, et al. JIMD Rep. 2015;19:67-73. Matsui D, et al. Semin Perinatol. 2015;39:206-216. Montagnese F, et al. J Neurol. 2015;262:968-970. Kishnani PS, et al. Pediatr Endocrinol Rev. 2014;12(suppl_1):114-124. Young SP, et al. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2012;160C:50-59. Chen Y-H, et al. Pediatr Perinatol. 2013;34:219-227. van der Beek NAMC, et al. Neuromuscul Disord. 2009;19:115-117.</small></p>	<p>Ich möchte zusammenfassen. Für Kinder und Erwachsene ist es wichtig zu verstehen, was die tatsächliche Situation hinsichtlich der Motorik und der Atmung und – besonders bei Kindern – des Herzens ist; das ist sehr wichtig. Wir arbeiten mit Laboren und Laboruntersuchungen. Vergessen Sie nicht, dass CK- und Hex4-Werte in manchen Fällen normal sein können. Unter Berücksichtigung all dieser Informationen sind die neuen Aspekte, die wir besprechen müssen, insbesondere der Zeitpunkt, an dem wir mit der ERT beginnen müssen. Das ist eine sehr offene Diskussion, weil wir einige Regeln haben, und ich werde in ein paar Minuten darauf zurückkommen; aber die Dinge haben sich geändert. Beispielsweise wurden beim Einsatz von MRTs andere Aspekte der Muskeldegeneration festgestellt. Der zweite Punkt ist, wann wir von einer ERT zu einer anderen wechseln müssen. Das ist ein weiterer Punkt, und wir brauchen längere Studien, um genauere Daten zu erhalten. Und schließlich haben wir jetzt natürlich eine weitere Möglichkeit, die ERT nach den Ergebnissen der jüngsten Studien zu beginnen.</p>


Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungedeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

61	<div data-bbox="212 271 957 683"> <h3>Infantile-Onset Disease Monitoring</h3> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>Baseline Evaluations</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cardiac status ▪ Development milestones/physical therapy evaluation ▪ Respiratory status ▪ Biomarkers <ul style="list-style-type: none"> —CK and Hex4 ▪ Baseline laboratory results prior to immunomodulation </div> <div style="width: 45%;"> <p>Ongoing Evaluations: Response to Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cardiac status: every 1-6 months ▪ Developmental milestones/physical therapy: at each infusion ▪ Respiratory status: at each infusion ▪ Biomarkers: every 1-6 months <ul style="list-style-type: none"> —CK and Hex4 ▪ Recovery from immunomodulation ▪ Antidrug antibodies: every 1-6 months <ul style="list-style-type: none"> —More frequently in CN patients </div> </div> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;">Kishnani PS, et al. Genet Med. 2006;8:267-298.</p> </div>	<p>Priya hat bereits weitgehend die infantile Form beschrieben; ich brauche diese Diskussion nicht zu vertiefen. Vergessen Sie nicht, dass der Kardio-Status von grundlegender Bedeutung ist und untersucht werden muss; aber natürlich müssen wir auch den motorischen und respiratorischen Meilenstein der Kinder verfolgen, und die Biomarker können auch helfen. Aber die endgültige Entscheidung für die Diagnose ist natürlich die molekulargenetische Untersuchung, und es ist sehr wichtig, dass diese rechtzeitig durchgeführt wird, weil wir bei Bedarf sehr bald mit der Therapie beginnen können. Und wir müssen den Patienten beurteilen, und die Laboruntersuchungen und klinischen Untersuchungen sind ähnlich – entweder, um die Diagnose zu stellen, aber auch, um den Patienten nachzubeobachten. Es ist wichtig zu betonen, dass es bei Kindern wirklich wichtig ist, den Antikörperspiegel zu überprüfen, da dieser das Ergebnis der Therapie beeinflussen kann.</p>
62	<div data-bbox="212 1301 957 1715"> <h3>Late-Onset Disease Monitoring</h3> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>Baseline</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Motor function evaluation <ul style="list-style-type: none"> —6MWT ▪ Respiratory status <ul style="list-style-type: none"> —PFTs and FVC ▪ Biomarkers <ul style="list-style-type: none"> —CK and Hex4 </div> <div style="width: 45%;"> <p>Ongoing Evaluations: Response to Therapy</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Motor function evaluation <ul style="list-style-type: none"> —6MWT ▪ Respiratory status: every 6-12 months <ul style="list-style-type: none"> —PFTs ▪ Biomarkers <ul style="list-style-type: none"> —CK and Hex4 ▪ Imaging <ul style="list-style-type: none"> —Muscle MRI/ultrasound </div> </div> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;">PFT, pulmonary function test.</p> </div>	<p>Ähnlich verhält es sich bei den LOPD-Patienten. Sie müssen Motorik, Atemfunktion, Bildgebung im Hinblick auf die Muskel-MRT sowie die Biomarker überprüfen. Und dabei handelt es sich auch um die Liste der Dinge, die wir durchführen müssen, wenn Sie den Patienten alle 6 oder 12 Monate untersuchen müssen.</p>


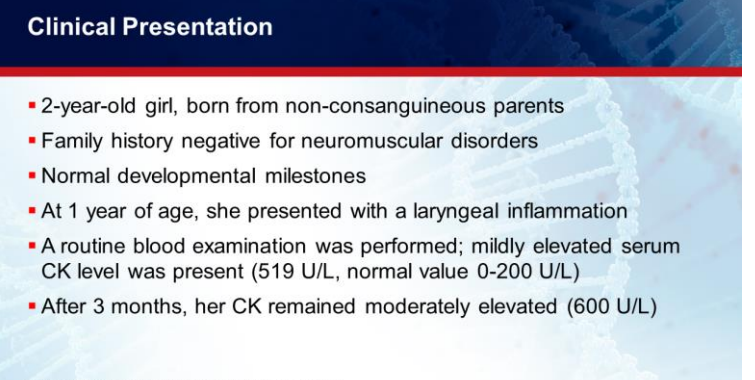
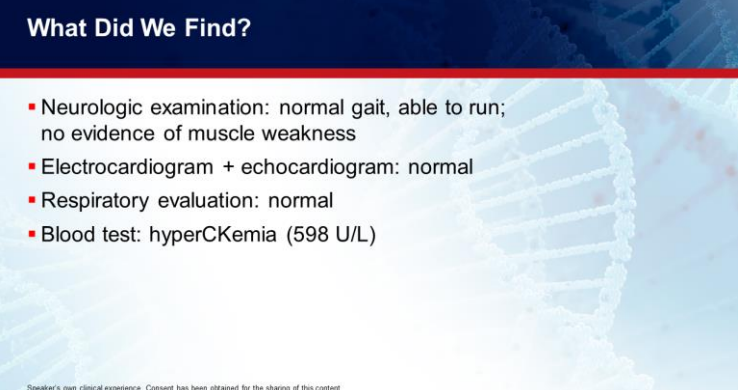
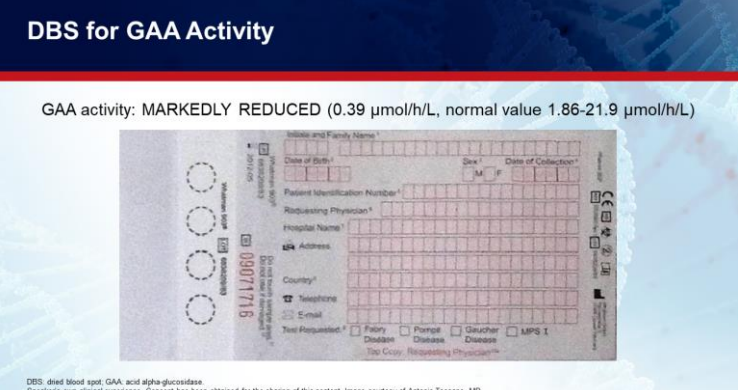
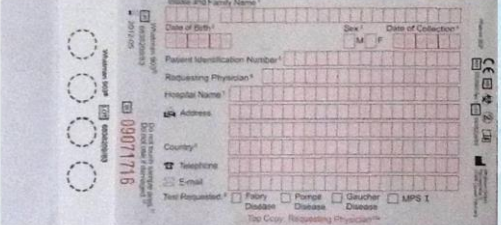
Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungedeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

63	<h3>Management Decisions: Suboptimal or Worsening Responses in Patients Receiving ERT</h3> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>IOPD</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Delayed or loss of milestones ▪ Worsening respiratory status ▪ Worsening cardiac condition ▪ Oral facial weakness <ul style="list-style-type: none"> —Speech effects ▪ Onset of ptosis </div> <div style="width: 45%;"> <p>LOPD</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Progressive muscle weakness <ul style="list-style-type: none"> —Loss of ambulation ▪ Worsening respiratory status </div> </div> <p style="text-align: center;">Regarding "secondary decline" in terms of percentage of motor and/or respiratory reduction, the definition should be proposed by a group of experts</p> <p><small>IOPD: infantile-onset Pompe disease Kishnani PS, et al. Genet Med. 2006;8:207-208. Chan J, et al. Mol Genet Metab. 2017;120:163-172.</small></p>	
64	<h3>Patient-Reported Outcome Measures</h3> <ul style="list-style-type: none"> ▪ In addition to the clinical results, a subjective quality of life assessment by patients should be taken into account ▪ Validated patient-reported outcome (PRO) instruments may include: <ul style="list-style-type: none"> —PROs Measurement Information System (PROMIS) —Pompe Disease Severity Scale (PDSS) —Pompe Disease Impact Scale (PDIS) —R-PACT —General PRO <ul style="list-style-type: none"> ▪ 12-Item Short-Form Health Survey (SF-12) ▪ EuroQol-5-Dimension-5-Level (EQ-5D-5L) ▪ Patient Global Impression of Change (PGIC) 	<p>Aber dies ist eine weitere wichtige, sagen wir mal, neue Erfassung, weil wir die Stimme der Patienten kennen und hören müssen. Und das ist das Ergebnis davon, was kürzlich unternommen wurde. Es wurden also mehrere validierte, von Patienten berichtete Ergebnisse auf die jüngsten Studien angewendet, und Sie sehen, dass es mehrere Skalen gibt, neue Skalen, aber auch einige bereits verwendete Skalen. Wie zum Beispiel der Fragebogen SF-12, der sehr wichtig ist, um die wirkliche Bedeutung festzustellen, die dieser Patient der Therapie und dem Fortschreiten der Krankheit beimisst.</p>
65	<h3>Multidisciplinary Care Team</h3> 	<p>Das ist etwas, das Ihnen zusammenfassend zeigt, wie hoch die Zahl der Fachleute ist, die in die Behandlung von Morbus Pompe einbezogen sind.</p>


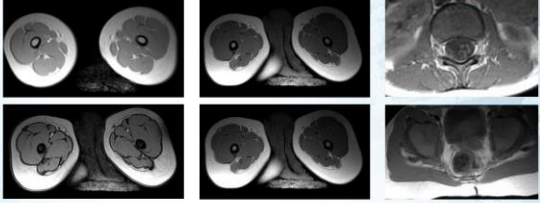
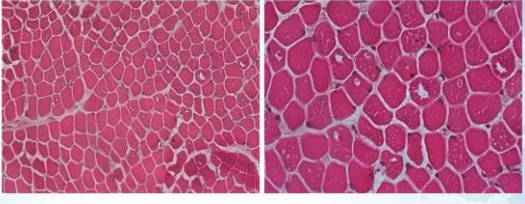
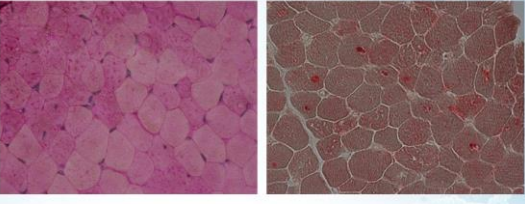
Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungedeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

66		Zum Abschluss möchte ich Ihnen noch einen Fall zeigen.
67	 <p>Clinical Presentation</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2-year-old girl, born from non-consanguineous parents ▪ Family history negative for neuromuscular disorders ▪ Normal developmental milestones ▪ At 1 year of age, she presented with a laryngeal inflammation ▪ A routine blood examination was performed; mildly elevated serum CK level was present (519 U/L, normal value 0-200 U/L) ▪ After 3 months, her CK remained moderately elevated (600 U/L) <p><small>Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content.</small></p>	Es geht um ein 2-jähriges Mädchen. Es gibt keine Vorgeschichte neuromuskulärer Erkrankungen. Als sie 1 Jahr alt war, war wegen einer Kehlkopfentzündung der CK-Wert leicht erhöht, etwa 600. Die Untersuchung wurde nach 3 Monaten wiederholt.
68	 <p>What Did We Find?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Neurologic examination: normal gait, able to run; no evidence of muscle weakness ▪ Electrocardiogram + echocardiogram: normal ▪ Respiratory evaluation: normal ▪ Blood test: hyperCKemia (598 U/L) <p><small>Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content.</small></p>	Als wir sie klinisch untersuchten, war alles unauffällig, keine neurologischen oder kardialen oder respiratorischen Probleme. Trotzdem war der CK-Wert erhöht, leicht erhöht.
69	 <p>DBS for GAA Activity</p> <p>GAA activity: MARKEDLY REDUCED (0.39 $\mu\text{mol/h/L}$, normal value 1.86-21.9 $\mu\text{mol/h/L}$)</p>  <p><small>DBS: dried blood spot; GAA: acid alpha-glucosidase. Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content. Image courtesy of Antonio Toscano, MD.</small></p>	Und wir führten eine Trockenblutuntersuchung durch und das Ergebnis war sehr niedrig.

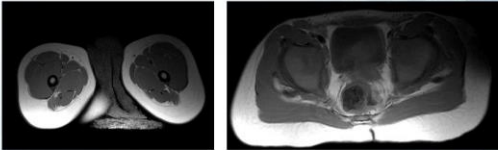
Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungedeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

<p>70</p>	<h3>Diagnostic Evaluation</h3> <p>How to support the clinical suspicion of Pompe disease after the DBS result?</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Muscle MRI ▪ Muscle biopsy ▪ Biochemical studies ▪ Genetic testing  <p><small>Speaker's own clinical experience.</small></p>	<p>Aus diesem Grund wandten wir die üblichen diagnostischen Techniken an, beginnend mit einer Muskel-MRT. Wir haben aber auch andere Untersuchungen durchgeführt. Ich möchte darauf hinweisen, dass in einigen Fällen, insbesondere bei Kindern, die genetische Untersuchung natürlich allen anderen möglichen Untersuchungen vorausgeht, um so schnell wie möglich das Ergebnis der Diagnose zu erhalten.</p>
<p>71</p>	<h3>MRI Features</h3> <p>MRI performed in order to show possible muscle involvement</p>  <p>No evidence of sclero-adipose substitution in paraspinal, iliopsoas, and posterior thigh muscles</p> <p><small>Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content. Images courtesy of Antonio Toscano, MD.</small></p>	<p>Dies ist das unauffällige Ergebnis der MRT.</p>
<p>72</p>	<h3>Muscle Biopsy</h3>  <p>EE (20x - 40x): vacuolar myopathy (≈25%)</p> <p><small>Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content. Images courtesy of Antonio Toscano, MD.</small></p>	<p>Die Muskelbiopsie zeigte allerdings, dass über 25 % der Fasern bereits degeneriert und makulös waren,</p>
<p>73</p>	<h3>Muscle Biopsy (cont)</h3>  <p>AP-positive lysosomal vacuoles</p> <p><small>PAS: mild glycogen accumulation + vacuoles AP: acid phosphatase Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content. Images courtesy of Antonio Toscano, MD.</small></p>	<p>bestätigt durch Färbung für PAS und saure Phosphatase.</p>


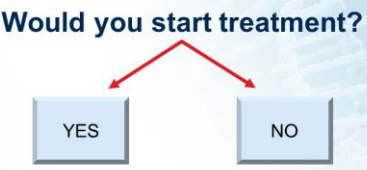
Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungedeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

74	<h3>Biochemical and Genetic Studies</h3> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Muscle GAA activity 0.5 pmol/min/mg (3% of residual activity) ▪ Fibroblasts GAA activity 11.7 pmol/min/mg (4.7%) ▪ Myoblasts GAA activity 125.0 pmol/min/mg (19.4%) ▪ GAA analysis IVS1-13 T>G / c.118C>T (p. Arg40X) <p><small>Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content.</small></p>	<p>Aber was wirklich überraschend war, war die Restaktivität, die 3 % betrug – sehr, sehr niedrig. Fibroblasten und Myoblasten veränderten sich ebenfalls, und die Bestätigung der Diagnose kam von der GAA-Analyse, bei der die gemeinsame Veränderung IVS-1 plus eine zweite Veränderung vorlag.</p>
75	<h3>At Follow-up (2 and 3 Years Later)</h3> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Clinical condition: no symptoms ▪ Neurologic examination: normal ▪ CK: 600 U/L ▪ MRI: no evidence of adipose substitution  <p><small>Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content. Images courtesy of Antonio Toscano, MD.</small></p>	<p>Wir haben die Patientin nach dieser Diagnose mehrere Jahre lang beobachtet, und sie war immer noch stabil mit leicht erhöhtem CK-Wert.</p>
76	<h3>Clinical Evaluation</h3> <p style="text-align: center;">Would you start treatment?</p> <div style="display: flex; justify-content: center; gap: 50px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #e0e0e0;">YES</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #e0e0e0;">NO</div> </div>	
77	<h3>EPOC Recommendations for Starting Treatment (2017)</h3> <ol style="list-style-type: none"> 1. The patient should have a confirmed diagnosis of Pompe disease, as established by enzyme activity testing in leukocytes, fibroblasts, or skeletal muscle, and/ or demonstration of pathogenic mutations in both alleles of the GAA gene N.B.: A positive DBS screening test should always be followed by one of these tests for confirmation of the diagnosis 2. The patient should be symptomatic (ie, should have skeletal muscle weakness or respiratory muscle involvement as observed using clinical assessments) 3. The patient should commit to regular treatment (every other week) and regular monitoring (≥ 1x/year) to evaluate his/her response to treatment 4. The clinician should commit to regular treatment and monitoring 5. The patient should have residual skeletal and respiratory muscle function, which is considered functionally relevant and clinically important for the patient to maintain or improve 6. The patient should not have another life-threatening illness that is in an advanced stage, where treatment to sustain life is inappropriate <p><small>van der Ploeg AT, et al. Eur J Neurol. 2017;24:768-e31.</small></p>	<p>Und wir haben uns gefragt, ob wir mit der Behandlung beginnen müssen; aber laut dem European Pompe Disease Consortium haben wir damals im Jahr 2017 festgestellt, dass der Patient symptomatisch sein sollte, um mit der Therapie zu beginnen. Und in diesem Fall war das Mädchen, das kleine Mädchen, nicht symptomatisch.</p>

Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungedeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

78	<h3>At Follow-up (7 Years)</h3> <ul style="list-style-type: none"> Clinical conditions: no symptoms Neurologic examination: scapular winging and positive Gower's manoeuvre CK: 600 U/L Muscle MRI: unchanged (no evidence of adipose substitution) <p><small>Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content. Images courtesy of Antonio Toscano, MD</small></p>	<p>Als sie 7 Jahre alt war und sie jedes Jahr untersucht wurde, traten Probleme beim Gowers-Manöver auf, was nicht gerade gut durchgeführt wurde. Die Muskel-MRT war unverändert, aber der CK-Wert war immer noch hoch.</p>
79	<h3>Scapular Winging</h3> <p>7 years and 5 months</p> <ul style="list-style-type: none"> North star 34/34 6MWD: 460 m (normal value 547 ± 65) 10mts: 4.60 sec Gowers' time: 2.8 sec; no Gowers' sign observed FVC supine/sitting: normal/no drop CK: 663 U/L  <p><small>mts: meters per second. Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for sharing this content and the use of patient images. Images courtesy of Antonio Toscano, MD</small></p>	<p>Aber wenn Sie sich dieses und dieses Bild, das dem von Priya ähnelt, ansehen, sehen Sie, dass Scapular Winging vorhanden ist. Außerdem lag bei ihr eine ziemlich wichtige, immer noch wichtige CK-Erhöhung vor. Aber auch der 6--Minuten-Gehtest lag ein bisschen außerhalb der üblichen Grenzwerte.</p>
80	<h3>Clinical Evaluation</h3> <p style="text-align: center;">Would you start treatment?</p> <div style="display: flex; justify-content: center; gap: 50px;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #e0e0e0;">YES</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #e0e0e0;">NO</div> </div> 	<p>In diesem Fall haben wir uns angesichts dieser klinischen Entwicklung entschieden, mit der Behandlung zu beginnen.</p>
81	<h3>Functional Assessments</h3> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>7 years and 5 months</p> <ul style="list-style-type: none"> North star 34/34 6MWD: 460 m 10mts: 4.60 sec Gowers' time: 2.8 sec FVC supine/sitting: normal/no drop CK: 663 U/L </div> <div style="width: 10%; text-align: center;"> <p>ERT start</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>8 years</p> <ul style="list-style-type: none"> North star 34/34 6MWD: 493 m 10mts: 3.48 sec Gowers' time: 1.86 sec FVC supine/sitting: normal /no drop CK: 156 U/L </div> </div> <p><small>Speaker's own clinical experience. Consent has been obtained for the sharing of this content.</small></p>	<p>Und als sie 7 Jahre und 5 Monate alt war, waren dies die Ergebnisse. Wenn Sie sich die Ergebnisse nach 6 Monaten anschauen, lag der 6-Minuten-Gehtest innerhalb der normalen Grenzwerte. Die Zeit für den zeitlich begrenzten Gower-Test wurde verbessert und der CK-Wert war wirklich normal.</p>

Erforschung von Therapien der nächsten Generation zur Einschränkung des Krankheitsverlaufs bei MORBUS POMPE

Ungedeckte Bedürfnisse bei Personen mit PD. Erforschung von ERT-Formeln der nächsten Generation zur Erfüllung ungedeckter Bedürfnisse bei Morbus Pompe. Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf

82		<p>Das ist das Mädchen jetzt; sie ist 11. Die Therapie scheint sehr gut angeschlagen zu haben.</p>
83	<p>Observations</p>  <p>In this case, an earlier diagnosis led to a timely treatment!</p>	<p>Dieser Fall lehrt uns Folgendes – wenn wir die Möglichkeit einer frühzeitigen Diagnose haben, können wir mit einer rechtzeitigen Behandlung beginnen. Das ist wichtig für uns alle. Damit komme ich zum Ende. Ich möchte Sie daran erinnern, dass es noch offene Fragen dazu gibt, wie der Rückgang bei diesen Patienten zu berücksichtigen ist; denn wir wissen, dass – Benedikt schnitt das Thema bereits an – es einen Rückgang der Leistungen entweder aus motorischer oder aus respiratorischer Sicht gibt, und wir sollten diesen besser definieren. Außerdem haben wir jetzt die Möglichkeit, andere Ansätze aus therapeutischer Sicht einzusetzen und mit einem anderen Ansatz zu beginnen, der als überholt abgetan wurde. Und das ist alles. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.</p>