

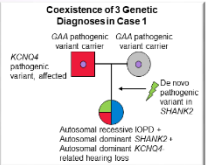
# Optimierung der Behandlungsergebnisse bei Late-onset-Morbus-Pompe:

Integration von neuen Therapien, Ganz-Personen-Markern zur Krankheitsüberwachung und gemeinsamer Entscheidungsfindung in die Praxis

1.		<p>Guten Morgen allerseits und vielen Dank, dass Sie zu diesem Symposium am frühen Morgen gekommen sind, um unser Verständnis für Late-onset-Morbus-Pompe zu verbessern.</p>
2.		<p>Und ich freue mich sehr, dass ich Dr. Mark Roberts hier begrüßen darf. Er ist Facharzt für neuromuskuläre Erkrankungen und leitet die Abteilung in Großbritannien. Und dann haben wir hier noch Dr. Benedikt Schoser, der auch Facharzt für neuromuskuläre Erkrankungen ist und in München lebt. Sie sehen also, dass es sich hier um eine durchaus internationale Gruppe handelt.</p>
3.		<p>Lassen Sie mich den Anfang machen.</p>
4.		<p>Ich denke, der erste Fokuspunkt ist unser Verständnis von Epidemiologie. In den Lehrbüchern ist eindeutig angegeben, dass die Häufigkeit bei 1 zu 40.000 liegt. Das Neugeborenencreening hat uns jedoch deutlich gezeigt, dass die Häufigkeit fast doppelt so hoch ist, etwa 1 zu 18.000 bis 1 zu 20.000, wie aus Studien in Taiwan und in den USA hervorgeht.</p>
5.		<p>Was die Varianten betrifft, so kannten wir 2006 etwa 120 pathogene Varianten. Heute kennen wir viel mehr. Wir wissen auch, dass die häufige Leaky-IVS-Spleißstellen-Mutation bei LOPD sehr, sehr häufig vorkommt, insbesondere bei kaukasischen Patienten. Wenn man sich ClinVar heute ansieht, gibt es fast 2500 Varianten. Aber was man auch auf ClinVar sieht ist, dass es etwa 900 oder 850 Varianten von ungewisser Signifikanz gibt, was natürlich eine Herausforderung für sich darstellt.</p>

# Optimierung der Behandlungsergebnisse bei Late-onset-Morbus-Pompe:

Integration von neuen Therapien, Ganz-Personen-Markern zur Krankheitsüberwachung und gemeinsamer Entscheidungsfindung in die Praxis

<p>6.</p>	<p><b>Our Understanding Today—CRIM Status and Pathogenic Variants</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Certain GAA pathogenic variants can predict CRIM status</li> <li>• <b>Most CRIM-negative: Homozygous or compound heterozygotes</b> for alleles that do not produce any GAA protein (<b>nonsense, frame shift, multi-exon deletions</b>)             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Caution, as some missense variants can result in CRIM-negative status</li> </ul> </li> <li>• <b>Most CRIM-positive:</b> Have 1 or 2 <b>missense or in-frame deletion mutations</b> that would be predicted to produce <b>some GAA protein</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— <b>92% ability to predict CRIM status based on pathogenic variants</b></li> </ul> </li> </ul> <p><small>CRIM: crims-negative, crims-positive, indeterminate Kishnani PS, et al. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2012;150C:1-7. Pirazzoli P, et al. Ann Transl Med. 2019;7:278. Labrosse P, et al. MV Genet Metab. 2019;39:379-383.</small></p>	<p>Lassen Sie uns jetzt über CRIM sprechen, eine alte Geschichte, für die wir früher den Western Blot genutzt haben. Heute können wir dies mittels Mutationsanalyse durchführen. Wenn man sich die Datenbanken ansieht, wird deutlich, dass Patienten, die CRIM-negativ sind oder absolut kein Restenzym haben, in der Regel eine Kombination aus Nonsense- und Frameshift-Mutationen sowie mehreren Exon-Deletionen aufweisen. Aber Vorsicht, es könnte einige mit Missense-Mutationen geben, und daher ist es sehr wichtig, bei der Zuweisung des CRIM-Status Ihr Team der molekularen Neurologie zu konsultieren und die Datenbanken zu prüfen. Heute können wir mehr als 90 % der Patienten auf der Grundlage bekannter pathogener Varianten vorhersagen. Aber auch hier gilt der Vorbehalt. Die VUS-Situation tritt häufig auf.</p>
<p>7.</p>	<p><b>IVS-1 Variant: Are There Modifiers? More Understanding in Single Gene Disorders</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>c.510C&gt;T variant identified</b> as a genetic modifier of disease onset in patients with the c.-32-13T&gt;G variant</li> <li>• <b>c.32-13T&gt;G (IVS-1)</b> variant results in <b>improper splicing</b> of exon 2 (initiation codon for GAA)</li> <li>• Presence of the c.510C&gt;T polymorphism → <b>results in further reduced enzyme activity than typical splicing caused by IVS-1</b></li> <li>• <b>GAA activity in fibroblasts was lower</b> in patients with c.510C&gt;T and IVS-1 variant</li> </ul> <p><small>Kishnani PS, et al. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2012;150C:1-7. Pirazzoli P, et al. Ann Transl Med. 2019;7:278. Labrosse P, et al. MV Genet Metab. 2019;39:379-383.</small></p>	<p>Kehren wir zur IVS-Variante zurück. Warum können Patienten Symptome erstmals im Bereich vom ersten Lebensjahr bis hin zum sechsten Lebensjahrzehnt zeigen? Es gibt eindeutig auch Modifikatoren innerhalb des Gens, und wir wissen von einem, nämlich der c.510C&gt;T-Variante, die jetzt als Modifikator identifiziert wurde. Wenn sie zusammen mit der IVS-Spleißstellenvariante auftritt, führt sie zu einer stärkeren Verringerung der Enzymaktivität als das typische Spleißen, das durch IVS-1 verursacht würde. Patienten mit infantiler (IOPD) und später (LOPD) Verlaufsform könnten also Träger des c.510C&gt;T sein. Jedoch haben wir in der Neugeborenen-Screening-Kohorte in den USA kaum mehr als einen Fall gesehen, und dennoch präsentieren sich Patienten früher. Es gibt also noch vieles, was wir im Laufe der Zeit lernen müssen.</p>
<p>8.</p>	<p><b>New Directions: Is the Phenotype Explained by GAA?</b></p> <p><b>Understanding the Clinical Impact of Coexisting Genetic Diagnoses</b> GSD II and Two: A Case Series of PD With Coexisting Genetic Diagnoses</p>  <p><b>Case 1: IOPD + AD SHANK2-related autism spectrum disorder + autosomal dominant KCNV2-related hearing loss</b> 6-year-old boy who initially presented with neonatal SVT, diagnosed with IOPD at age 4 months on cardiomyopathy panel. Macrocephaly and developmental delay led to genome sequencing at age 4 years, which found a de novo SHANK2 pathogenic variant consistent with developmental delay and autism, and a paternally inherited KCNV2 variant, which is related to progressive early-onset noncongenital hearing loss.</p> <p><b>Case 5: LOPD + autosomal recessive GJB2-related non-syndromic hearing loss</b> 3-year-old girl born to nonconsanguineous parents with no family history of LOPD or hearing loss. Diagnosed with LOPD by NGS. She is not currently receiving ECI. First newborn hearing screen and follow-up. ABR OAE-related hearing loss identified on hearing loss panel. Has a cochlear implant and hearing aid.</p> <p><small>ABE, auditory brainstem response; ASD, disorder; disease; GSD, glycogen storage disease type II; IOPD, infantile-onset PD; LOPD, late-onset PD; SVT, supraventricular tachycardia; Occomogheri BT, et al. 19th WORLDSPORUS; Poster #1A.</small></p>	<p>Die nächste Frage lautet: Können wir einen Phänotyp vollständig durch GAA-Varianten erklären? Ich denke, wir müssen alle über den Tellerrand hinausschauen. Wenn Sie einen klinischen Phänotyp sehen, der nicht ganz konsistent ist, oder wenn Sie beispielsweise einen sehr frühen Beginn der sensorisch-neuralen Schwerhörigkeit sehen, sind dies nur einige Fälle, die wir jetzt in unserer Kohorte in Duke identifiziert haben, die als GSD II und zwei Mutationen bezeichnet wurden, und manchmal ist es GSD II und drei Mutationen. Man kann also</p>

## Optimierung der Behandlungsergebnisse bei Late-onset-Morbus-Pompe:

Integration von neuen Therapien, Ganz-Personen-Markern zur Krankheitsüberwachung und gemeinsamer Entscheidungsfindung in die Praxis

		<p><i>SHANK2</i>-Mutationen sehen, wenn man eine Person mit einer Autismus-Spektrum-Störung oder mit Hörverlust betrachtet, es können aber auch <i>GJB2</i>-Varianten auftreten. Es gibt also noch viel zu lernen bezüglich der Störungen einzelner Gene.</p>
9.	<p><b>Muscle Involvement Heterogeneity</b></p> <p>Normal muscle biopsy in 25%-30% of symptomatic adult patients</p>  <p>Biopsy From Adult With PD N. Raben (National Institutes of Health)</p> <p>Biopsy From Adults With PD Dr. Priya Kishnani</p> <p><small>Laforêt P, et al. Neurology. 2000;55:1122-1128. Assems MS, et al. Neurology. 1999;52:851-853. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Lassen Sie uns nun über die Heterogenität der Muskelbeteiligung sprechen. Auch hier liegt der Schwerpunkt auf der späten Verlaufsform. Ein Blick in die Literatur zeigt, dass bei etwa 25 bis 30 % der symptomatischen Fälle bei Erwachsenen eine normale Muskelbiopsie durchgeführt werden kann. Nochmals: Erinnern Sie sich, wo diese Biopsie entnommen wurde. Auf der linken Seite ist eine große Heterogenität innerhalb der einzelnen Muskelfasern zu erkennen, und unten rechts ist ein völlig normaler Muskel zu sehen. Und wenn man sich die EM anschaut, sieht man diese Faservariabilität sogar auf der Ebene der EM, völlig normal, umgeben von vollständig beteiligten Muskelfasern.</p>
10.	<p><b>Pathophysiology After ERT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Extent of glycogen clearance depends on the condition of the muscle tissue prior to treatment</li> </ul>  <p>Treated &lt;6 months      Treated &lt;3 months      Treated &lt;1 month</p> <p><small>Thalberg BL, et al. Lab Invest. 2006;86:1209-1220. Frazer SH, et al. Ophthalmol J of Rare Dis. 2013;3:30. Images courtesy of Mira Raben, MD, PhD. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Ich denke also, wir haben im Bereich der Enzymtherapie viel gelernt: Wo man anfängt, da endet man auch. Wenn also jemand im Alter von knapp 6 Monaten mit der Behandlung begonnen hat, können Sie sehen, dass nach der Enzymtherapie immer noch eine erhebliche Glykogenanreicherung in dieser Quadrizeps-Muskelbiopsie vorhanden ist. Wenn jemand im Alter von weniger als 3 Monaten behandelt wird, handelt es sich um infantilen Morbus Pompe. Dies sind also nur Lernbeispiele. Man kann fast eine dimorphe Reaktion bei einigen sehr gesund aussehenden Muskeln und einigen sehr stark betroffenen Muskelfasern erkennen. Und wenn man mit weniger als einem Monat beginnt – was das eigentliche Ziel des Neugeborenen Screenings ist – kann man nach Beginn der Enzymtherapie sehr saubere Muskelfasern sehen. Dies ist also eine Erfahrung, die wir gemacht haben.</p>



# Optimierung der Behandlungsergebnisse bei Late-onset-Morbus-Pompe:

Integration von neuen Therapien, Ganz-Personen-Markern zur Krankheitsüberwachung und gemeinsamer Entscheidungsfindung in die Praxis

<p>11.</p>	<p><b>Pathophysiology After ERT (cont)</b> <span style="float: right;">After 2006</span></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Autophagic buildup</li> <li>Mitochondrial abnormalities</li> <li>Lipofuscin noted on biopsy</li> </ul> <p><small>KO, knock-out, WT, wild type Raben N, et al. <i>PLoS Biol</i>. 2007;25:45-48; Raben N, et al. <i>Am J Med Genet C Semin Med Genet</i>. 2012;160C:12-21; Thaberg BL, et al. <i>Lab Invest</i>. 2006;86:1239-1249; Falaschi T, et al. <i>Ann Neurol</i>. 2008;63:750-753. Images courtesy of Nina Raben, MD, PhD. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Dann haben wir durch die brillante Arbeit von Nina Raben gelernt, welche Rolle defekte Autophagie und autophagische Anhäufung spielen, die auch direkt beim Neugeborenen screening erkannt werden können, wobei uns Muskelbiopsien bei Patienten mit LOPD zeigen, dass die Krankheitspathologie früh beginnt und wir wissen, dass es eine nachgeschaltete mitochondriale Beteiligung und Anomalien gibt.</p>
<p>12.</p>	<p><b>Is There Glycogen Accumulation and Pathophysiology Outside of Muscle Fibers?</b></p> <p><small>PAS-D, periodic-acid Schiff diastase; Buckley KP, et al. <i>J Neuropathol Exp Neurol</i>. 2023;32:345-362.</small></p>	<p>Und jetzt wissen wir auch, dass es eine Glykogenansammlung und eine Pathophysiologie gibt, die außerhalb der Muskelfaser stattfindet. Und damit meine ich das Endomysium, also die dünne Bindegewebsschicht, die Gefäße und Nerven enthält. Und der Schlüssel dazu sind die Blutgefäße, die jede Muskelfaser umgeben. Denken Sie daran, dass wir auf die Verabreichung der Enzymtherapie durch diese Kapillaren und Blutgefäße angewiesen sind. Und wenn Sie jetzt nach rechts schauen, sehen Sie sehr gesund aussehende Muskeln. Und dort gibt es einen sehr guten Glykogenabbau. Auf der anderen Seite können Sie sehen, dass sich im Interstitium Material angesammelt hat. Ich denke, dass dies ein weiteres Hindernis für die Verabreichung und auch für das Ansprechen der Enzymtherapie darstellt.</p>
<p>13.</p>	<p><b>LOPD Identified via NBS (Symptomatic Patient): A New Understanding</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Muscle biopsy at 13 months showing histopathology in PD</li> <li>H&amp;E-stained frozen sections:             <ul style="list-style-type: none"> <li>Atrophy, hypertrophy, and extensive autophagic vacuolar pathology</li> </ul> </li> <li>Lysosome-associated membrane protein 2 immunofluorescence:             <ul style="list-style-type: none"> <li>Massive increase in lysosomes</li> </ul> </li> </ul> <p><small>H&amp;E, hematoxylin and eosin. Images courtesy of Priya Kishnani, MD.</small></p>	<p>Kommen wir nun zum Neugeborenen screening. Ein Patient mit Late-onset-Morbus-Pompe und IVS-Spleißstellen-Mutation auf der rechten Seite ist ein 13 Monate altes Baby, das bereits seit zwei Monaten eine Enzymtherapie erhält, und Sie können das Ausmaß der Vakuolenbildung und der Glykogenakkumulation bei diesem Baby sehen. Wir müssen also wieder einmal sehr klar überlegen und handeln.</p>
<p>14.</p>	<p><b>LOPD: Frequency of Initial Symptoms</b> <span style="float: right;">Before 2006</span></p> <p><small>CK, creatinine kinase; Miller Fisher W, et al. <i>Neuromuscul Disord</i>. 2007;17:658-759.</small></p>	<p>Lassen Sie uns nun über die ersten Symptome sprechen. Dies war unser Verständnis vor 2006, als Avalglucosidase-alpha zugelassen wurde. Wir haben die Krankheit als eine Gliedergürtel-Muskeldystrophie betrachtet, eine annähernde Gliedergürtelerkrankung.</p>






## Optimierung der Behandlungsergebnisse bei Late-onset-Morbus-Pompe:

Integration von neuen Therapien, Ganz-Personen-Markern zur Krankheitsüberwachung und gemeinsamer Entscheidungsfindung in die Praxis

<p>15.</p>	<p><b>LOPD Is a Multisystem Disease: Recognizing More Phenotypes and Presentations</b> <span style="color: red; font-weight: bold;">After 2006</span></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Lingual weakness</b></li> <li>▪ <b>Ptosis</b></li> <li>▪ <b>Cardiac manifestations</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— WPW syndrome</li> <li>— Left ventricular hypertrophy</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Skeletal manifestations</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Scoliosis</li> <li>— Rigid spine</li> </ul> </li> <li>▪ <b>Smooth muscle involvement</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Cardiovascular                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Basilar artery aneurysm</li> <li>• Aneurysmal dilatation of the thoracic aorta</li> </ul> </li> <li>— GI tract                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysphagia</li> <li>• GERD</li> </ul> </li> <li>— Airway                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronchomalacia</li> <li>• Tracheomalacia</li> </ul> </li> <li>— Bladder                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Urinary incontinence</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><small>GERD, gastroesophageal reflux disease; GI, gastrointestinal tract; WPW, Wolf-Parkinson-White.</small></p>	<p>Heute wissen wir, dass es sich um eine multisystemische Erkrankung mit mehreren Phänotypen und Erscheinungsformen handelt, darunter Dysarthrie und Zungenschwäche, Lidschluss, kardiale Manifestationen wie WPW und skeletale Manifestationen. Ich möchte mich aber auch auf die Beteiligung der glatten Muskulatur konzentrieren, da dies ein neuer Lernbereich geworden ist.</p>
<p>16.</p>	<p><b>Smooth Muscle Involvement</b></p> <p><small>Labret P, et al. Neurology. 2005;70:2063-2066; Holson-Webb LD, et al. NeuroMuscul Disord. 2013;13:323; Mchamara ER, et al. JIMD Rep. 2015;23:5-10; Keeler AM, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2017;312:L873-L881.</small></p>	<p>Dies zeigt sich im kardiovaskulären System an der aufsteigenden Aorta und anderen Blutgefäßen, wo eine dilatative Arteriopathie auftreten kann. Sie können es jetzt in den Atemwegen in Form einer Bronchomalazie sehen. Es zeigt sich im Urogenitalsystem in Form von Harninkontinenz und analer Schließmuskelinkontinenz. Man kann es auch im Magen-Darm-Trakt sehen. Viele unserer Patienten sprechen über oropharyngeale Dysphagie, aber auch über andere Probleme des Magen-Darm-Trakts, wie z. B. häufigen Durchfall und Verstopfung im Wechsel.</p>
<p>17.</p>	<p><b>LOPD Clinically Identified in Childhood (10 months)</b></p> <p><b>Age 3 Years 4 Months</b> c.-32-13T&gt;G and c.525delT (p.Glu176Argfs*45), ERT 20 mg/kg every 2 weeks</p> <p><b>Age 5 Years 4 Months</b> c.-32-13T&gt;G and c.525delT (p.Glu176Argfs*45), ERT 40 mg/kg every 2 weeks</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neck flexor weakness</li> <li>▪ Anterior pelvic tilt with excessive hip flexion</li> <li>▪ Spinal hyperextension + asymmetry</li> <li>▪ Scapular winging</li> <li>▪ Increased width of base of support</li> <li>▪ Lateral trunk lean</li> <li>▪ Decreased ankle dorsiflexion</li> <li>▪ Enlarged calves</li> <li>▪ Lower rib flaring</li> <li>▪ Continued lateral and posterior trunk lean</li> </ul> <p><small>Herber, M. et al. Mol Genet Metab. 2016;128:105-116. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Um nun auf unser Thema der Früherkennung zurückzukommen: Dies ist ein Patient, der im Alter von 10 Monaten klinisch erkannt wurde. Es wurde eine Enzymersatztherapie (ERT) mit einer Alpha-Glucosidase begonnen. Sie können sehen, dass er trotz Therapie im Alter von 3 Jahren und 4 Monaten immer noch eine Scapula alata hat. Er hat eine Lendenlordose. Er hat eine verzögerte Kopfkontrolle. Und jetzt sehen wir ihn uns an. Wir haben die Dosis der Enzymtherapie erhöht, weil diese Symptome fortbestehen, und wie Sie sehen können, ist sein Bewegungsapparat immer noch betroffen. Das also noch einmal zur Erinnerung, dass ein Late-onset-Morbus-Pompe durchaus früh auftreten kann. Und das liegt nicht nur daran, dass wir wegen des Neugeborenen Screenings voreingenommen sind. Dies gilt sogar für klinisch identifizierte Fälle.</p>

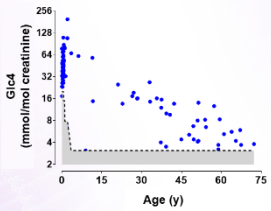
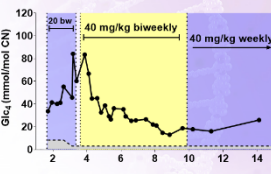
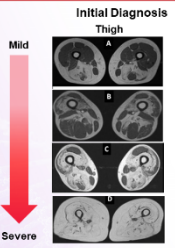
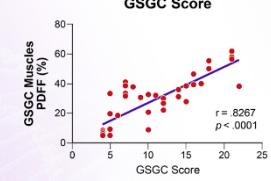
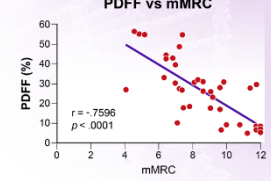
## Optimierung der Behandlungsergebnisse bei Late-onset-Morbus-Pompe:

Integration von neuen Therapien, Ganz-Personen-Markern zur Krankheitsüberwachung und gemeinsamer Entscheidungsfindung in die Praxis

<p>18.</p>	<p><b>LOPD Identified by Newborn Screening: Presentation in Infancy</b></p> <p>Typical Function: 6 Months Old      c.-32-13T&gt;G and p.E730X LOPD Mutations: 6 Months Old</p>  <p><small>Shy L. Motor Skills Acquisition in the First Year: an Illustrated Guide to Normal Development. Tucson, AZ: Therapy Skill Builders; 1994. Shallice, RN, et al. J Pediatr Rehabil. 2017;102:99-107. Retrieved for educational purposes only. © 2023 Lavo, E. Case PT, DPT, MS, PhD, PCS, CADD. Please do not copy without the author's permission.</small></p>	<p>Betrachten wir nun unsere Erkenntnisse aus dem Neugeborenen-Screening. Dieses Baby, das wir gesehen haben, ist 6 Monate alt, sieht ziemlich gut aus, kann den Kopf halten und kann sowohl in Rückenlage als auch in Bauchlage liegen. Aber vergleichen wir es nun mit einem Kind, das sich mit 6 Monaten normal entwickelt. Dies ist die Rolle und die Bedeutung des Physiotherapeuten, der weiß, was eine normale Entwicklung ist, um die Unterschiede zu vergleichen und gegenüberzustellen. Ich glaube nicht, dass irgendjemand hier im Publikum sagen würde, dass das betroffene Kind wie ein normal entwickeltes Kind ist.</p>
<p>19.</p>	<p><b>PD Is a Disease Continuum: Similarities</b></p>  <p><small>Videos courtesy of Priya Kishrani, MD.</small></p>	<p>Als Nächstes wollen wir Morbus Pompe als Kontinuum betrachten. Oben ist also ein Baby mit IOPD und eines mit LOPD. Sie können sehen, dass es bei den Patienten mit IOPD auch mit Enzymtherapie noch ein Gowers-Zeichen gibt, das uns zeigt, dass es sich um ein Krankheitskontinuum handelt. Dies zeigt erneut die Bedeutung einer genauen Beurteilung. Hier sehen Sie, dass die Nackenbeuger bei einem Patienten mit IOPD schwach sind. Und das kann man auch bei einem Patienten mit LOPD sehen, obwohl er eine Enzymtherapie erhält.</p>
<p>20.</p>	<p><b>PD Is a Disease Continuum: Differences Could Reflect Neurological Involvement in IOPD</b></p>  <p><small>Videos courtesy of Priya Kishrani, MD.</small></p>	<p>Sehen wir uns nun einige Unterschiede an. Und könnten diese wirklich das Ausmaß oder die Auswirkungen der neurologischen Beteiligung bei IOPD widerspiegeln? Ich möchte, dass Sie sich auf das Kind mit IOPD konzentrieren, das einen Fallfußgang hat, was uns sagt, dass es eine Nervenkomponente bei dieser Krankheit geben könnte, ganz anders als der typische lordotische Gang, den wir bei einem Patienten mit Late-onset-Morbus-Pompe sehen. Betrachten wir nun einen weiteren Unterschied. Betrachten wir die Dorsalflexion und die voluntionale Dorsalflexion. Ich möchte nochmals darauf hinweisen, dass bei einer IOPD der Musculus tibialis anterior sehr früh betroffen ist. Die Patienten sind nicht in der Lage, den Rücken zu beugen, selbst wenn man früh mit der Behandlung beginnt – ein grundlegender Unterschied im Vergleich zu einer Person mit Late-onset-Morbus-Pompe. Es handelt sich also auch hier um ein Kontinuum, wobei in einigen Fällen der IOPD eine stärkere neurologische Beteiligung möglich ist.</p>

## Optimierung der Behandlungsergebnisse bei Late-onset-Morbus-Pompe:


Integration von neuen Therapien, Ganz-Personen-Markern zur Krankheitsüberwachung und gemeinsamer Entscheidungsfindung in die Praxis

<p>21.</p>	<h3>Glc<sub>4</sub> as an Indicator of Disease Severity and Monitoring Biomarker</h3>  <p><b>Baseline Glc<sub>4</sub> in Symptomatic Patients</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Negatively correlated with age at diagnosis</li> <li>Indicates a correlation with disease severity</li> <li>Normal in asymptomatic patients or when glycogen is intralysosomal</li> </ul> <p><small>Young SP, et al. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2012;160C:66-68. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Kommen wir nun zu den Biomarkern. Wir hatten schon sehr früh herausgefunden, dass Glc<sub>4</sub> ein Abbauprodukt von Glykogen ist. Es wird jetzt als pharmakodynamischer Marker für den Schweregrad der Krankheit sowie für die Krankheitsüberwachung und das Ansprechen auf die Therapie verwendet, was Sie von Dr. Roberts hören werden. Je höher der Glc<sub>4</sub>-Wert ist, desto höher ist auch die Glykogenbelastung. Es gilt auch zu bedenken, dass es bei einem asymptomatischen Patienten normal sein könnte, aber auch, wenn das Glykogen intralysosomal ist, weil nichts austritt, was es uns ermöglichen würde, Glc<sub>4</sub> zu sehen.</p>
<p>22.</p>	<h3>ERT Dose Increase in Children with IOPD and LOPD</h3> <p><b>Retrospective Study</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Onset &lt;5 years of age (n = 11)</li> <li>Treated ≥ 12 months on standard dose of 20 mg/kg biweekly             <ul style="list-style-type: none"> <li>Plateau or loss of motor function on standard dose</li> </ul> </li> <li>Treated with higher doses up to 40 mg/kg weekly             <ul style="list-style-type: none"> <li>Improvement in gross motor function in most patients</li> </ul> </li> <li>Glc<sub>4</sub> significantly reduced (p &lt; 0.05) at higher ERT dose</li> </ul>  <p><b>Example of Glc<sub>4</sub> Trends in Response to Dose Increase</b></p> <p><small>Khan AA, et al. Genet Med. 2020;22:696-907.</small></p>	<p>Es ist auch, wie ich schon sagte, ein pharmakodynamischer Marker. Hier können Sie die Auswirkungen einer zunehmenden Dosis der Enzymtherapie sehen. Sie können sehen, dass der Glc<sub>4</sub>-Wert bei diesem Patienten sinkt und nun den Normalbereich erreicht. Sie hat also eindeutig einen großen Nutzen. Aber man muss bei der Betrachtung unbedingt altersbezogene Normen berücksichtigen und auch Trends im Zeitverlauf betrachten, nicht nur einen einzelnen Zeitpunkt.</p>
<p>23.</p>	<h3>Whole Body MRI Patterns in LOPD Over Time and After ERT</h3> <p><b>Initial Diagnosis</b></p> <p>Mild → Severe</p>  <p><b>Muscle Involvement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Thigh: vastus lateralis, medialis, intermediaries</li> <li>Shoulder girdle: subscapularis, trapezius</li> <li>Abdominal belt, lumbar extensors</li> <li>Pelvic girdle: gluteus minimus, maximus</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>Muscle fatty infiltration increases on average by 0.9% per year             <ul style="list-style-type: none"> <li>Hamstring and adductor muscles show the fastest degradation</li> </ul> </li> <li>ERT slows down muscle fatty infiltration on average by 0.68% per year</li> </ul> <p><small>Callier R.Y. et al. NeuroMuscul Disord. 2011;21:791-799. Callier PS, et al. J Inher Metab Dis. 2016;39:665-672.</small></p>	<p>Betrachten wir nun das Ganzkörper-MRT. Das ist eine wunderbare Arbeit, die uns zeigt, dass es eine Muskelbeteiligung gibt, dass es verschiedene Möglichkeiten gibt, ein Ganzkörper-MRT zu machen, aber aus einer Studie geht eindeutig hervor, dass bei einem unbehandelten Patienten mit Morbus Pompe die Fettinfiltration um etwa 0,9 % pro Jahr zunehmen kann. Was bewirkt die Enzymtherapie also? Sie kann diese Entwicklung im Durchschnitt um 0,68 % pro Jahr verlangsamen. Also wieder einmal ein weiterer Marker, den wir verwenden können.</p>
<p>24.</p>	<h3>Whole Body MRI Clinical Utility and Correlation With Functional Measures</h3> <p><b>PDFF (%) and GSGC Score:</b> Increased PDFF correlates with higher GSGC score (worse function)</p>  <p><b>Correlation between PDFF (%) and Muscle Strength (mMRC):</b> High PDFF correlates with poor muscle function</p>  <p><small>GSGC: Gait, Stairs, Gowers, Chair; mMRC: modified Medical Research Council; PDFF: proton-density fat fraction. Khan AA, et al. J Inher Metab Dis. 2020;43:649-657. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Vergleichen wir sie nun mit funktionalen Maßnahmen. So wurde festgestellt, dass der Gait, Stairs, Gowers, Chair Scale, oder GSGC-Wert, auch mit der Menge des Fettanteils korreliert, der mittels Protonendichte-Fett-Fraktion (PDFF) gemessen wird. Je höher also Ihr GSGC ist, desto schlechter geht es Ihnen, desto mehr Fett hat sich angesammelt. Und auch beim manuellen Muskeltest gilt: Je höher Ihr Glykogenwert ist, wie im MRT ermittelt, desto höher ist Ihr PDFF.</p>



## Optimierung der Behandlungsergebnisse bei Late-onset-Morbus-Pompe:

Integration von neuen Therapien, Ganz-Personen-Markern zur Krankheitsüberwachung und gemeinsamer Entscheidungsfindung in die Praxis

25.	<p><b>Quantitative Muscle Ultrasound and Electrical Myography in LOPD: A Pilot Study of Reliability, Longitudinal Change and Correlation With Function</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients had received ERT for <math>4.2 \pm 2</math> years on average</li> <li><b>Muscle thickness:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deltoid, biceps brachii and forearm flexors has significant baseline values and demonstrated significant changes over the study period</li> </ul> </li> <li><b>Subcutaneous fat:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>No change at 12 or 24 months in any muscle sampled</li> </ul> </li> <li><b>Muscle EI:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>At baseline: high echointensity (&gt;50) for all tested muscles: deltoid, biceps brachii, triceps brachii, forearm flexors, vastus lateralis, tibialis anterior</b></li> <li>Stable in all muscles except vastus lateralis</li> <li>The vastus lateralis EI was 77.1 at baseline, 84.5 at 12 months and 97.7 at 24 months</li> <li>At 24 months was increased 27% from baseline</li> </ul> </li> </ul>  <p><small>Hobson-Webb LD, et al. Mol Genet Metab Rep. 2021;28:10375. Image reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Kommen wir nun zu etwas, das stärker bettseitig und schneller eingesetzt werden könnte. Der Muskel-Ultraschall. Quantitativer Muskel-Ultraschall. Unsere Gruppe hatte bereits früher über die Rolle des quantitativen Muskel-Ultraschalls bei Patienten mit LOPD, Erwachsenen mit LOPD, veröffentlicht. Und wir haben gezeigt, dass er ein Marker für das Ansprechen auf eine Enzymtherapie ist.</p>
26.	<p><b>Muscle Ultrasound in Patients With LOPD Identified by NBS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>20 infants with LOPD (5-20 months old)</li> <li>Muscle ultrasound used to measure echo intensity</li> <li>Most affected muscles: <b>quadriceps and medial gastrocnemius</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Elevations also seen in thoracic paraspinal muscles</li> <li>Most frequently affected in upper extremity: <b>biceps brachii</b></li> <li>Echo intensity scores correlated with increasing CK levels</li> </ul> </li> <li>Utility of non-invasive imaging to assess and monitor</li> </ul> <p><small>Jackson DG, et al. Mol Genet Metab Rep. 2023;35:10090. Image courtesy of Priya Kishnani MD</small></p>	<p>Können wir das nun auf das Neugeborenencreening anwenden? Was uns sehr überrascht hat, aber eigentlich keine Überraschung war, ist, dass die betroffenen Muskeln in die gleiche Gruppe fallen wie bei Erwachsenen mit LOPD. Wir sehen also, dass diese Kinder bereits in einem frühen Stadium funktionell sehr gut vorankommen. Außerdem haben wir eine Korrelation mit steigenden CK-Werten festgestellt. Daher halte ich es für wichtig, dass wir darüber nachdenken, einige dieser nicht-invasiven Bildgebungsmarker zur Überwachung und Bewertung unserer Patienten einzusetzen.</p>
27.	<p><b>The New Era of LOPD Management</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>New emerging phenotype of patients with LOPD</li> <li>Increased surveillance allows for early intervention</li> <li>PT is critical to identifying the earliest signs of disease progression <ul style="list-style-type: none"> <li>Kinematic analysis of posture and movement (in NBS setting)</li> <li>Assessment of motor status (function, strength)</li> </ul> </li> <li>Comprehensive ongoing analyses (pulmonary, musculoskeletal, biomarkers, including urine hex4, clinical, patient-reported outcomes) allows for understanding disease burden</li> <li>Imaging: whole body MRI and muscle ultrasound are emerging assessment tools of disease severity and progression</li> </ul>	<p>Und so möchte ich es heute bei der Feststellung belassen, dass wir uns in einer neuen Ära der Diagnose und des Managements befinden. Es gibt einen neu entstehenden Phänotyp, verstärkte Überwachung. Ich sage nicht, dass wir übermäßig therapieren sollen, aber wir dürfen einige dieser Kinder auch nicht aus dem Blick verlieren. Der Physiotherapeut ist Ihr bester Freund. Eine umfassende Analyse mit einem multidisziplinären Teamansatz, die Verwendung verschiedener Biomarker, die in Ihrem Zentrum zur Verfügung stehen, und auch die Rolle der bildgebenden Verfahren. Danke schön.</p>
28.	<p><b>Evaluating the Utility of Next-generation LOPD-Modifying Therapy</b></p> <p><b>Mark Roberts, MD</b>  <i>Professor of Neurology  Manchester, UK</i></p>	<p>Und damit übergebe ich das Wort an Dr. Roberts. Vielen Dank, Priya. Ein sehr umfassender Überblick über die Pathophysiologie. Das Spannende an dieser Krankheit ist jedoch, dass sie behandelbar ist, was bei neuromuskulären und sogar bei Stoffwechselkrankheiten selten der Fall ist.</p>

## Optimierung der Behandlungsergebnisse bei Late-onset-Morbus-Pompe:

Integration von neuen Therapien, Ganz-Personen-Markern zur Krankheitsüberwachung und gemeinsamer Entscheidungsfindung in die Praxis

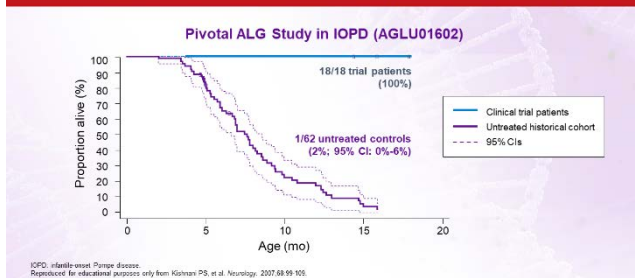
29.	<p><b>Development of rhGAA (Alglucosidase Alfa)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ 1968: partial correction of lysosomal enzyme defect when fibroblast cell lines from patients with Hurler and Hunter syndromes (2 different mucopolysaccharides disorders) were mixed together</li><li>▪ 1991: IV administration of rhGAA from bovine testes leads to uptake of enzyme in heart and skeletal muscle in mice<ul style="list-style-type: none"><li>—M6PR-mediated ERT to correct the enzyme deficiency in the most affected tissues</li></ul></li><li>▪ 1996: Established CHO cell line to produce high levels of rhGAA</li><li>▪ 2001: first clinical trial of CHO-derived rhGAA to treat IOPD</li></ul> <p><small>CHO, Chinese hamster ovary; ERT, enzyme replacement therapy; IV, intravenous; M6PR, mannose 6-phosphate receptor; rhGAA, recombinant human acid alpha-glucosidase; Paganini JC, et al. Science. 1968;162:570-572. van der Ploeg AT, et al. J Clin Invest. 1991;87:510-518. Van Pelt J, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996;93:95-98. Analfilano A, et al. Genet Med. 2003;5:132-138.</small></p>	<p>Ich werde Ihnen also einen kurzen historischen Überblick darüber geben, wie wir dorthin gekommen sind, wo wir heute stehen, und wie wir zu der Aufregung um die zweite Generation von ERTs gekommen sind. Natürlich gab es in den späten 60er-Jahren entscheidende Arbeiten, die die Möglichkeit einer Kreuzkorrektur von Enzymdefekten aufzeigten, indem sie Kulturen von Patienten mit MPS-Krankheiten, Morbus Hunter und Hurler, untersuchten und zeigten, dass man die Enzymdefekte zumindest teilweise korrigieren kann, wenn man das Kulturmedium der entsprechenden Kulturen verwendet. Es war also eine großartige Idee, dass man mit einer serologischen Behandlung tatsächlich die Zellfunktionen verbessern kann. Und das war natürlich das Prinzip, das zur Entwicklung der ERT führte. Natürlich waren es Ans van der Ploeg und Arnold Reuser, die als erste zeigten, dass die intravenöse rekombinante Behandlung mit GAA den Enzymmangel in den Geweben tatsächlich teilweise verbessern kann, und zwar anhand eines sehr interessanten Rinderhodenmodells. Sie waren auch die ersten, die nachwiesen, dass dies entscheidend von Mannose-6-phosphat-Rezeptoren abhängt, die in den entsprechenden Zielorganen exprimiert werden. Und wie Priya gezeigt hat, interessieren wir uns natürlich für die Skelettmuskulatur, das Herz und möglicherweise in Zukunft auch für das Gehirn, obwohl es natürlich Probleme mit der Überwindung der Blut-Hirn-Schranke mit ERTs gibt. Aber Rinderhoden sind nichts, was man für die menschliche Bevölkerung skalieren kann. Entscheidend waren die Entwicklungen von Zelllinien des chinesischen Hamsters, an denen Duke maßgeblich beteiligt war, um zu erkennen, dass dies eine brauchbare Behandlung für Patienten mit dieser fortschreitenden und degenerativen Erkrankung sein würde. 2001 wurde die erste klinische Studie an Kindern durchgeführt.</p>
-----	---	--

## Optimierung der Behandlungsergebnisse bei Late-onset-Morbus-Pompe:

Integration von neuen Therapien, Ganz-Personen-Markern zur Krankheitsüberwachung und gemeinsamer Entscheidungsfindung in die Praxis

30.

### IOPD Responds to ERT With CHO-Derived rhGAA Alglucosidase Alfa (ALG): Overall Survival at Age 18 Months



Wie Ed Wraith und andere in Manchester betonten, könnte man natürlich niemals eine randomisierte, placebokontrollierte Studie bei einer so schrecklich fortschreitenden Erkrankung wie der IOPD durchführen. Die entscheidende Studie, an der Priya und andere beteiligt waren und in der auch Patienten in Manchester untersucht wurden, zeigte jedoch, dass nur eine von 62 historischen Kontrollpersonen nach 18 Monaten noch lebte, während alle 18 IOPD-Patienten am Leben waren, die sehr früh im Verlauf ihrer Krankheit behandelt wurden. Dies und die Beobachtungen bei erwachsenen und jugendlichen Patienten führten zur Zulassung der Behandlung, die nun seit vielen Jahren verfügbar ist und seit 2006 als Standardbehandlung gilt.

#### ANMERKUNGEN:

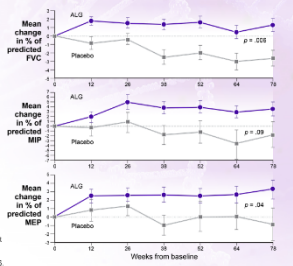
- Dies ist eine Kaplan-Meier-Kurve, die das Überleben im Alter von 18 Monaten in der 1602-Studie zeigt
- Auf der x-Achse steht das Alter des Patienten in Monaten, auf der y-Achse der Anteil der überlebenden Patienten
- Die blaue Linie steht für die 18 Patienten der Studie 1602 und die violette Linie für die unbehandelte historische Vergleichskohorte
- Alle 18 behandelten Patienten waren im Alter von 18 Monaten noch am Leben, verglichen mit 1 der 62 Patienten in der unbehandelten historischen Vergleichskohorte, was auf eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit im Alter von 18 Monaten hindeutet

31.

### LOPD Responses to ALG

- LOTS study phase 3
  - Randomized, double-blind, placebo-controlled trial (n=90)
  - Co-primary endpoint
    - 6MWT and % predicted FVC
  - Secondary endpoints
    - QMT, % predicted MIP and MEP
    - PAP = 78 weeks
- Improvement/stabilization in 6MWT and FVC as well other PFT (MIP/MEP)

6MWT: 6-minute walk test; FVC: forced vital capacity; LOPD: late-onset Pompe disease; LOTS: Late-Onset Treatment Study; MEP: maximal expiratory pressure; MIP: maximal inspiratory pressure; PAP: primary pulmonary hypertension; QMT: quantitative muscle testing. Reproduced for educational purposes only from van der Ploeg AT, et al. N Engl J Med. 2016;352:1395-1405.

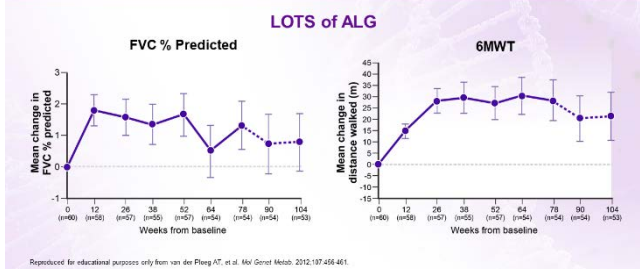


Die FDA hat natürlich empfohlen, eine placebokontrollierte Studie bei Erwachsenen und Kindern mit LOPD durchzuführen, nicht zuletzt wegen der großen Heterogenität der Erkrankung. Und das war die Studie über die Behandlung von Late-onset-Morbus-Pompe, an die Sie sich erinnern werden. Es handelte sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie mit Placebo. An dieser Studie nahmen 100 Patienten teil, die ein Jahr lang nachbeobachtet wurden, und es gab einen nützlichen co-primären Endpunkt, der sowohl die motorischen Fähigkeiten – den 6-Minuten-Gehtest oder 6MWT, der natürlich



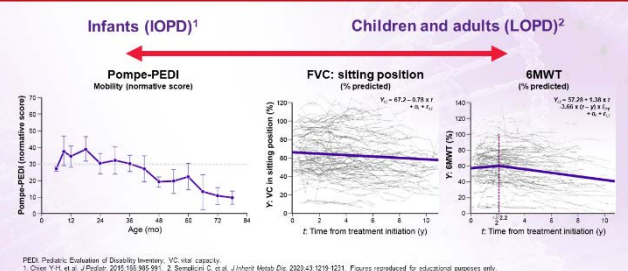
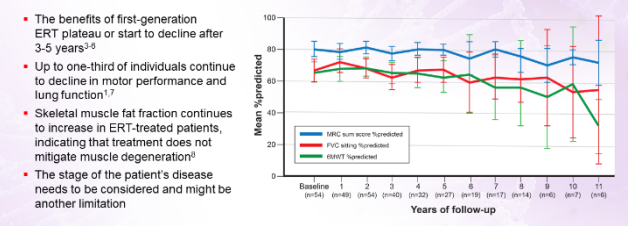
## Optimierung der Behandlungsergebnisse bei Late-onset-Morbus-Pompe:

Integration von neuen Therapien, Ganz-Personen-Markern zur Krankheitsüberwachung und gemeinsamer Entscheidungsfindung in die Praxis

		<p>nicht nur die motorischen Funktionen, sondern auch die körperliche Belastbarkeit untersucht – als auch die Atemkapazität, die forcierte Vitalkapazität oder FVC, berücksichtigt. Und es war ganz klar, dass es bei diesen Patienten nach einer anfänglichen Verbesserung in den ersten sechs Monaten zu einer anhaltenden Verbesserung kam, die über den primären Analysezeitraum von 78 Wochen anhielt. Das sieht also sehr ermutigend aus, immer mit Metriken. Und natürlich ist es nicht immer leicht, wie Ken Berger hier im Publikum bestätigen wird, die FVC zu beurteilen. Es ist also hilfreich, dies mit anderen Messungen zu untermauern. Der maximale Inspirations- und Expirationsdruck, der auch für die Betrachtung der Zwerchfell- und Zwischenrippenfunktion nützlich ist, unterstützt die Daten zur FVC und sieht sehr ermutigend aus.</p> <p>ANMERKUNGEN: Lungenfunktionstests (PFTs) wurden zur klinischen Überwachung des Ansprechens von Patienten auf die ERT eingesetzt. In der LOTS-Studie wurden FVC, MIP und MEP zur Überwachung des Ansprechens auf die Behandlung verwendet. Alle 3 PFTs haben angesprochen.</p> <p>In der behandelten Gruppe verbesserte sich die FVC um 2,4 %, der MIP um 9,2 % und der MEP um 9,7 %. Es ist zu beachten, dass diese Verbesserungen nicht mit dem Placebo verglichen wurden, sondern mit den Ausgangswerten. Nach den anfänglichen Verbesserungen schienen sich FVC, MIP und MEP zu stabilisieren.</p>
32.	<p><b>Efficacy of ALG in LOPD: Open-Label Extension</b></p> <p><b>LOTS of ALG</b></p>  <p>Reproduced for educational purposes only from van der Ploeg AT, et al. Mol Genet Metab. 2012;137:456-461.</p>	<p>Aber natürlich stellt sich die Frage, ob diese frühe Reaktion in den ersten sechs Monaten aufrechterhalten werden kann. Und natürlich gab es, wie Sie sich aufgrund der LOTS-Studie vorstellen können, eine Erweiterungsstudie über 104 Wochen. Damals war man sehr optimistisch, dass diese Vorteile bei den Patienten erhalten bleiben würden, und zwar sowohl in Bezug auf die Atemfunktion auf der linken Seite als auch auf die motorischen Funktionen auf der rechten Seite.</p>

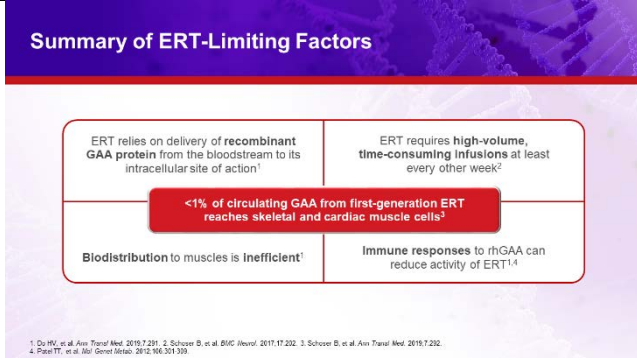
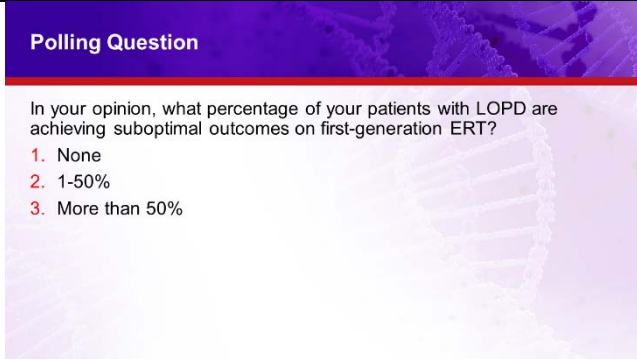
## Optimierung der Behandlungsergebnisse bei Late-onset-Morbus-Pompe:

Integration von neuen Therapien, Ganz-Personen-Markern zur Krankheitsüberwachung und gemeinsamer Entscheidungsfindung in die Praxis

<p>33.</p>	<p><b>ALG Has Changed the Natural History of Pompe Disease but Unmet Clinical Needs Remain</b></p>  <p>PEDE: Pediatric Evaluation of Disability Inventory; VC: vital capacity.          1. Chen YH, et al. J Pediatr. 2015;155:985-991. 2. Semplicini C, et al. J Inher Metab Dis. 2020;43:1219-1231. Figures reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Wir sind uns alle darüber im Klaren, dass die ERT keine endgültige Behandlung ist, aber sie versucht, den natürlichen Verlauf der Krankheit zu verbessern, wenn Sie so wollen, die Kurve deutlich nach links zu verschieben. Doch schon bald wurde deutlich, dass es einen ungedeckten Bedarf gab. So kam es zum Beispiel bei einigen der frühkindlichen Patienten weiterhin zu motorischen Verschlechterungen. In Studien, in denen Daten über einen Zeitraum von 10 Jahren sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen mit LOPD untersucht wurden, wurde nach anfänglichen Verbesserungen bei der Stabilisierung der FVC und bei Gehtests leider eine fortschreitende Verschlechterung festgestellt, und dies spiegelt natürlich unsere eigene klinische Praxis und unsere Gedanken über den Patienten wider.</p>
<p>34.</p>	<p><b>Continued Disease Progression Under ERT Remains a Significant Unmet Medical Need in Pompe Disease<sup>1,2</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The benefits of first-generation ERT plateau or start to decline after 3-5 years<sup>3-6</sup></li> <li>• Up to one-third of individuals continue to decline in motor performance and lung function<sup>1,7</sup></li> <li>• Skeletal muscle fat fraction continues to increase in ERT-treated patients, indicating that treatment does not mitigate muscle degeneration<sup>8</sup></li> <li>• The stage of the patient's disease needs to be considered and might be another limitation</li> </ul>  <p>MRC: Medical Research Council          1. Schoser B, et al. BMC Neurol. 2017;17:202. 2. Galschinski K, et al. J Neurol. 2021;298:2482-2492. 3. Fogarty C, et al. J Inher Metab Dis. 2012;35:837-845. 4. Semplicini C, et al. J Pediatr. 2015;155:985-991. 5. Korman E, et al. Neurology. 2017;88:2050-2055. 6. Schoser B, et al. J Neurol. 2017;264:824-830. 7. van der Meulen AJ, et al. J Inher Metab Dis. 2016;41:1209-1214. 8. Padua Pratta C, et al. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2020;11:1932-1946.          Figures reproduced for educational purposes only from Galschinski K, et al. J Neurol. 2021;298:2482-2492. Creative Commons License.</p>	<p>Wir sehen also durchaus Vorteile für 1, 2 und sogar 3 Jahre. Aber danach scheint es bei vielen eine Verschlechterung zu geben. Es ist auch erwähnenswert, dass bis zu ein Drittel der Patienten überhaupt keine erste Reaktion zeigen. Auch hier besteht also ein entscheidender ungedeckter Bedarf. Wir haben viel über die Komplexität der Muskelhistologie bei Morbus Pompe und die Rolle von Fettveränderungen gehört, aber natürlich auch über die Fibrose, die ein fortschreitendes, degeneratives und wohl irreversibles Szenario ist. Wir brauchen also auf jeden Fall Behandlungen, die den Muskel besser durchdringen, als wir es bei den bisherigen Behandlungen gesehen haben, und das wurde sehr anschaulich gezeigt. Benedikt Schoser war maßgeblich an dieser STIG-Studie beteiligt, in der spanische, taiwanische, italienische und deutsche Patienten über 10 oder mehr Jahre hinweg beobachtet wurden. Und natürlich fallen die Zahlen zum Ende hin ein wenig ab. Aber wenn man sich die motorische Funktionalität, die FVC, ansieht, kann man eine fortschreitende Veränderung in den letzten Jahren erkennen. Und es ist natürlich erwähnenswert, dass viele unserer Patienten bereits seit 10 oder mehr Jahren mit dem bestehenden Enzym behandelt werden.</p>

## Optimierung der Behandlungsergebnisse bei Late-onset-Morbus-Pompe:

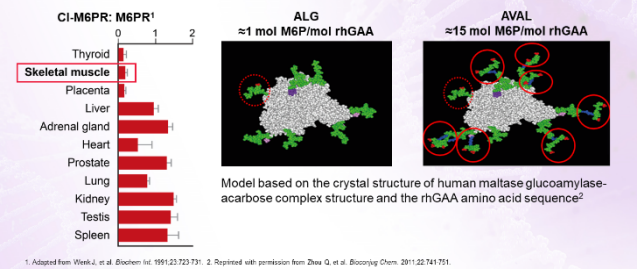
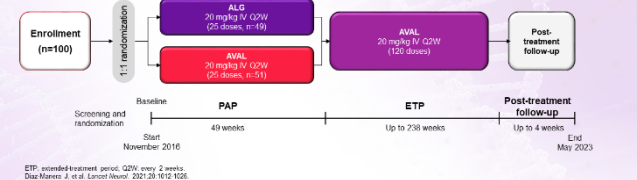
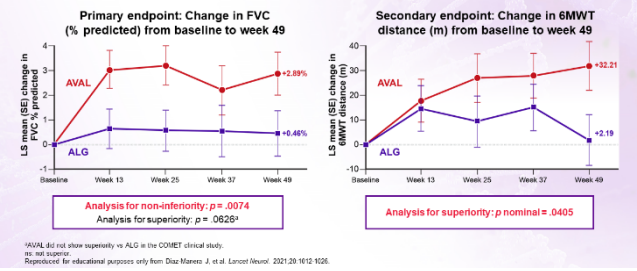
Integration von neuen Therapien, Ganz-Personen-Markern zur Krankheitsüberwachung und gemeinsamer Entscheidungsfindung in die Praxis

35.	 <p><b>Summary of ERT-Limiting Factors</b></p> <table border="1"><tr><td>ERT relies on delivery of recombinant GAA protein from the bloodstream to its intracellular site of action<sup>1</sup></td><td>ERT requires high-volume, time-consuming infusions at least every other week<sup>2</sup></td></tr><tr><td colspan="2"><b>&lt;1% of circulating GAA from first-generation ERT reaches skeletal and cardiac muscle cells<sup>3</sup></b></td></tr><tr><td>Biodistribution to muscles is inefficient<sup>4</sup></td><td>Immune responses to rhGAA can reduce activity of ERT<sup>1,4</sup></td></tr></table> <p><small>1. Du PL, et al. Ann Neurol. 2010;7:231. 2. Schoser B, et al. BMC Neurol. 2011;17:202. 3. Schoser B, et al. Ann Neurol. 2016;7:202. 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 <sup>1</sup>	ERT requires high-volume, time-consuming infusions at least every other week <sup>2</sup>	<b>&lt;1% of circulating GAA from first-generation ERT reaches skeletal and cardiac muscle cells<sup>3</sup></b>		Biodistribution to muscles is inefficient <sup>4</sup>	Immune responses to rhGAA can reduce activity of ERT <sup>1,4</sup>	<p>Was könnte also den Nutzen der ERT der ersten Generation einschränken, die offensichtlich einen Wendepunkt in der Stoffwechselmedizin darstellte? Nun, es erfordert natürlich eine Enzymbehandlung mit einem rekombinanten Protein und den Versuch, es aus dem Blutkreislauf in die Zelle zu bringen, und zwar nicht nur in die Zelle, sondern auch in das Lysosom. Das ist also eine Herausforderung. Wie Sie wissen, muss man bei Morbus Pompe eine sehr große Menge an Enzymen verabreichen, mehr als das Zehnfache der Menge, die man zum Beispiel bei Morbus Fabry verabreichen würde. Und es handelt sich um eine zweiwöchentliche Infusion und damit um eine für die Patienten recht belastende Behandlung, die jedoch eindeutig einen gewissen Nutzen hat. Die Bioverteilung in den Muskeln ist sehr ineffizient, was zum Teil natürlich auf die lückenhafte Beteiligung der Muskelfasern zurückzuführen ist. Wir alle haben schon Patienten gesehen, die sowohl normale Biopsien als auch später sehr fibrotische Biopsien und komplexe Veränderungen in einem einzigen Muskelbauch hatten. Entscheidend ist aber natürlich, dass dieses rekombinante Protein als fremd angesehen wird, insbesondere bei Säuglingen, die von Natur aus einen sehr niedrigen Enzymspiegel haben. Der Immunangriff auf das Enzym kann also durchaus eine Verschlechterung der Leistung bewirken. Wenn man also all diese Dinge zusammennimmt, ist das ziemlich ernüchternd. Es ist zu beachten, dass weniger als 1 % des Enzyms tatsächlich in die Muskelzellen und dann in die Lysosomen gelangt.</p>
ERT relies on delivery of recombinant GAA protein from the bloodstream to its intracellular site of action <sup>1</sup>	ERT requires high-volume, time-consuming infusions at least every other week <sup>2</sup>							
<b>&lt;1% of circulating GAA from first-generation ERT reaches skeletal and cardiac muscle cells<sup>3</sup></b>								
Biodistribution to muscles is inefficient <sup>4</sup>	Immune responses to rhGAA can reduce activity of ERT <sup>1,4</sup>							
36.	 <p><b>Polling Question</b></p> <p>In your opinion, what percentage of your patients with LOPD are achieving suboptimal outcomes on first-generation ERT?</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. None</li><li>2. 1-50%</li><li>3. More than 50%</li></ol>	<p>Ich möchte Ihnen also eine Frage stellen: Wenn Sie an Ihre Patienten mit LOPD denken, haben Sie dann das Gefühl, dass sie gut auf die aktuelle Generation von ERTs ansprechen, oder glauben Sie, dass sich ihr Zustand langsam verschlechtert? Diejenigen, die das Gefühl haben, dass ihre Patienten tatsächlich sehr stabil sind, mögen bitte die Hand heben. Ja, keine einzige Hand, um genau zu sein. Zweitens: Wie viele Hände haben wir für diejenigen, die das Gefühl haben, dass sich der Zustand ihrer Patienten verschlechtert, die vielleicht nur noch 50 % der ursprünglichen Reaktion zeigen? Ja, wir haben hier vielleicht</p>						



## Optimierung der Behandlungsergebnisse bei Late-onset-Morbus-Pompe:

Integration von neuen Therapien, Ganz-Personen-Markern zur Krankheitsüberwachung und gemeinsamer Entscheidungsfindung in die Praxis

		<p>5 oder 6 Hände. Das unterstreicht, dass die Behandlung der ersten Generation für viele Patienten immer noch nützlich sein kann. Aber was ist mit denjenigen, die der Meinung sind, dass sich die Patienten im Vergleich zu ihrer anfänglichen Verbesserung durch die Behandlung der ersten Generation um mehr als 50 % verschlechtert haben? Ja, und es werden eindeutig viel mehr Hände dafür gehoben, was ein starkes Argument für Behandlungen der zweiten Generation ist.</p>
<p>37.</p>	<p><b>Avalglucosidase Alfa (AVAL): Mechanism to Improve Muscle Targeting Through Greater Affinity for M6PRs</b></p>  <p>1. Adapted from Wenk J, et al. <i>Biochem Int</i>. 1991;23:723-731. 2. Reprinted with permission from Zhou Q, et al. <i>Bioorganic Chem</i>. 2011;22:741-751</p>	<p>Ein Ansatz für den Mannose-6-phosphat-Rezeptor besteht also darin, die Anzahl der Bindungsstellen für dieses wichtige Molekül deutlich zu erhöhen. Und das ist besonders wichtig, wenn man bedenkt, dass die Menge an Mannose-6-phosphat-Rezeptoren in der Skelettmuskulatur im Vergleich zu anderen Geweben – zum Beispiel der Leber und der Niere – eigentlich gering ist. Und das war Avalglucosidase alfa oder AVAL. Und es zeigt Ihnen, dass die Zahl der Bindungsstellen in diesem neuen Enzym deutlich zugenommen hat.</p>
<p>38.</p>	<p><b>COMET Trial Design: AVAL vs ALG</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Phase 3 multicenter, multinational, randomized, double-blind trial</li> <li>Patients: Treatment-naive LOPD, aged <math>\geq 3</math> years, study participation up to 5.5 years</li> </ul>  <p>ETP: extended treatment period, Q2W every 2 weeks. Diaz Marens J, et al. <i>Lancet Neurol</i>. 2021;20:1612-1626.</p>	<p>Dies wurde in der COMET-Studie, einer Phase-3-Studie, die eine randomisierte, doppelblinde Studie war, formell getestet. Bemerkenswert ist, dass alle Patienten zu Beginn der Studie nicht behandelt wurden und nach dem Zufallsprinzip dem ersten Enzym desselben Herstellers zugeordnet wurden. Und dann das neue Enzym in einem Verhältnis von 1:1, mit einer Nachbeobachtungszeit von knapp einem Jahr, wobei dann natürlich allen Patienten das neue Enzym in einem verlängerten Behandlungszeitraum von bis zu 283 Wochen angeboten wird.</p>
<p>39.</p>	<p><b>COMET: Patients on AVAL Showed Clinically Important Differences in % Predicted FVC (ns) and 6MWT vs ALG</b></p>  <p>*AVAL did not show superiority vs ALG in the COMET clinical study. ns = not superior. Reprinted for educational purposes only from Diaz Marens J, et al. <i>Lancet Neurol</i>. 2021;20:1612-1626.</p>	<p>Natürlich sind die Messgrößen in klinischen Studien immer kompliziert, und Morbus Pompe ist zweifelsohne eine heterogene Störung. Bei der Frage, ob das neue Enzym tatsächlich überlegen war oder nicht, war es der bestehenden Behandlung sicherlich nicht unterlegen, aber es verfehlte knapp die Überlegenheit, wenn man das primäre Ergebnis betrachtete, das in dieser speziellen Studie die FVC war. Erfreulicherweise zeigte sich jedoch bei der 6-Minuten-Gehzeit ein klarer statistischer Vorteil des neuen Enzyms im Hinblick auf den Erhalt und die Verbesserung der motorischen Funktion, wie anhand des 6MWT beurteilt wurde.</p>

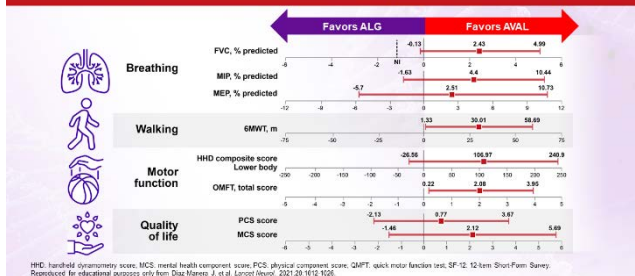
## Optimierung der Behandlungsergebnisse bei Late-onset-Morbus-Pompe:

Integration von neuen Therapien, Ganz-Personen-Markern zur Krankheitsüberwachung und gemeinsamer Entscheidungsfindung in die Praxis

ANMERKUNGEN: Bei der Veränderung des prozentual vorhergesagten FVC in aufrechter Position gegenüber dem Ausgangswert wurde eine klinisch bedeutsame Verbesserung durch AVAL festgestellt. Das primäre statistische Ziel der Nichtunterlegenheit wurde mit einer Marge von 1,1 mit einem  $p$ -Wert von 0,007 und einem unteren CI nahe Null erreicht. Nachfolgende statistische Überlegenheitstests ergaben einen  $p$ -Wert von 0,06. Dies ist ein bekanntes Problem bei seltenen Krankheiten und kleinen Stichprobengrößen und nicht darauf zurückzuführen, dass es keinen Behandlungsunterschied gibt. Der wichtigste sekundäre Endpunkt, die Veränderung der beim 6MWT zurückgelegten Strecke gegenüber dem Ausgangswert, zeigte ebenfalls eine beträchtliche Verbesserung durch AVAL, und obwohl die vordefinierte Testhierarchie nicht eingehalten wurde, erreichte der Unterschied im Behandlungseffekt zwischen AVAL und Avalglucosidase alfa einen nominalen  $p$ -Wert von 0,04.

40.

### COMET: AVAL Showed Numerical Improvements vs ALG in Predefined Secondary Endpoints

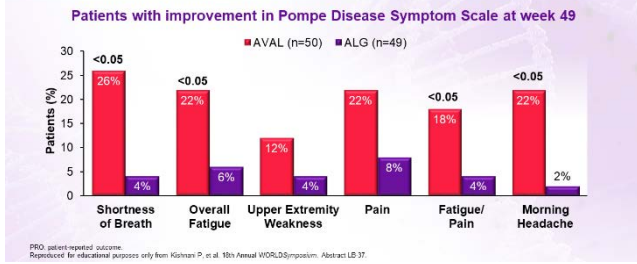
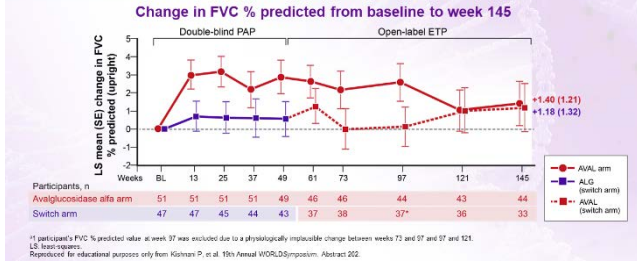


Aber wenn wir versuchen, Patienten mit Morbus Pompe zu untersuchen, und sie uns die ganze Zeit sagen, dass sich die Qualität ihres Gangs verändert hat oder sie weniger müde sind, muss man natürlich auch andere Messgrößen betrachten, welche die Ergebnisse der primären und sekundären Endpunkte untermauern, verbessern und uns Vertrauen in sie geben. Im Hinblick auf die Atmung ist es natürlich entscheidend und beruhigend, dass sich MIP und MEP mit dem Enzym der zweiten Generation verbessert haben, dass sich die motorischen Funktionen verbessert haben – nicht nur bei den 6MWTs, sondern auch bei der Handdynamometrie und den Aufsteh- und Geh-Tests (Timed Up and Go-Tests). Entscheidend und am wichtigsten ist, dass die Patienten anhand des SF-36 und spezifischerer Pompe-Messwerte deutlich spürten, dass sich ihre Lebensqualität verbesserte.

ANMERKUNGEN: Die Konsistenz der günstigeren und klinisch bedeutsamen Wirkung wurde auch bei allen anderen sekundären Endpunkten wie Atemfunktion, Ausdauer, motorischer Funktion und gesundheitsbezogener Lebensqualität beobachtet. Der Behandlungseffekt mit AVAL

## Optimierung der Behandlungsergebnisse bei Late-onset-Morbus-Pompe:

Integration von neuen Therapien, Ganz-Personen-Markern zur Krankheitsüberwachung und gemeinsamer Entscheidungsfindung in die Praxis

		<p>war der mit Avalglucosidase alfa beobachteten Verbesserung zahlenmäßig überlegen. Wie in den Hintergrundfolien gezeigt wird, sprachen auch alle tertiären und explorativen Ergebnismessungen der motorischen Stärke und Funktion sowie der Lebensqualität durchweg für eine Behandlung mit AVAL. Die Gesamtheit der Daten zeigt eindeutig einen konsistenten positiven Trend über mehrere Endpunkte hinweg.</p>																																															
41.	<p><b>COMET: Improvements in PROs (During PAP)</b></p>  <p>PRO, patient-reported outcome. Reproduced for educational purposes only from Kishani P, et al. 18th Annual WORLDSymposium. Abstract LB 37.</p>	<p>Und dies sind vielleicht die auffälligsten Daten von allen. Dies ist also die validierte Pompe Disease Symptom Scale. Und Sie können dort in Rot die auffallende Verbesserung bei den Patienten sehen die mit dem Enzym der zweiten Generation behandelt wurden, im Vergleich zur ersten Generation, wobei viele dieser Patienten tatsächlich einen sehr starken statistischen Unterschied erreichen, was die Notwendigkeit unterstreicht, bei den Messgrößen, die wir zur Bewertung des Ansprechens unserer Patienten verwenden, dynamisch zu sein, und in der Zukunft natürlich auch, ob wir den Wechsel von Patienten gestatten.</p>																																															
42.	<p><b>COMET: Safety of AVAL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Safety after 49 weeks             <ul style="list-style-type: none"> <li>Similar IgG antidrug antibody responses in both groups</li> <li>ALG: More patients with high antidrug IgG titers and neutralizing antibodies</li> </ul> </li> <li>Approved as monotherapy for LOPD for patients aged &gt;1 year             <ul style="list-style-type: none"> <li>40 mg/kg Q2W in patients &lt;30 kg</li> <li>20 mg/kg Q2W in patients ≥30 kg</li> </ul> </li> </ul> <table border="1" data-bbox="539 1211 831 1328"> <thead> <tr> <th>AEs</th> <th>AVAL (n=51)</th> <th>ALG (n=49)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Treatment</td> <td>45%</td> <td>49%</td> </tr> <tr> <td>Infusion</td> <td>25%</td> <td>33%</td> </tr> <tr> <td>Serious</td> <td>16%</td> <td>25%</td> </tr> </tbody> </table> <p>AE, adverse event; Ig, immunoglobulin. Diaz-Mendez J, et al. Lancet Neurol. 2021;20:1012-1026.</p>	AEs	AVAL (n=51)	ALG (n=49)	Treatment	45%	49%	Infusion	25%	33%	Serious	16%	25%	<p>Daher stellt sich natürlich die Frage, ob diese neue Behandlung sicher ist. Die Zahl der infusionsbedingten Reaktionen war in etwa gleich, aber bei den schwerwiegenden Reaktionen gab es einen leichten Rückgang bei AVAL, was ermutigend ist. Dies führte natürlich dazu, dass die Behandlung von LOPD für Patienten ab einem Jahr und einem Gewicht von mehr als 40 kg zugelassen wurde.</p>																																			
AEs	AVAL (n=51)	ALG (n=49)																																															
Treatment	45%	49%																																															
Infusion	25%	33%																																															
Serious	16%	25%																																															
43.	<p><b>COMET Extension: AVAL Showed Maintained Benefits and Improvements in Switched Patients (FVC)</b></p>  <table border="1" data-bbox="256 1749 895 1832"> <thead> <tr> <th>Weeks</th> <th>BL</th> <th>13</th> <th>25</th> <th>37</th> <th>49</th> <th>61</th> <th>73</th> <th>97</th> <th>121</th> <th>145</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Participants, n</td> <td></td> <td>51</td> <td>51</td> <td>51</td> <td>51</td> <td>49</td> <td>46</td> <td>46</td> <td>44</td> <td>43</td> <td>44</td> </tr> <tr> <td>Avalglucosidase alfa arm</td> <td></td> <td>47</td> <td>47</td> <td>45</td> <td>44</td> <td>43</td> <td>37</td> <td>38</td> <td>37*</td> <td>36</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>Switch arm</td> <td></td> <td>47</td> <td>47</td> <td>45</td> <td>44</td> <td>43</td> <td>37</td> <td>38</td> <td>37*</td> <td>36</td> <td>33</td> </tr> </tbody> </table> <p>*1 participant's FVC % predicted value at week 37 was excluded due to a physiologically implausible change between weeks 73 and 97 and 97 and 121. LS, least squares. Reproduced for educational purposes only from Kishani P, et al. 18th Annual WORLDSymposium. Abstract 302.</p>	Weeks	BL	13	25	37	49	61	73	97	121	145	Participants, n		51	51	51	51	49	46	46	44	43	44	Avalglucosidase alfa arm		47	47	45	44	43	37	38	37*	36	33	Switch arm		47	47	45	44	43	37	38	37*	36	33	<p>Wird der Nutzen aufrechterhalten? Dies war natürlich eine wichtige Frage, die sich aus der LOTS-Studie und den anderen Erweiterungsstudien ergab. Wenn man die Patientengruppe der roten Kurve betrachtet, die kontinuierlich AVAL erhielt, und die Gruppe der violetten Kurve, die ursprünglich mit dem Enzym der ersten Generation behandelt wurde, aber später in der Erweiterungsphase zu AVAL wechselte, lässt sich erkennen, dass AVAL sowohl für die von Beginn an behandelten Patienten einen dauerhaften Vorteil bietet als auch für diejenigen, die vom ersten Enzym umgestiegen sind, einen zusätzlichen Nutzen bringt.</p>
Weeks	BL	13	25	37	49	61	73	97	121	145																																							
Participants, n		51	51	51	51	49	46	46	44	43	44																																						
Avalglucosidase alfa arm		47	47	45	44	43	37	38	37*	36	33																																						
Switch arm		47	47	45	44	43	37	38	37*	36	33																																						



## Optimierung der Behandlungsergebnisse bei Late-onset-Morbus-Pompe:

Integration von neuen Therapien, Ganz-Personen-Markern zur Krankheitsüberwachung und gemeinsamer Entscheidungsfindung in die Praxis

<p>44.</p>	<h3>COMET Extension: AVAL Showed Maintained Benefits and Improvements in Switched Patients (6MWT)</h3> <p>Change in 6MWT predicted from baseline to week 145</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Weeks</th> <th>BL</th> <th>13</th> <th>25</th> <th>37</th> <th>49</th> <th>61</th> <th>73</th> <th>97</th> <th>121</th> <th>145</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Participants, n</td> <td></td> <td>51</td> <td>51</td> <td>49</td> <td>50</td> <td>48</td> <td>47</td> <td>47</td> <td>44</td> <td>44</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>Avalglucosidase alfa arm</td> <td></td> <td>51</td> <td>47</td> <td>45</td> <td>45</td> <td>43</td> <td>43</td> <td>41</td> <td>41</td> <td>32</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>Switch arm</td> <td></td> <td>47</td> <td>47</td> <td>45</td> <td>45</td> <td>43</td> <td>43</td> <td>41</td> <td>41</td> <td>32</td> <td>35</td> </tr> </tbody> </table> <p>Reproduced for educational purposes only from Kishvani P, et al. 19th Annual WORLDSymposium, Abstract 202.</p>	Weeks	BL	13	25	37	49	61	73	97	121	145	Participants, n		51	51	49	50	48	47	47	44	44	45	Avalglucosidase alfa arm		51	47	45	45	43	43	41	41	32	35	Switch arm		47	47	45	45	43	43	41	41	32	35	<p>Dies zeigt sich auch beim 6MWT: eine deutlich anhaltende Reaktion auf AVAL, aber beruhigenderweise auch bei den Patienten, die ursprünglich mit dem Enzym der ersten Generation behandelt wurden (blau dargestellt) und bei denen es nach einem Jahr fast so aussah, als würde sich die Situation verschlechtern, und bei denen dann eine Stabilisierung eintrat, als sie zum neuen Produkt wechselten.</p>
Weeks	BL	13	25	37	49	61	73	97	121	145																																							
Participants, n		51	51	49	50	48	47	47	44	44	45																																						
Avalglucosidase alfa arm		51	47	45	45	43	43	41	41	32	35																																						
Switch arm		47	47	45	45	43	43	41	41	32	35																																						
<p>45.</p>	<h3>Limitations of Current ERT</h3> <p>Figures reproduced for educational purposes only from Du-Hi, et al. Ann Transl Med. 2019;7:291.</p>	<p>Um noch einmal auf das Problem des Zugangs der ERT zu den relevanten Geweben zurückzukommen. Dabei spielen natürlich mehrere Faktoren eine Rolle. Fibrose, lückenhafte Muskelbeteiligung, die Tatsache, dass man eine Behandlung intravenös verabreicht, weit entfernt von den Lysosomen tief in den Skelettmuskelzellen, die lückenhafte Verteilung von Mannose-6-phosphat-Rezeptoren können relevant sein. Und natürlich kann man sehen, dass das Blut vom pH-Wert her eigentlich eine relativ feindliche Umgebung für das Enzym ist.</p>																																															
<p>46.</p>	<h3>CIPA + Miglustat: A Novel 2-Component Therapy to Address Current Challenges in ERT Delivery for Pompe Disease</h3> <p>bioRxiv preprint doi: <a href="https://doi.org/10.1101/2019.07.29.1">https://doi.org/10.1101/2019.07.29.1</a>; this version posted July 29, 2019. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted bioRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under aCC-BY-NC-ND 4.0 International license.</p>	<p>Ein weiterer Ansatz mit einer anderen ERT der zweiten Generation ist die Verwendung einer neuartigen Zwei-Komponenten-Behandlung, bei der das Enzym wiederum ein verbessertes Mannose-6-phosphat-Rezeptorsystem hat und die abnormale Phosphorylierung reduziert wird, aber auch ein Enzymstabilisator verwendet wird, der oral verabreicht wird, in der Hoffnung, das Enzym im Blutkreislauf zu stabilisieren und so die Menge zu erhöhen, die das Zielgewebe des Muskels erreichen könnte, und vielleicht auch mit einigen zusätzlichen Effekten innerhalb der Zelle, die als Begleiter zum Lysosom gelangen.</p>																																															
<p>47.</p>	<h3>PROPEL Trial: Study Design</h3> <p>Key enrollment criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aged <math>\geq 18</math> years, weight <math>\geq 40</math> kg at screening with confirmed diagnosis of LOPD</li> <li>6MWD <math>\geq 75</math> m and <math>\leq 90\%</math> of the predicted value for healthy adults at screening</li> <li>Sitting FVC <math>\geq 30\%</math> of the predicted value for healthy adults at screening</li> </ul> <p>ERT-experienced, defined as currently receiving standard-of-care ERT (ALG) for <math>\geq 24</math> months</p> <p>ERT-naive, defined as never having received ERT</p> <p>BMVD: Enzyme walk disease. Scherer B, et al. Lancet Neurol. 2021;20:1027-1037.</p>	<p>Dies wurde dann natürlich in der seinerzeit größten Studie über Morbus Pompe, der PROPEL-Studie, untersucht. Die Studie umfasste 123 Patienten. Es handelte sich um Patienten, die gegenüber allen Behandlungen naiv waren, eigentlich nur um einige wenige Patienten. Die Mehrheit der Patienten hatte bereits seit vielen Jahren die Standardbehandlung erhalten – die meisten sogar seit über 7 Jahren. Sie wurden randomisiert, um entweder die derzeitige Behandlung beizubehalten oder auf die neue Behandlung, CIPA (oder Cipaglucoaldase alfa)/Miglustat, als Kombinationstherapie</p>																																															

# Optimierung der Behandlungsergebnisse bei Late-onset-Morbus-Pompe:

Integration von neuen Therapien, Ganz-Personen-Markern zur Krankheitsüberwachung und gemeinsamer Entscheidungsfindung in die Praxis

		<p>umzusteigen, mit anschließender offener Verlängerung nach dem primären Analysezeitraum.</p>															
48.	<p><b>PROPEL: CIPA + Miglustat vs First-Generation ERT Phase 3 RCT Improvements in Exercise Tolerance (ns)</b></p> <table border="1"> <caption>Primary endpoint</caption> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>CIPA/ miglustat (n=85)</th> <th>ALG/ placebo (n=37)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline, mean (SD), m</td> <td>357.9 (111.8)</td> <td>351.0 (121.3)</td> </tr> <tr> <td>CFBL at week 52 mean (SE), m</td> <td>+20.8 (4.6)</td> <td>+7.2 (6.6)</td> </tr> <tr> <td>Difference in CFBL at week 52 mean (SE), m</td> <td>+13.6 (8.3)</td> <td>+13.6 (8.3)</td> </tr> <tr> <td>P value</td> <td>.071</td> <td>.071</td> </tr> </tbody> </table> <p>Prespecified analysis: Overall population (ERT-experienced and ERT-naïve)</p>	Treatment	CIPA/ miglustat (n=85)	ALG/ placebo (n=37)	Baseline, mean (SD), m	357.9 (111.8)	351.0 (121.3)	CFBL at week 52 mean (SE), m	+20.8 (4.6)	+7.2 (6.6)	Difference in CFBL at week 52 mean (SE), m	+13.6 (8.3)	+13.6 (8.3)	P value	.071	.071	<p>Wenn man sich die Daten ansieht, und hier geht es um die gesamte Behandlungspopulation, sowohl um die, die umgestellt wurden, als auch um die, die anfangs therapienaiv waren. Als primäre Ergebnismessung wurde der 6MWT gewählt. Sie können sehen, dass es zwar einen Trend zu einer Verbesserung bei den mit CIPA/Miglustat behandelten Personen gab, dieser aber leider keine statistische Signifikanz erreichte.</p>
Treatment	CIPA/ miglustat (n=85)	ALG/ placebo (n=37)															
Baseline, mean (SD), m	357.9 (111.8)	351.0 (121.3)															
CFBL at week 52 mean (SE), m	+20.8 (4.6)	+7.2 (6.6)															
Difference in CFBL at week 52 mean (SE), m	+13.6 (8.3)	+13.6 (8.3)															
P value	.071	.071															
49.	<p><b>PROPEL: CIPA + Miglustat vs First-Generation ERT Phase 3 RCT Improvements in Lung Function</b></p> <table border="1"> <caption>Key secondary endpoint</caption> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>CIPA/ miglustat (n=85)</th> <th>ALG/ placebo (n=37)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline, mean (SD), % predicted</td> <td>70.7 (19.6)</td> <td>69.7 (21.5)</td> </tr> <tr> <td>CFBL at week 52 mean (SE), % predicted</td> <td>-0.9 (0.7)</td> <td>-4.0 (0.8)</td> </tr> <tr> <td>Difference in CFBL at week 52 mean (SE), % predicted</td> <td>+3.0 (1.2)</td> <td>+3.0 (1.2)</td> </tr> <tr> <td>P value (nominal)</td> <td>.023</td> <td>.023</td> </tr> </tbody> </table> <p>Prespecified analysis: Overall population (ERT-experienced and ERT-naïve)</p>	Treatment	CIPA/ miglustat (n=85)	ALG/ placebo (n=37)	Baseline, mean (SD), % predicted	70.7 (19.6)	69.7 (21.5)	CFBL at week 52 mean (SE), % predicted	-0.9 (0.7)	-4.0 (0.8)	Difference in CFBL at week 52 mean (SE), % predicted	+3.0 (1.2)	+3.0 (1.2)	P value (nominal)	.023	.023	<p>Betrachtet man dagegen den sekundären Endpunkt, d. h. die Auswirkungen auf die Atemfunktion, so zeigt sich in der blauen Linie hier eine Erhaltung der FVC bei denjenigen, die das Enzym der zweiten Generation erhalten, gegenüber der erwarteten Verschlechterung bei denjenigen, die das Enzym der ersten Generation erhalten. Und dieser Endpunkt hat statistische Signifikanz erreicht.</p>
Treatment	CIPA/ miglustat (n=85)	ALG/ placebo (n=37)															
Baseline, mean (SD), % predicted	70.7 (19.6)	69.7 (21.5)															
CFBL at week 52 mean (SE), % predicted	-0.9 (0.7)	-4.0 (0.8)															
Difference in CFBL at week 52 mean (SE), % predicted	+3.0 (1.2)	+3.0 (1.2)															
P value (nominal)	.023	.023															
50.	<p><b>PROPEL: CIPA + Miglustat vs First-Generation ERT Phase 3 RCT Improvements in Lung Function—SWITCH Patients</b></p> <table border="1"> <caption>Key secondary endpoint</caption> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>CIPA/ miglustat (n=85)</th> <th>ALG/ placebo (n=37)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baseline, mean (SD), % predicted</td> <td>67.9 (19.1)</td> <td>67.5 (21.0)</td> </tr> <tr> <td>CFBL at week 52 mean (SE), % predicted</td> <td>+0.1 (0.7)</td> <td>-4.0 (0.9)</td> </tr> <tr> <td>Difference in CFBL at week 52 mean (SE), % predicted</td> <td>+4.1 (1.2)</td> <td>+4.1 (1.2)</td> </tr> <tr> <td>P value (nominal)</td> <td>.006</td> <td>.006</td> </tr> </tbody> </table> <p>Prespecified analysis: ERT-experienced</p>	Treatment	CIPA/ miglustat (n=85)	ALG/ placebo (n=37)	Baseline, mean (SD), % predicted	67.9 (19.1)	67.5 (21.0)	CFBL at week 52 mean (SE), % predicted	+0.1 (0.7)	-4.0 (0.9)	Difference in CFBL at week 52 mean (SE), % predicted	+4.1 (1.2)	+4.1 (1.2)	P value (nominal)	.006	.006	<p>Der Schwerpunkt liegt auf der Mehrheit der Patienten, die von einem Enzym auf das andere umgestellt wurden. Sie waren erfahrene ERT-Patienten, und Sie können sehen, dass der FVC-Unterschied zwischen denjenigen, die umgestellt wurden, und denjenigen, die die ältere Behandlung beibehalten haben, noch auffälliger ist und ein höheres Signifikanzniveau aufweist.</p>
Treatment	CIPA/ miglustat (n=85)	ALG/ placebo (n=37)															
Baseline, mean (SD), % predicted	67.9 (19.1)	67.5 (21.0)															
CFBL at week 52 mean (SE), % predicted	+0.1 (0.7)	-4.0 (0.9)															
Difference in CFBL at week 52 mean (SE), % predicted	+4.1 (1.2)	+4.1 (1.2)															
P value (nominal)	.006	.006															
51.	<p><b>PROPEL: Safety of CIPA + Miglustat</b></p> <table border="1"> <caption>Safety after 52 weeks</caption> <thead> <tr> <th>AEs</th> <th>CIPA + Miglustat (n=85)</th> <th>ALG (n=38)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Treatment</td> <td>95%</td> <td>97%</td> </tr> <tr> <td>Infusion</td> <td>25%</td> <td>26%</td> </tr> <tr> <td>Serious</td> <td>9%</td> <td>3%</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>2 patients withdrew from CIPA + miglustat arm due to infusion-associated reactions, one of which was a serious AE</li> <li>Overall, safety profile of CIPA + miglustat is similar to ALG</li> </ul>	AEs	CIPA + Miglustat (n=85)	ALG (n=38)	Treatment	95%	97%	Infusion	25%	26%	Serious	9%	3%	<p>Und wie steht es um die Sicherheit? Nun, infusionsbedingte Reaktionen waren mit etwa 25 % sicherlich im Rahmen der Norm und sehr ähnlich wie beim ersten Enzym. Es gab tatsächlich ein paar ernsthafte Nebenwirkungen. Und das spricht natürlich dafür, dass, obwohl viele Länder über ein umfangreiches und sehr gut etabliertes Programm für die häusliche Pflege verfügen, diese Patienten in den ersten Monaten im Krankenhaus untersucht werden müssen, nur für den Fall, dass es zu diesen schweren Reaktionen kommt.</p>			
AEs	CIPA + Miglustat (n=85)	ALG (n=38)															
Treatment	95%	97%															
Infusion	25%	26%															
Serious	9%	3%															

## Optimierung der Behandlungsergebnisse bei Late-onset-Morbus-Pompe:

Integration von neuen Therapien, Ganz-Personen-Markern zur Krankheitsüberwachung und gemeinsamer Entscheidungsfindung in die Praxis

<p>52.</p>	<p><b>PROPEL EXTENSION</b> <b>ERT-Experienced Population: FVC Outcomes</b></p> <p>Mean (SE) change from ATEZ000-Q3 baseline in % predicted sitting FVC</p> <p>Participants, n</p> <table border="1"> <tr> <td>CIPAmiglustat-CIPAmiglustat</td> <td>82</td> <td>61</td> <td>53</td> <td>54</td> <td>55</td> <td>50</td> <td>51</td> <td>53</td> </tr> <tr> <td>CIPAmiglustat</td> <td>29</td> <td>29</td> <td>26</td> <td>27</td> <td>26</td> <td>25</td> <td>26</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>ALGplacebo</td> <td>29</td> <td>29</td> <td>26</td> <td>27</td> <td>26</td> <td>25</td> <td>26</td> <td>24</td> </tr> </table> <p>Mean (SD) baseline FVC (% predicted): CIPAmiglustat-CIPAmiglustat = 87.7 (29.48), ALGplacebo-CIPAmiglustat = 87.2 (21.29) Mean (SD) week 104 FVC (% predicted): CIPAmiglustat-CIPAmiglustat = 86.2 (28.00), ALGplacebo-CIPAmiglustat = 81.9 (18.20)</p> <p>Reproduced for educational purposes only from Schoser B, et al. 19th Annual WORLDSymposium. Abstract LB-53</p>	CIPAmiglustat-CIPAmiglustat	82	61	53	54	55	50	51	53	CIPAmiglustat	29	29	26	27	26	25	26	24	ALGplacebo	29	29	26	27	26	25	26	24	<p>Wenn man sich darauf konzentriert, ob diese Reaktion aufrechterhalten wird, und zwar bei Patienten mit ERT-Erfahrung und nicht bei der Gesamtpopulation, kann man sehen, dass bei denjenigen, die anfänglich mit AVAL behandelt wurden (blau), sowie bei denjenigen, die die Standardbehandlung erhielten (violett), eine anhaltende Reaktion in Bezug auf die Vitalkapazität zu verzeichnen war. Das ist sehr ermutigend.</p>
CIPAmiglustat-CIPAmiglustat	82	61	53	54	55	50	51	53																					
CIPAmiglustat	29	29	26	27	26	25	26	24																					
ALGplacebo	29	29	26	27	26	25	26	24																					
<p>53.</p>	<p><b>PROPEL EXTENSION</b> <b>ERT-Experienced Population: 6MWD Outcomes</b></p> <p>Mean (SE) change from ATEZ000-Q3 baseline in % predicted 6MWD</p> <p>Participants, n</p> <table border="1"> <tr> <td>CIPAmiglustat-CIPAmiglustat</td> <td>82</td> <td>61</td> <td>54</td> <td>58</td> <td>61</td> <td>55</td> <td>56</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>CIPAmiglustat</td> <td>29</td> <td>29</td> <td>27</td> <td>28</td> <td>29</td> <td>27</td> <td>26</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>ALGplacebo</td> <td>29</td> <td>29</td> <td>27</td> <td>28</td> <td>29</td> <td>27</td> <td>26</td> <td>26</td> </tr> </table> <p>Mean (SD) baseline 6MWD (% predicted): CIPAmiglustat-CIPAmiglustat = 58.1 (18.03), ALGplacebo-CIPAmiglustat = 54.8 (17.88) Mean (SD) week 104 6MWD (% predicted): CIPAmiglustat-CIPAmiglustat = 60.8 (18.50), ALGplacebo-CIPAmiglustat = 54.3 (21.88)</p> <p>Reproduced for educational purposes only from Schoser B, et al. 19th Annual WORLDSymposium. Abstract LB-53</p>	CIPAmiglustat-CIPAmiglustat	82	61	54	58	61	55	56	56	CIPAmiglustat	29	29	27	28	29	27	26	26	ALGplacebo	29	29	27	28	29	27	26	26	<p>Bei den Patienten, die durchgehend das neue Produkt erhalten hatten, konnte eine anhaltende Reaktion beim 6MWT festgestellt werden. Entscheidend ist, dass wir bei den Patienten, die mit der violetten Standardbehandlung behandelt wurden, eine frühzeitige Verschlechterung feststellen konnten, die sich jedoch zu erholen oder zumindest zu stabilisieren schien, als sie auf das neue Enzym CIPA umgestellt wurden.</p>
CIPAmiglustat-CIPAmiglustat	82	61	54	58	61	55	56	56																					
CIPAmiglustat	29	29	27	28	29	27	26	26																					
ALGplacebo	29	29	27	28	29	27	26	26																					
<p>54.</p>	<p><b>Conclusions and Discussions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fantastic to have 3 ERT choices!</li> <li>▪ Second-generation ERTs will be important long-term bridge to definitive (gene therapy) treatments</li> <li>▪ Other combinations, including SRT, and gene therapy may be useful</li> <li>▪ Treatment decisions will be informed by clinical trial data, real-world data, and patient preference</li> <li>▪ Clinical trial outcomes suggests multiple metrics, including PROs, will be important</li> </ul> <p>SRT: substrate reduction therapy</p>	<p>Ich denke, wenn man alle Daten dieser frühen klinischen Studien zusammennimmt, einschließlich der Erweiterungsstudien, dann ist klar, dass es fantastisch ist, drei Behandlungsmöglichkeiten für Patienten zu haben. Aber ich denke, wir sind uns alle darüber im Klaren, dass die ERTs der zweiten Generation eine sehr wichtige und, wie ich vermute, langfristige Überbrückung darstellen, bevor wir in Zukunft möglicherweise zur Gentherapie übergehen können. Da der Nutzen bei einigen Patienten relativ bescheiden ist, wäre es wahrscheinlich hilfreich, über eine Kombination von Behandlungen mit ERT, mit einer Substratreduktionstherapie und in Zukunft sogar mit einer Gentherapie nachzudenken, sobald diese leichter verfügbar ist. Und wir müssen unsere Behandlungsentscheidungen sorgfältig überdenken, sowohl auf der Grundlage dieser Studiendaten als auch auf der Grundlage von Daten aus der Praxis, die zunehmend verfügbar werden. Auch die Präferenzen der Patienten werden sehr wichtig sein. Und nicht zuletzt müssen wir bei unseren Entscheidungen über die Behandlung und die Änderung der Behandlung mehrere Messgrößen berücksichtigen, darunter vor allem die von den Patienten berichteten Ergebnisse. Vielen Dank, und ich gebe weiter an Professor Schoser.</p>																											



## Optimierung der Behandlungsergebnisse bei Late-onset-Morbus-Pompe:

Integration von neuen Therapien, Ganz-Personen-Markern zur Krankheitsüberwachung und gemeinsamer Entscheidungsfindung in die Praxis

55.	 <p><b>Delivering Comprehensive Care for LOPD in an Evolving Treatment Era</b></p> <p><b>Benedikt Schoser, MD</b> Friedrich-Baur-Institute, Department of Neurology LMU Clinics Munich, Germany</p>	<p>Also dann, guten Morgen. Was kann ich nach diesen ausgezeichneten Präsentationen noch hinzufügen? Zunächst einmal möchte ich Ihnen dafür danken, dass Sie sich bereit erklärt haben, so früh hierher zu kommen und uns zuzuhören. Und ich denke, das ist wirklich ein wichtiger Punkt. Ich möchte Ihnen auch ein Engagement zeigen, ein langfristiges Engagement eines meiner Patienten.</p>
56.	 <p><b>A Long-term Commitment: A Patient Living With Pompe Disease</b></p> <p><b>YEAR 2004</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Age 32 years: Numbness of the left face and arm lasting 3 hours, followed by bilateral frontal headache</li> <li>Occurred 3 times within 2 months</li> </ul> <p>➔ Stroke/TIA/migraine?</p> <p><small>TI, transient ischemic attack.</small></p>	<p>Es handelt sich um eine Patientin, die seit mindestens 30 Jahren mit Morbus Pompe lebt, und ich habe sie vor 22 Jahren kennengelernt. Es handelt sich also um eine langfristige Beziehung zwischen einem Patienten und einem behandelnden Arzt. Alles begann im Jahr 2004, also vor 20 Jahren, und damals war sie 32 Jahre alt und kam in die Notaufnahme mit einem Taubheitsgefühl in der linken Gesichtshälfte und im Arm, das drei Stunden anhielt. Es folgten frontale Kopfschmerzen. Innerhalb von 2 Monaten kam es zu 3 Episoden. Deshalb wurde sie ins Krankenhaus eingeliefert. Und natürlich wurde eine Differentialdiagnose gemacht. Handelt es sich um eine Schlaganfallähnliche Situation? Handelt es sich um eine Migräne oder sogar um einen Anfall?</p>
57.	 <p><b>A Long-term Commitment: A Patient Living With Pompe Disease (cont)</b></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>CT Scan</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bilateral dilatative angiopathy of the basilar artery</li> <li>Calcification of intracranial carotid arteries</li> </ul> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>Brain MRI</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>T2 shows singular white-matter lesions</li> <li>DWI was unremarkable</li> </ul> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>MR Angiography</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stenosis of left MCA</li> </ul> </div> </div> <p><small>CT, computed tomography; DWI, diffusion-weighted imaging; MCA, middle cerebral artery; MR, magnetic resonance; MRI, magnetic resonance imaging. Azeem JMI, et al. Neurology. 2005;64:368-370. Images courtesy of B Schoser, MD.</small></p>	<p>Und deshalb haben die Leute in der Notaufnahme in der Nacht als erstes eine CT-Untersuchung gemacht, und dabei haben sie bereits bemerkt, dass eine Erweiterung der Arteria basilaris vorlag und auch eine Verkalkung festgestellt. Am nächsten Morgen wurde beschlossen, ein MRT des Gehirns und eine Angiographie durchzuführen. Und dort sahen sie definitiv einige Veränderungen in der weißen Substanz, aber nur winzig kleine Läsionen. Aber natürlich handelte es sich um eine so genannte Dilatation der Arteria basilaris, was wir den Megadolichobasilaris-Phänotyp nennen. Und der Blutfluss in diesem Gefäß war sehr gering. Das war also die Situation dieser Patientin.</p>

## Optimierung der Behandlungsergebnisse bei Late-onset-Morbus-Pompe:

Integration von neuen Therapien, Ganz-Personen-Markern zur Krankheitsüberwachung und gemeinsamer Entscheidungsfindung in die Praxis

58.

### A Long-term Commitment: A Patient Living With Pompe Disease (cont)

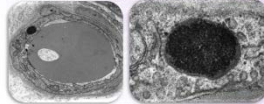
- Clinical clue: Positive Trendelenburg sign



CK, creatine kinase; DBS, dried blood spot; GAA, acid  $\alpha$ -glucosidase.  
Video and images courtesy of B. Schoser, MD.

- Review of patient's history:

- 4-year history of proximal muscle weakness
- CK: 610-847 U/L (normal <180 U/L)
- DBS: GAA enzyme activity 21% of normal level (affected range <35%)
- GAA variants IVS1-13T>G and c.2608C>T (p.R870X)



Muscle biopsy from patient shows endothelial lysosomal glycogen storage

Aber dann stellten sie bei den Routine-Labortests fest, dass mit der Patientin noch weitere Dinge vor sich gingen. Es gab eine leichte proximale Parese, die nicht mit der Situation zusammenhing, die sie in die Notaufnahme gebracht hat, und es gab auch einen erhöhten CK-Wert. Deshalb wurde die Patientin zur Abklärung der HyperCKämie an mich überwiesen. Und was mir auffiel – und hoffentlich fängt jetzt der Film an, der etwas später aufgenommen wurde – es gab schon einen klassischen Watschelgang. Die Patientin hatte also ein Trendelenburg-Zeichen, eine proximale Schwäche und auch die Arme waren nicht so stark, wie sie sein sollten. Wir hatten in einem sehr frühen Stadium die Möglichkeit, die GAA-Aktivität zu bewerten, aber es dauerte acht Wochen, bis wir Ergebnisse erhielten. Bei der Untersuchung auf HyperCKämie haben wir also etwas sehr Klassisches gemacht. Wir verwendeten eine Muskelbiopsie und untersuchten die Enzymaktivität im Muskelgewebe sowie den Glykogengehalt. Und natürlich stellte sich heraus, dass es sich um eine vakuoläre Myopathie handelte. Und all diese Dinge – das Enzym war reduziert, das Glykogen war hoch, und später, bei der GAA-Sequenzierung, fanden wir eine sehr klassische Sanger-Sequenzierung. Das hat also mehr Zeit in Anspruch genommen als heute. Es war eine ähnliche Situation. Dabei stellten wir fest, dass selbst in den Gefäßen dieser Patienten, im Muskelgewebe, bereits eine Glykogenablagerung vorhanden war. Und das wurde später sehr gut ausgearbeitet. Diese Informationen waren uns bereits bekannt. Es war also nicht brandneu. Sie war bereits vorhanden, wenn man sich die autoptischen Fälle aus den 1960er- und 1970er-Jahren und den Winkel genau ansieht. Eine der Ikonen der Universität Rochester hatte daran gearbeitet und bereits Teile davon beschrieben. Es war also alles da. Aber es wurde natürlich in gewisser Weise vernachlässigt. Wir haben uns alle auf den metabolischen Teil der Krankheit konzentriert, aber nicht auf den multisystemischen Aspekt. Und deshalb dachten wir, das ist gut. Und das haben wir 2005 veröffentlicht. Es ist also schon sehr lange her.

## Optimierung der Behandlungsergebnisse bei Late-onset-Morbus-Pompe:

Integration von neuen Therapien, Ganz-Personen-Markern zur Krankheitsüberwachung und gemeinsamer Entscheidungsfindung in die Praxis

59.	<p><b>A Long-term Commitment: A Patient Living With Pompe Disease (cont)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Confirmed late-onset Pompe disease</b> — Start ERT 20 mg/kg EDW in January 2007</li><li>• <b>January 2007</b> — 6MWD: 385 m — TUG: 27 — WGMS: 3 — FVC supine and lying, MIP, MEP: normal</li><li>• <b>July 2023 (16 years on standard ERT)</b> — 6MWD: 60 m on a walker — QMFT: 11 — WGMS: 6 — TUG: 99 s — FVC sitting: 1.47 predicted 46% — R-PAct: 6</li></ul>  <p><small>6MWD: 6-minute walk distance; EDW: early after work; ERT: enzyme replacement therapy; FVC: forced vital capacity; MEP: maximal expiratory pressure; MIP: maximal inspiratory pressure; QMFT: quick motor function test; R-PAct: Rapid Walk Pompe Specific Activity Scale; TUG: timed up-and-go; WGMS: Watson and Gardner Motor Scale. Video and images courtesy of B. Schoser, MD.</small></p>	<p>Was ist also passiert? Bis zum Jahr 2023 hat diese Patientin also 400 Infusionen gemäß der Standardbehandlung erhalten. Bedenken Sie also, das sind Kosten im Laufe der Zeit von etwa 7 Millionen US-Dollar allein für das Enzym. Und hier sehen Sie die Verschlechterung. 2007 war sie in der Lage, 385 Meter in 6 Minuten zu gehen, und die Zeit für den Aufsteh- und Gehetest betrug 27 Sekunden. Und auch der WGMS-Grad war 3, aber die Lungenfunktion war noch erhalten, also war alles in Ordnung. Später saß sie hauptsächlich im Rollstuhl und konnte mit einer Gehhilfe gerade einmal 60 Meter weit gehen, und auch alle anderen motorischen Funktionen ließen stetig nach. Darüber hinaus kam es zu einer starken Verschlechterung der Lungenfunktion.</p>
60.	<p><b>A Long-term Commitment: A Patient Living With Pompe Disease (cont)</b></p> <p><b>Since October 2023 on next-generation ERT</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Patient:</b> — <i>Let's try this new therapy doctor, as I could not embark on any clinical trial!</i></li><li>• <b>Follow-up after 4 months</b> • <b>Patient:</b> — <i>All fine doctor. This gave me back some energy. My fatigue is better. I try to walk more, and I have lost weight! AND I can do the infusion now at my home!</i></li><li>• <b>Follow-up after 6 months</b><ul style="list-style-type: none"><li>• 6MWD, QMFT, WGMS, FVC: unchanged from July 2023</li><li>• TUG: 56 s (normal &lt;10 sec; July 2023: 99 s)</li><li>• R-PAct: 12 (July 2023: 6)</li></ul></li></ul>	<p>Sogar beim Gehen konnte man sehen, dass es eine lange und sehr schwere Krankheit vorliegt. Diese Art von Patient wird niemals an einer klinischen Studie teilnehmen, sie konnte aufgrund der Ausschlusskriterien niemals an einer der Phase-2- oder sogar Phase-3-Studien teilnehmen. Wir hatten also eine langfristige Beziehung und besprachen mehrmals, was wir tun und was wir nicht tun sollten. Und im Oktober kam sie zu mir und sagte: „Lassen Sie uns eine der neuen Behandlungen ausprobieren.“ Ich konnte nie an einer der klinischen Studien teilnehmen, und jetzt gibt es zugelassene Medikamente, warum sollte ich es also nicht versuchen? Und schließlich sagte ich: „Ja, warum nicht?“ Es ist also an der Zeit, den nächsten Schritt zu machen. Und wenn noch funktionell erhaltenes Gewebe in Gefahr ist, kann man behandeln. Warum also sollte man einen Patienten nicht auf eines der neuen Enzyme umstellen? Und, das ist sehr wichtig. Genau das haben wir getan. Und natürlich ist dies eine sehr kurze Nachbeobachtung. Es gibt jetzt natürlich keine neue Veränderung, aber es gab auch keine neuen Nebenwirkungen, aber sie sagte schon – und das ist der Punkt, den ich hier ansprechen möchte – „Also, das hat mir neue Energie gegeben“, „Meine Müdigkeit ist besser, also fühle ich mich besser, ich glaube sogar, dass ich ein paar Schritte mehr gehen kann“, und etwas anderes, das allen diesen Patienten passiert ist, „Ich habe wieder ein bisschen Gewicht verloren“. Denn wenn Ihre Nahrungsaufnahme gleich bleibt, aber Ihre</p>



## Optimierung der Behandlungsergebnisse bei Late-onset-Morbus-Pompe:

Integration von neuen Therapien, Ganz-Personen-Markern zur Krankheitsüberwachung und gemeinsamer Entscheidungsfindung in die Praxis

		<p>Muskelfähigkeit, zu gehen und Sport zu treiben, abnimmt, nehmen Sie leicht zu, und dann nehmen Sie eine Menge Gewicht zu. Und das ist eines der Probleme, um die es hier geht. Damit war das zumindest für sie das erste Mal, dass sie sagte: „Da verändert sich was.“ Und was war hier die Botschaft: „Du hast ihr wieder Hoffnung gegeben“. Und die Hoffnung überträgt sich auch auf das funktionale Engagement, dass sie jetzt wieder alle Tests macht, die wir mit ihr durchführen, und dass sie auch motiviert ist, die neue Behandlung jetzt regelmäßig durchführen zu lassen. Und wir werden sehen, was langfristig mit dieser Patientin geschieht. Aber das ist etwas sehr Wichtiges. Die Hinzunahme eines zweiten ERT-Typs, einer ERT der zweiten Generation, ist also eine sehr wichtige Entscheidung, die Sie gemeinsam mit dem Patienten getroffen haben. Welche Erwartungen gibt es also? Worauf können wir gemeinsam hoffen, wenn ich Ihnen eine neue Behandlung anbiete? Und ich hatte hier die glückliche Situation, dass ich auch einen Arzt der zweiten Generation, einen behandelnden Arzt, eingesetzt habe. Darum darf ich hier im Raum Stefan Wenninger begrüßen, einen lieben Kollegen von mir, und er ist jetzt engagiert und arbeitet weiter mit der Patientin. Und auch das fügt etwas hinzu. Deshalb ist die persönliche Beziehung bei ausgesprochen chronischen Krankheiten so wichtig. Sie müssen immer wieder mit Ihrem Patienten sprechen. Wann ist der richtige Zeitpunkt für einen Wechsel? Und natürlich verfügen Sie über das gesamte Wissen, aber die Patientengemeinschaft darf bei Morbus Pompe nicht vernachlässigt werden. Sie kennen unsere klinischen Daten sehr gut und wissen, dass sie das jetzt lesen müssen. Deshalb müssen wir sie auf dem Laufenden halten und versuchen, diese Botschaft gemeinsam zu verbreiten. Und dann ist es nicht nur Hoffnung, es ist nicht nur ein emotionaler Rettungsanker, es ist auch eine neue Behandlungsperspektive auf einer sehr individuellen Basis, und das ist sehr wichtig.</p>
--	--	--

## Optimierung der Behandlungsergebnisse bei Late-onset-Morbus-Pompe:

Integration von neuen Therapien, Ganz-Personen-Markern zur Krankheitsüberwachung und gemeinsamer Entscheidungsfindung in die Praxis

61.	<p><b>What Are We Learning From This Patient's Comments?</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ We face a shift in Pompe disease therapy decision-making<ul style="list-style-type: none"><li>—Availability of several therapy options and early diagnoses via NBS</li><li>—Growing role for SDM</li><li>—With a need for:<ul style="list-style-type: none"><li>• Lay language material on the different therapeutic options</li><li>• Multidisciplinary team member input, including a physiotherapist, etc.</li><li>• Practical tools/PROs/digital devices</li><li>• Home infusion setting and monitoring</li><li>• Communication strategies to enhance SDM</li></ul></li></ul></li></ul> <p><small>NBS: newborn screening; PRO: patient-reported outcome; SDM: shared decision-making</small></p>	<p>Was wir also tun, ist in gewisser Weise eine Verlagerung der Entscheidungsfindung bei Morbus Pompe. Wir haben eine Menge engagierter Patienten. Wir haben viele engagierte Ärzte der ersten, zweiten und hoffentlich auch dritten Generation, die mit uns zusammenarbeiten. Und natürlich wird auch die Industrie dafür gebraucht. Wir haben jetzt diese Frühdiagnose, vor allem hier in den USA, mit dem Neugeborenen-Screening. Das verändert auch einen Teil unseres Denkens. Wir spielen eine immer wichtigere Rolle bei der Entscheidungsfindung, und wir müssen gemeinsam so genanntes Laienmaterial erstellen, das eine ausgewogene Option für die Erörterung all der verschiedenen Behandlungsmethoden darstellt. Wir müssen auch ein multidisziplinäres Team integrieren, das den Patienten ganzheitlich betrachtet. Und das ist dann eine meiner Hoffnungen. Und Sie haben gestern Morgen gehört, dass wir diesen nächsten Schritt der Digitalisierung in den von unseren Patienten berichteten Ergebnissen und in allen unseren klinischen Studiendesigns brauchen – wir stecken mit der Art und Weise, wie wir berichten, noch im letzten Jahrhundert fest. Der 6MWT und all das sind also Tests aus der Vergangenheit. Wir müssen uns für unsere klinischen Studien weiterentwickeln, für neue Dinge, und das ist hier. Und noch etwas, das in den USA vielleicht nicht so wichtig war, aber für alle diese Behandlungen gibt es jetzt in Europa die Möglichkeit der Heiminfusion. Wir wissen um die Risiken, die damit verbunden sind, aber es ist auf jeden Fall eine neue Möglichkeit für die Patienten, diese Behandlung zu Hause durchzuführen. Außerdem müssen sie sehr genau überwacht werden. Das ist eine weitere Sache, die wir im Laufe der Zeit nicht vernachlässigen dürfen. Wir müssen sie also weiter beobachten und wissen, dass ein Kommunikationspfad eine Strategie ist, um all diese Dinge aufzubauen, die wir brauchen, um diese Art von Ansatz zu nutzen.</p>
-----	---	---

## Optimierung der Behandlungsergebnisse bei Late-onset-Morbus-Pompe:

Integration von neuen Therapien, Ganz-Personen-Markern zur Krankheitsüberwachung und gemeinsamer Entscheidungsfindung in die Praxis

62.	<p><b>Polling Question</b></p> <p>Which of the following do you desire MOST to improve the treatment of your patients with Pompe disease?</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Patient education materials on the different therapeutic options</li><li>2. Methods for incorporating multidisciplinary team member input</li><li>3. Digital devices for patient monitoring</li><li>4. Methods for monitoring home infusions by the patient</li></ol>	<p>Deshalb habe ich jetzt auch eine Umfrage für Sie. Welche der folgenden Möglichkeiten wünschen Sie sich am meisten, um die Behandlung Ihrer Patienten mit Morbus Pompe zu verbessern? Hier gibt es 4 Antworten. Materialien zur Patientenaufklärung über die verschiedenen therapeutischen Optionen, Methoden zur Einbindung multidisziplinärer Teammitglieder, digitale Eingabegeräte zur Patientenüberwachung oder Methoden zur Überwachung der Heiminfusion durch den Patienten selbst. Also noch einmal: Wer wählt die Nummer 1? Gut. Wer ist für Nummer 2? Ja, okay. Nummer 3? Ja, gut. Und Methoden zur Überwachung, Heimüberwachung.</p>
63.	<p><b>Summary</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Many advances are occurring in Pompe disease<ul style="list-style-type: none"><li>—Earlier diagnosis</li><li>—Next-generation treatments with better targeting to the skeletal muscles</li><li>—More treatment choices for patients</li><li>—Better tools for evaluating patients<ul style="list-style-type: none"><li>• Eg. patient voice, PROs, imaging</li></ul></li></ul></li><li>▪ Limitations<ul style="list-style-type: none"><li>—Clinical trial designs do not represent the real world<ul style="list-style-type: none"><li>• Eg. limited information on patients who are wheelchair or vent dependent</li></ul></li><li>—No head-to-head studies of next-generation ERTs</li></ul></li></ul>	<p>Lassen Sie mich also unser Symposium abschließen. Wir hatten 2 tolle Redner. Sie haben die neuen Ideen, die wir für diese Krankheit haben, eindrucksvoll zur Sprache gebracht. Ich denke, das ist sehr gut. Wir stellen die Diagnose früher. Wir haben jetzt 2 Arten von Behandlungen der nächsten Generation. Sie sind stärker auf die Skelettmuskulatur ausgerichtet. Es gibt noch den Vorbehalt des CNS. Ich denke, wir brauchen mehr Behandlungsmöglichkeiten für die Patienten, und wir haben jetzt mindestens 3 Möglichkeiten. Das ist also sehr gut. Aber ich schätze, dass wir in Zukunft nur noch 2 dieser ERTs haben werden. Auf jeden Fall brauchen wir bessere Instrumente für die Bewertung unserer Patienten. Wir müssen also ein bisschen mehr integrieren. Nochmals: Patientenstimmen, PROs und mehr Arbeit an der Bildgebung. Ich denke, das wird vernachlässigt. Hier müssen wir noch mehr tun, und es gibt noch einige kleinere Einschränkungen. Ich habe das Gefühl, dass das Design der klinischen Prüfung nicht wirklich perfekt auf die reale Welt übertragen werden kann. Wenn wir also die präklinischen Datensätze mit den klinischen Studien und dann die klinischen Studien mit der realen Situation vergleichen, ergibt sich gewissermaßen eine Linie. Das ist leider immer eine Verschlechterung der Wirksamkeit dessen, was wir tun, und wir müssen umdenken. Was ist also der Teil, an dem wir mehr Arbeit leisten müssen, und wo brauchen wir zusätzliche Ideen? Hier werden junge, frische Köpfe gebraucht. Und natürlich gibt es diese Art von Kopf-an-Kopf-Studie mit unseren ERTs der</p>



**Optimierung der Behandlungsergebnisse bei Late-onset-Morbus-Pompe:**

Integration von neuen Therapien, Ganz-Personen-Markern zur Krankheitsüberwachung und gemeinsamer Entscheidungsfindung in die Praxis

		nächsten Generation nicht. Aber ich denke, dass ein Teil davon in den Registerstudien durchgeführt werden kann, die einige ähnliche Arbeiten an den beiden neuen Enzymen durchführen könnten. Und dann werden wir mehr Erkenntnisse haben und vielleicht schon im nächsten Jahr die ersten Ergebnisse präsentieren können.
--	--	--