(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115916245 A
(43)申请公布日 2023.04.04

(21)申请号 202180041026.9

(22)申请日 2021.06.11

(30)优先权数据
63/038,857 2020.06.14 US
63/076,037 2020.09.09 US
63/147,629 2021.02.09 US
63/157,490 2021.03.05 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.12.07

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/037111 2021.06.11

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/257409 EN 2021.12.23

(71)申请人 建新公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 P·芬恩 A·哈米德 K·安哈克 C·威尔逊

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴

(51)Int.Cl.
A61K 38/47(2006.01)

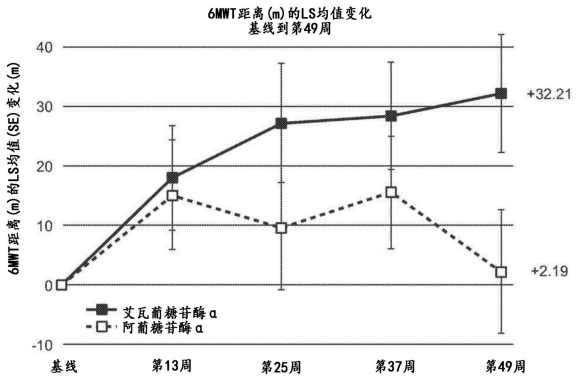
权利要求书8页 说明书89页 附图56页

(54)发明名称

用于治疗晚发型庞贝病的组合物和方法

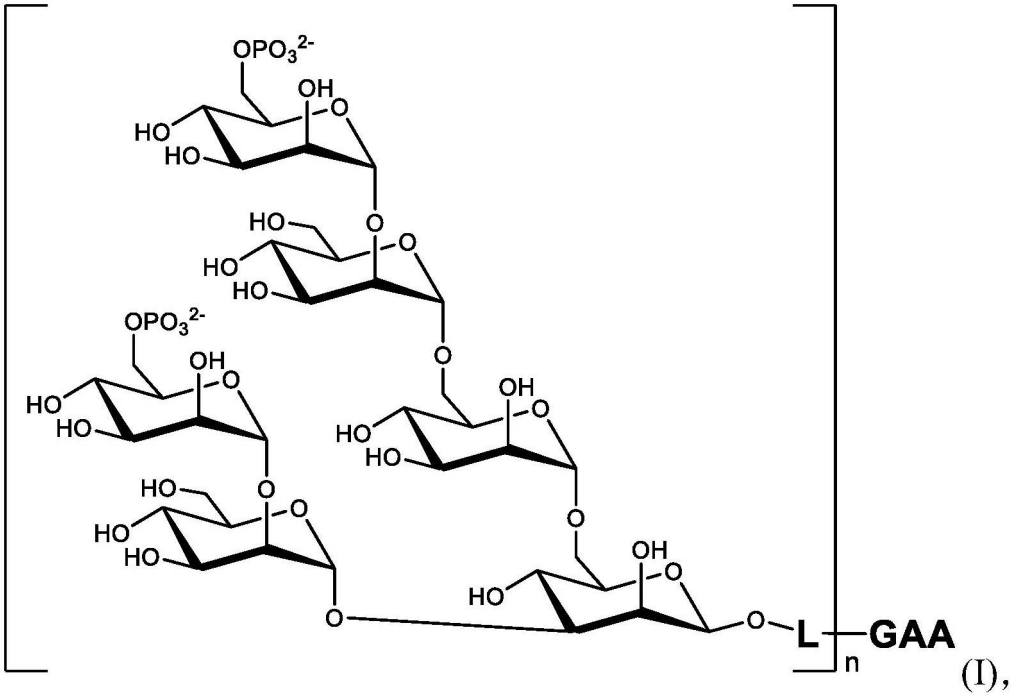
(57)摘要

本申请提供使用药物组合物治疗晚发型庞贝病(LOPD)的方法,所述药物组合物包含寡糖-酸性α-葡糖苷酶(GAA)缀合物,如艾瓦葡糖苷酶α。



CN 115916245 A

1.一种用于治疗有需要的人个体中的晚发型庞贝病(LOPD)的方法,所述方法包括向所述个体施用药物组合物,所述药物组合物包含寡糖-蛋白质缀合物和药学上可接受的载体,其中所述寡糖-蛋白质缀合物具有式I的结构:



(I),

其中GAA是酸性α-葡糖苷酶,L是连接所述寡糖与所述GAA的化学接头,

并且n是1至10,

其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用,

其中所述个体具有以下特征中的一种或多种:

(a)所述个体在所述治疗开始时是约3岁至约18岁;

(b)所述个体在接受所述治疗之前具有约30%至约50%的用力肺活量(FVC)占预计值百分比;以及

(c)所述个体在接受所述治疗之前能够在不停止或不使用辅助装置的情况下行走约40米至约50米。

2.根据权利要求1所述的方法,其中所述个体在所述治疗开始时是约3岁至约18岁。

3.根据权利要求1或2所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗之前具有约30%至约50%的用力肺活量(FVC)占预计值百分比。

4.根据前述权利要求中任一项所述的方法,所述个体在接受所述治疗之前能够在不停止或不使用辅助装置的情况下行走约40米至约50米。

5.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致以下中的一种或多种:

(a)至少约1.1%、至少约2.3%或至少约4.6%的直立姿势时FVC%平均增加;

(b)至少约12.5m、至少约23m或至少约50m的6分钟步行测试(6MWT)距离平均增加;

(c)至少约2%、至少约3.5%或至少约8%的6MWT占预计值百分比(6MWT%)平均增加;

(d)至少约4.5%、至少约8.7%或至少约12.5%的直立姿势时最大吸气压力占预计值百分比(MIP%)平均增加;

(e)至少约5.2%、至少约10.9%、至少约14.3%或至少约16.5%的直立姿势时最大呼气压力百分比(MEP%)平均增加;

(f)至少约170牛顿(N)、至少约250N或至少约350N的下肢手持式测力法(HHD)得分平均增加;

(g)至少约95N、至少约190N或至少约245N的上肢HHD得分平均增加;

(h)至少约2.7、至少约3.3或至少约5.2的快速运动功能测试(QMFT)总得分平均增加;

(i)至少约-0.9、至少约-0.35或至少约0.40的步态、登楼梯、高尔动作和椅子测试(GSGC)得分平均变化;

(j)至少约2.2、至少约3.3或至少约5.8的GMFM-88维度D得分平均增加;

(k)至少约0.7、至少约4.5或至少约5.2的GMFM-88维度E得分平均增加;

(l)至少约0.4%、至少约3.7%或至少约4.3%的健康相关生活质量健康调查12条简表(SF-12)躯体健康得分(PCS)平均增加;

(m)至少约0.45、至少约3.4或至少约5.3的SF-12精神健康得分(MCS)平均增加;

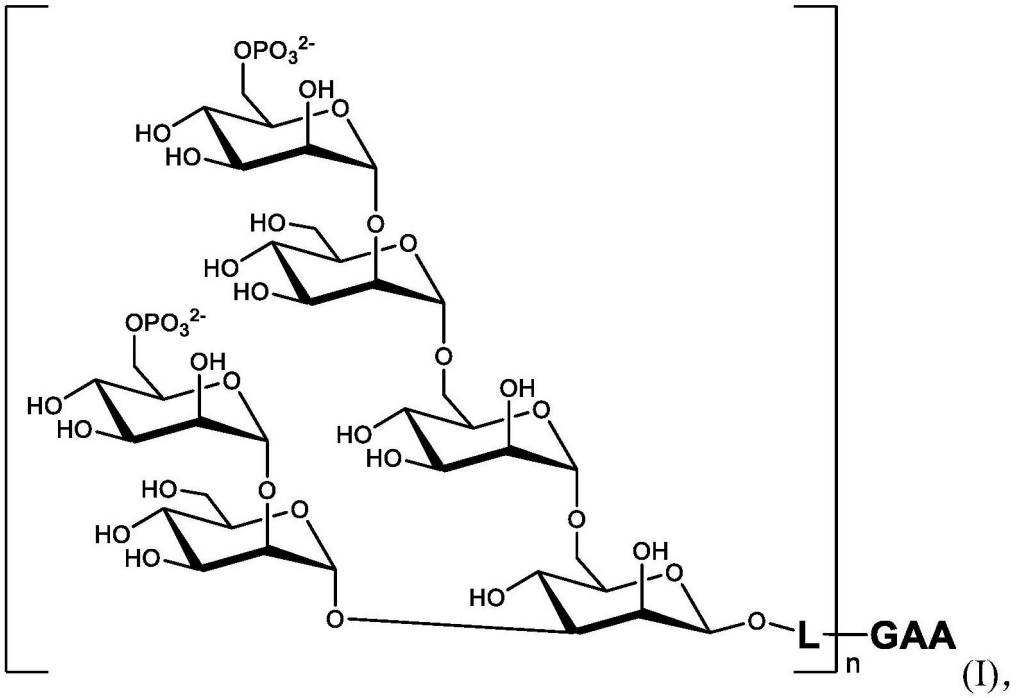
(n)至少约30%、至少约43%或至少约78%的尿HEX4水平平均降低;

(o)至少约13%、至少约39%或至少约63%的肌酸激酶水平平均降低;

(p)至少约19%、至少约38%或至少约68%的丙氨酸转氨酶(ALT)水平平均降低;以及

(q)至少约26%、至少约33%或至少约66%的天冬氨酸转氨酶(AST)水平平均降低。

6.一种用于治疗有需要的人个体中的晚发型庞贝病(LOPD)的方法,所述方法包括向所述个体施用药物组合物,所述药物组合物包含寡糖-蛋白质缀合物和药学上可接受的载体,其中所述寡糖-蛋白质缀合物具有式I的结构:



(I),

其中GAA是酸性α-葡糖苷酶,L是连接所述寡糖与所述GAA的化学接头,

并且n是1至10,

其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用,并且

其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致以下中的一种或多种:

(a)至少约1.1%、至少约2.3%或至少约4.6%的直立姿势时FVC%平均增加;

(b)至少约12.5m、至少约23m或至少约50m的6分钟步行测试(6MWT)距离平均增加;

(c)至少约2%、至少约3.5%或至少约8%的6MWT占预计值百分比(6MWT%)平均增加;

(d)至少约4.5%、至少约8.7%或至少约12.5%的直立姿势时最大吸气压力占预计值百分比(MIP%)平均增加;

(e)至少约5.2%、至少约10.9%、至少约14.3%或至少约16.5%的直立姿势时最大呼气压力百分比(MEP%)平均增加;

(f)至少约170牛顿(N)、至少约250N或至少约350N的下肢手持式测力法(HHD)得分平均增加;

(g)至少约95N、至少约190N或至少约245N的上肢HHD得分平均增加;

(h)至少约2.7、至少约3.3或至少约5.2的快速运动功能测试(QMFT)总得分平均增加;

(i)至少约-0.9、至少约-0.35或至少约0.40的步态、登楼梯、高尔动作和椅子测试(GSGC)得分平均变化;

(j)至少约2.2、至少约3.3或至少约5.8的GMFM-88维度D得分平均增加;

(k)至少约0.7、至少约4.5或至少约5.2的GMFM-88维度E得分平均增加;

(l)至少约0.4%、至少约3.7%或至少约4.3%的健康相关生活质量健康调查12条简表(SF-12)躯体健康得分(PCS)平均增加;

(m)至少约0.45、至少约3.4或至少约5.3的SF-12精神健康得分(MCS)平均增加;

(n)至少约30%、至少约43%或至少约78%的尿HEX4水平平均降低;

(o)至少约13%、至少约39%或至少约63%的肌酸激酶水平平均降低;

(p)至少约19%、至少约38%或至少约68%的丙氨酸转氨酶(ALT)水平平均降低;以及

(q)至少约26%、至少约33%或至少约66%的天冬氨酸转氨酶(AST)水平平均降低。

7.根据权利要求6所述的方法,其中所述个体是至少约45岁。

8.根据权利要求6所述的方法,其中所述个体在约18岁与约45岁之间。

9.根据权利要求6所述的方法,其中所述个体不超过约18岁。

10.根据权利要求6-8中任一项所述的方法,其中所述个体在至少约18岁的年龄被诊断患有庞贝病。

11.根据权利要求6-8和10中任一项所述的方法,其中所述个体在至少约18岁的年龄显示庞贝病的第一症状。

12.根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致以下中的一种或多种:

(a)在约1.1%至约4.7%的95%置信区间内约2.89%的直立姿势时FVC%平均增加;

(b)在约12.4米至约52米的95%置信区间内约32.2米的6分钟步行测试(6MWT)距离平均增加;

(c)在约1.9%至约8.1%的95%置信区间内约5.0%的6MWT占预计值百分比(6MWT%)平均增加;

(d)在约4.5%至约12.9%的95%置信区间内约8.7%的直立姿势时最大吸气压力占预计值百分比(MIP%)平均增加;

(e)在约5.2%至约16.5%的95%置信区间内至少约10.9%的直立姿势时最大呼气压

力百分比(MEP%)平均增加；

(f)在约169牛顿(N)至约352N的95％置信区间内约260N的下肢手持式测力法(HHD)得分平均增加；

(g)在约97.8N至约249N的95％置信区间内约174N的上肢HHD得分平均增加；

(h)在约2.7至约5.2的95％置信区间内约4.0的快速运动功能测试(QMFT)总得分平均增加；

(i)在约-0.94至约0.43的95％置信区间内约-0.25的步态、登楼梯、高尔动作和椅子测试(GSGC)得分平均变化；

(j)在约2.2至约5.8的95％置信区间内约4.0的GMFM-88维度D得分平均增加；

(k)在约0.72至约4.5的95％置信区间内约2.6的GMFM-88维度E得分平均增加；

(l)在约0.40至约4.4的95％置信区间内2.4的健康相关生活质量健康调查12条简表(SF-12)躯体健康得分(PCS)平均增加；

(m)在约0.45至约5.3的95％置信区间内2.9的SF-12精神健康得分(MCS)平均增加；

(n)约10.8％的尿HEX4水平平均降低，其标准差为约24.0％；

(o)约38.0％的肌酸激酶水平平均降低，其标准差为约24.9％；

(p)约43.3％的丙氨酸转氨酶(ALT)水平平均降低，其标准差为约24.7％；以及

(q)约46.1％的天冬氨酸转氨酶(AST)水平平均降低，其标准差约20.2％。

13.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约1.1％、至少约2.3％或至少约4.6％的直立姿势时FVC％平均增加。

14.根据权利要求13所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约1.1％至约4.7％的95％置信区间内约2.89％的直立姿势时FVC％平均增加。

15.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约12.5m、至少约23m或至少约50m的6分钟步行测试(6MWT)距离平均增加。

16.根据权利要求15所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约12.4米至约52米的95％置信区间内约32.2米的6分钟步行测试(6MWT)距离平均增加。

17.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约2％、至少约3.5％或至少约8％的6MWT占预计值百分比(6MWT％)平均增加。

18.根据权利要求15所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约1.9％至约8.1％的95％置信区间内约5.0％的6MWT占预计值百分比(6MWT％)平均增加。

19.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约4.5％、至少约8.7％或至少约12.5％的直立姿势时最大吸气压力占预计值百分比(MIP％)平均增加。

20.根据权利要求19所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约4.5％至约12.9％的95％置信区间内约8.7％的直立姿势时最大吸气压力占预计值百分比(MIP％)平均增加。

21.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约5.2%、至少约10.9%、至少约14.3%或至少约16.5%的直立姿势时最大呼气压力百分比(MEP%)平均增加。

22.根据权利要求21所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约5.2%至约16.5%的95%置信区间内至少约10.9%的直立姿势时最大呼气压力百分比(MEP%)平均增加。

23.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约170牛顿(N)、至少约250N或至少约350N的下肢手持式测力法(HHD)得分平均增加。

24.根据权利要求23所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约169牛顿(N)至约352N的95%置信区间内约260N的下肢手持式测力法(HHD)得分平均增加。

25.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约95N、至少约190N或至少约245N的上肢HHD得分平均增加。

26.根据权利要求25所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约97.8N至约249N的95%置信区间内约174N的上肢HHD得分平均增加。

27.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约2.7、至少约3.3或至少约5.2的快速运动功能测试(QMFT)总得分平均增加。

28.根据权利要求27所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约2.7至约5.2的95%置信区间内约4.0的快速运动功能测试(QMFT)总得分平均增加。

29.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约-0.9、至少约-0.35或至少约0.40的步态、登楼梯、高尔动作和椅子测试(GSGC)得分平均变化。

30.根据权利要求29所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约-0.94至约0.43的95%置信区间内约-0.25的步态、登楼梯、高尔动作和椅子测试(GSGC)得分平均变化。

31.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约2.2、至少约3.3或至少约5.8的GMFM-88维度D得分平均增加。

32.根据权利要求31所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约2.2至约5.8的95%置信区间内约4.0的GMFM-88维度D得分平均增加。

33.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约0.7、至少约4.5或至少约5.2的GMFM-88维度E得分平均增加。

34.根据权利要求33所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约0.72至约4.5的95%置信区间内约2.6的GMFM-88维度E得分平均增加。

35.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约0.4、至少约3.7或至少约4.3%的健康相关生活质量健康调查12条简表(SF-12)躯体健康得分(PCS)平均增加。

36.根据权利要求35所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导

致在约0.40至约4.4的95％置信区间内2.4的健康相关生活质量健康调查12条简表(SF-12)躯体健康得分(PCS)平均增加。

37.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约0.45、至少约3.4或至少约5.3的SF-12精神健康得分(MCS)平均增加。

38.根据权利要求37所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约0.45至约5.3的95％置信区间内2.9的SF-12精神健康得分(MCS)平均增加。

39.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约30％、至少约43％或至少约78％的尿HEX4水平平均降低。

40.根据权利要求39所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致约10.8％的尿HEX4水平平均降低，其标准差为约24.0％。

41.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中向多个人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约13％、至少约39％或至少约63％的肌酸激酶水平平均降低。

42.根据权利要求41所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致约38.0％的肌酸激酶水平平均降低，其标准差为约24.9％。

43.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约19％、至少约38％或至少约68％的丙氨酸转氨酶(ALT)水平平均降低。

44.根据权利要求43所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致约43.3％的丙氨酸转氨酶(ALT)水平平均降低，其标准差为约24.7％。

45.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约26％、至少约33％或至少约66％的天冬氨酸转氨酶(AST)水平平均降低。

46.根据权利要求45所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致约46.1％的天冬氨酸转氨酶(AST)水平平均降低，其标准差为约20.2％。

47.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述个体先前未接受过用重组GAA的治疗。

48.根据权利要求1-46中任一项所述的方法，其中所述个体先前已接受过用重组GAA的治疗。

49.根据权利要求47或48所述的方法，其中所述重组GAA是阿葡糖苷酶α。

50.根据权利要求6-49中任一项所述的方法，其中在所述治疗之前，所述个体具有在约30％与约85％之间的直立姿势时用力肺活量占预计值百分比(FVC％)。

51.根据权利要求6-50中任一项所述的方法，其中在所述治疗之前，所述个体能够在不停止和没有行走辅助装置的情况下行走至少约40米。

52.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述个体未患有庞贝特异性心脏肥大。

53.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述个体患有来自任何组织来源的已证实GAA酶缺乏症和/或具有至少2个已证实GAA基因变体。

54.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中向所述个体施用所述药物组合物，持续至少约49周。

55.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中根据骨骼肌磁共振成像(MRI)，所述

个体在所述治疗过程中具有稳定的Mercuri得分、3点Dixon脂肪分数和/或进行或不进行B1校正的T2水。

56.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比更低的输注相关反应(IAR)风险。

57.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述个体具有随时间渐减的针对所述寡糖-蛋白质缀合物的抗药物抗体(ADA)水平。

58.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中将所述药物组合物每两周一次施用至所述个体。

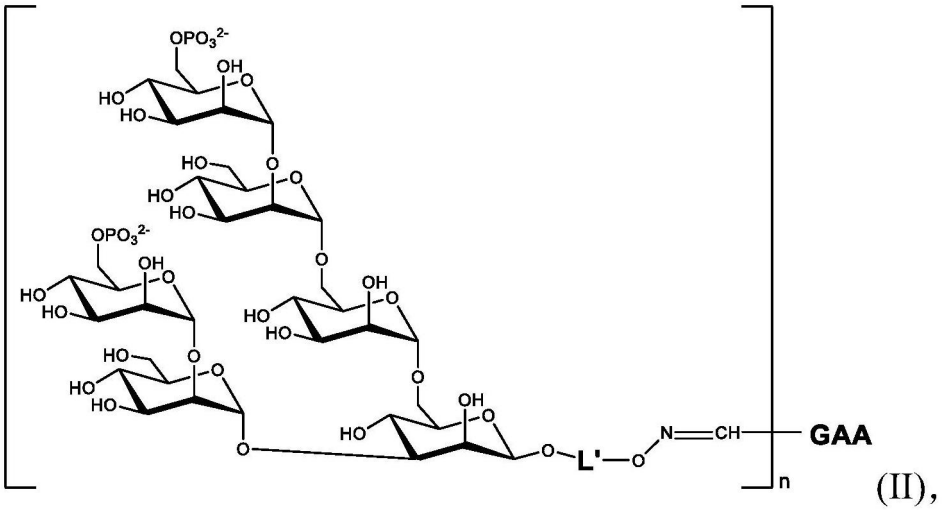
59.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述药物组合物是静脉内施用的。

60.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述药物组合物是从包含所述寡糖-蛋白质缀合物的冻干配制品重构的。

61.根据权利要求60所述的方法，其中所述药学上可接受的载体包含约10-50mM组氨酸、约0.25％-2％甘氨酸、约1％-4％甘露醇和约0.005％-0.05％聚山梨醇酯80。

62.根据权利要求61所述的方法，其中所述药学上可接受的载体包含约10mM组氨酸、约2％甘氨酸、约2％甘露醇和约0.01％聚山梨醇酯80。

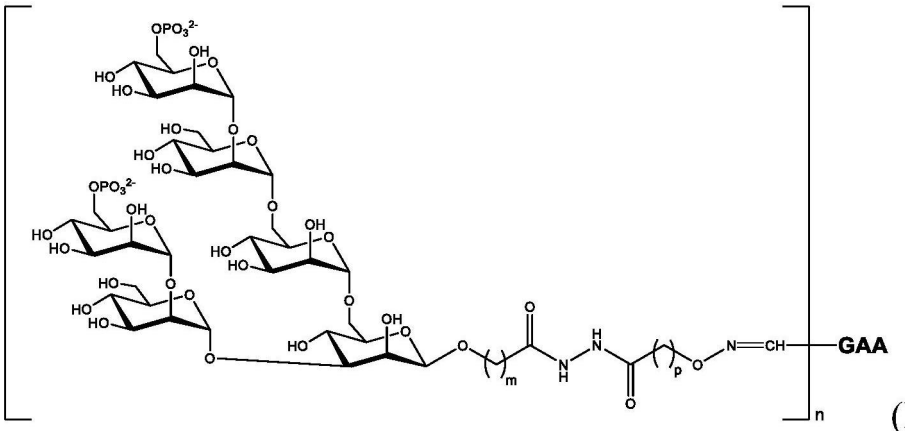
63.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述寡糖-蛋白质缀合物具有式II的结构：



(II),

其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，L'是化学接头，并且n是1至10。

64.根据权利要求63所述的方法，其中所述寡糖-蛋白质缀合物具有式III的结构：



(III),

其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，n是1至10，并且其中m和p独立地选自范围为1至10的整数。

65.根据权利要求64所述的方法，其中m是3并且p是1。

66.根据权利要求64或65所述的方法，其中n是5-7。

67.根据权利要求1-66中任一项所述的方法，其中所述GAA是在中国仓鼠卵巢(CHO)细胞中产生的人GAA。

68.根据权利要求67所述的方法，其中所述人GAA具有糖型α。

69.根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述寡糖-蛋白质缀合物是艾瓦葡糖苷酶α。

用于治疗晚发型庞贝病的组合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2020年6月14日提交的美国临时专利申请号63/038,857、于2020年9月9日提交的美国临时专利申请号63/076,037、于2021年2月9日提交的美国临时专利申请号63/147,629和于2021年3月5日提交的美国临时专利申请号63/157,490的优先权权益，将所述申请中每一篇的内容通过引用以其整体并入本文。

技术领域

[0003] 本申请涉及用于治疗晚发型庞贝病(LOPD)的组合物和方法。

背景技术

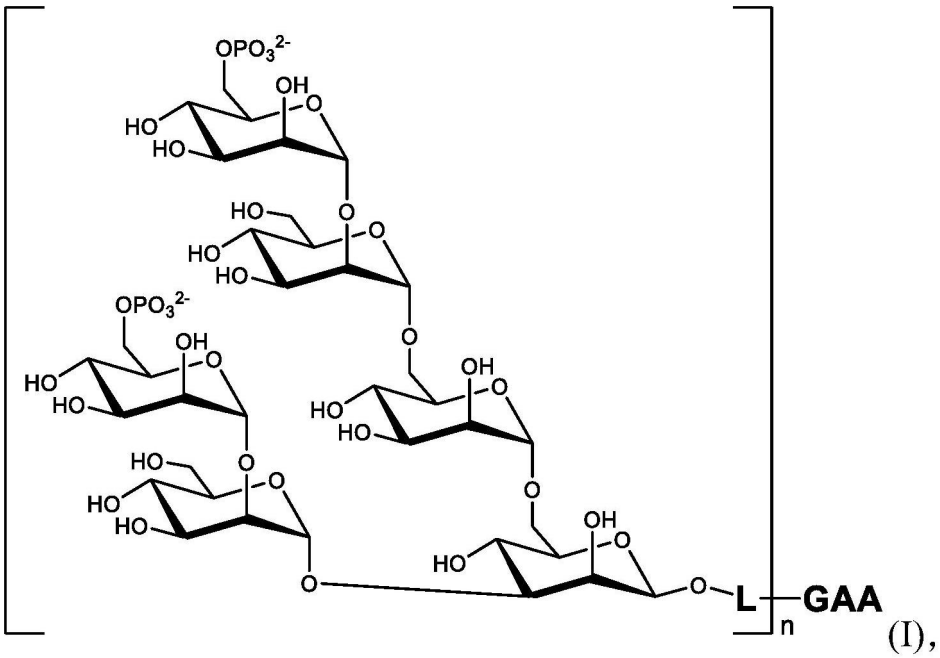
[0004] 庞贝病(Pompe disease)(也称为糖原贮积病II型或GSD-II)是一种罕见的常染色体隐性进行性神经肌肉障碍，其由缺乏溶酶体酸性α-葡糖苷酶(GAA)(一种负责分解糖原的酶)引起。所产生的溶酶体中糖原的异常积累导致细胞功能障碍；进行性呼吸、心脏、骨骼和平滑肌损伤；以及功能性失能。

[0005] 在晚发型庞贝病(LOPD)中，在任何年龄都可能出现症状但无心肌病，在婴儿期发作患者中典型地出现心肌病。虽然多个系统受到累及，但呼吸肌功能障碍和衰竭会导致患有LOPD的患者的显著发病率和死亡率。在未经治疗的LOPD患者中，进行性肌肉损伤引起呼吸和移动性问题，所述问题以可变的速率显现，并且对于许多患者而言，最终导致需要呼吸支持和使用轮椅。需要有效且安全的LOPD疗法。

发明内容

[0006] 本申请提供用于治疗有需要的个体中的晚发型庞贝病(LOPD)的方法和组合物。

[0007] 本申请的一方面提供一种用于治疗人个体中的LOPD的方法，所述方法包括向所述个体施用药物组合物，所述药物组合物包含寡糖-蛋白质缀合物和药学上可接受的载体，其中所述寡糖-蛋白质缀合物具有式I的结构：

[0008] 

(I),

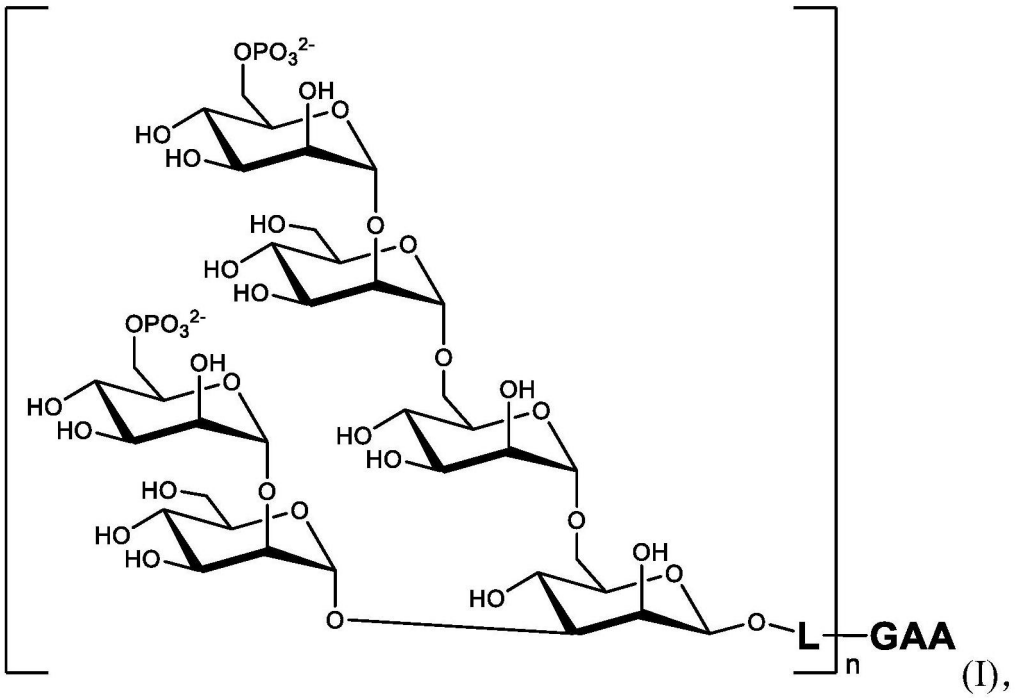
[0009] 其中GAA是酸性α-葡糖苷酶,L是连接所述寡糖与所述GAA的化学接头,并且n是1至10,并且其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用。

[0010] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中,所述个体为至少约45岁(例如,至少50、60、65岁或更大)。在一些实施方案中,所述个体在约18岁与约45岁之间。在一些实施方案中,所述个体不超过约18岁(例如,不超过约16、12、8或5岁)。

[0011] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中,所述个体在至少约18岁(例如,至少25、30、35、40、45岁或更大)的年龄被诊断患有庞贝病。在一些实施方案中,所述个体在不超过约18岁(例如,不超过约16、12、8或5岁)的年龄被诊断患有庞贝病。

[0012] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中,所述个体在至少约18岁(例如,至少25、30、35、40、45岁或更大)的年龄显示庞贝病的第一症状。在一些实施方案中,所述个体在不超过约18岁(例如,不超过约16、12、8或5岁)的年龄显示庞贝病的第一症状。

[0013] 本申请的一方面提供一种用于治疗有需要的人个体中的晚发型庞贝病(LOPD)的方法,所述方法包括向所述个体施用药物组合物,所述药物组合物包含寡糖-蛋白质缀合物和药学上可接受的载体,其中所述寡糖-蛋白质缀合物具有式I的结构:

[0014] 

(I),

[0015] 其中GAA是酸性α-葡糖苷酶,L是连接所述寡糖与所述GAA的化学接头,并且n是1至10,

[0016] 其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用,

[0017] 其中所述个体具有以下特征中的一种或多种:

[0018] (a)所述个体在所述治疗开始时是约3岁至约18岁;

[0019] (b)所述个体在接受所述治疗之前具有约30%至约50%的用力肺活量(FVC)占预计值百分比;以及

[0020] (c)所述个体在接受所述治疗之前能够在不停止或不使用辅助装置的情况下行走约40米至约50米。在一些实施方案中,所述个体在所述治疗开始时是约3岁至约18岁。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗之前具有约30%至约50%的用力肺活量(FVC)占预计值百分比。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗之前能够在不停止或不使用辅助装置的情况下行走约40米至约50米。

[0021] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中,向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致以下中的一种或多种:

[0022] (a)至少约1.1%、至少约2.3%或至少约4.6%的直立姿势时FVC%平均增加;

[0023] (b)至少约12.5m、至少约23m或至少约50m的6分钟步行测试(6MWT)距离平均增加;

[0024] (c)至少约2%、至少约3.5%或至少约8%的6MWT占预计值百分比(6MWT%)平均增加;

[0025] (d)至少约4.5%、至少约8.7%或至少约12.5%的直立姿势时最大吸气压力占预计值百分比(MIP%)平均增加;

[0026] (e)至少约5.2%、至少约10.9%、至少约14.3%或至少约16.5%的直立姿势时最大呼气压力百分比(MEP%)平均增加;

[0027] (f)至少约170牛顿(N)、至少约250N或至少约350N的下肢手持式测力法(HHD)得分平均增加;

[0028] (g)至少约95N、至少约190N或至少约245N的上肢HHD得分平均增加；

[0029] (h)至少约2.7、至少约3.3或至少约5.2的快速运动功能测试(QMFT)总得分平均增加；

[0030] (i)至少约-0.9、至少约-0.35或至少约0.40的步态、登楼梯、高尔动作和椅子测试(GSGC)得分平均变化；

[0031] (j)至少约2.2、至少约3.3或至少约5.8的GMFM-88维度D得分平均增加；

[0032] (k)至少约0.7、至少约4.5或至少约5.2的GMFM-88维度E得分平均增加；

[0033] (l)至少约0.4％、至少约3.7％或至少约4.3％的健康相关生活质量健康调查12条简表(SF-12)躯体健康得分(PCS)平均增加；

[0034] (m)至少约0.45、至少约3.4或至少约5.3的SF-12精神健康得分(MCS)平均增加；

[0035] (n)至少约30％、至少约43％或至少约78％的尿HEX4水平平均降低；

[0036] (o)至少约13％、至少约39％或至少约63％的肌酸激酶水平平均降低；

[0037] (p)至少约19％、至少约38％或至少约68％的丙氨酸转氨酶(ALT)水平平均降低；以及

[0038] (q)至少约26％、至少约33％或至少约66％的天冬氨酸转氨酶(AST)水平平均降低。在一些实施方案中，向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约1.1％、至少约2.3％或至少约4.6％的直立姿势时FVC％平均增加。在一些实施方案中，向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约12.5m、至少约23m或至少约50m的6分钟步行测试(6MWT)距离平均增加。在一些实施方案中，向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约2％、至少约3.5％或至少约8％的6MWT占预计值百分比(6MWT％)平均增加。

[0039] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中，向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约1.1％至约4.7％的95％置信区间内约2.89％的直立姿势时FVC％平均增加。在一些实施方案中，向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约12.4米至约52米的95％置信区间内约32.2米的6分钟步行测试(6MWT)距离平均增加。在一些实施方案中，向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约1.9％至约8.1％的95％置信区间内约5.0％的6MWT占预计值百分比(6MWT％)平均增加。在一些实施方案中，向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约4.5％至约12.9％的95％置信区间内约8.7％的直立姿势时最大吸气压力占预计值百分比(MIP％)平均增加。在一些实施方案中，向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约5.2％至约16.5％的95％置信区间内至少约10.9％的直立姿势时最大呼气压力百分比(MEP％)平均增加。在一些实施方案中，向多名人个体施用药物组合物持续49周导致在约169牛顿(N)至约352N的95％置信区间内约260N的下肢手持式测力法(HHD)得分平均增加。在一些实施方案中，向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约97.8N至约249N的95％置信区间内约174N的上肢HHD得分平均增加。在一些实施方案中，向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约2.7至约5.2的95％置信区间内约4.0的快速运动功能测试(QMFT)总得分平均增加。在一些实施方案中，向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约-0.94至约0.43的95％置信区间内约-0.25的步态、登楼梯、高尔动作和椅子测试(GSGC)得分平均变化。在一些实施方案中，向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约2.2至约5.8的95％置信区间内约4.0的GMFM-88维度D得分平均增加。在一些实施方案中，向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在

约0.72至约4.5的95％置信区间内约2.6的GMFM-88维度E得分平均增加。在一些实施方案中，向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约0.40至约4.4的95％置信区间内2.4的健康相关生活质量健康调查12条简表(SF-12)躯体健康得分(PCS)平均增加。在一些实施方案中，向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约0.45至约5.3的95％置信区间内2.9的SF-12精神健康得分(MCS)平均增加。在一些实施方案中，向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致约10.8％的尿HEX4水平平均降低，其标准差为约24.0％。在一些实施方案中，向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致约38.0％的肌酸激酶水平平均降低，其标准差为约24.9％。在一些实施方案中，向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致约43.3％的丙氨酸转氨酶(ALT)水平平均降低，其标准差为约24.7％。在一些实施方案中，向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致约46.1％的天冬氨酸转氨酶(AST)水平平均降低，其标准差为约20.2％。

[0040] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中，所述个体先前未接受过用重组GAA的治疗。在一些实施方案中，所述个体先前已接受过用重组GAA的治疗。在一些实施方案中，所述个体已接受过至少6个月(例如，至少12个月)的用重组GAA的治疗。在一些实施方案中，所述个体在用所述重组GAA治疗后显示临床衰退，其中所述临床衰退是通过评估选自以下的一个或多个参数来确定：呼吸功能、运动技能和心脏参数。在一些实施方案中，所述个体对用所述重组GAA的治疗具有次最佳临床反应，其中所述临床反应是通过评估选自以下的一个或多个参数来确定：呼吸功能、运动技能和心脏参数。在一些实施方案中，所述重组GAA是阿葡糖苷酶α。

[0041] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中，在所述治疗之前，所述个体具有在约30％与约85％之间(例如，至少约30％、40％、50％、60％、70％或更多中的任一个)的直立姿势时用力肺活量占预计值百分比(FVC％)。

[0042] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中，在所述治疗之前，所述个体能够在不停止和没有行走辅助装置的情况下行走至少约40米(例如，至少约50、60、70、80、90、100米或更多)。

[0043] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中，所述个体未患有庞贝特异性心脏肥大。

[0044] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中，所述个体患有来自任何组织来源的已证实GAA酶缺乏症。在一些实施方案中，所述个体具有至少2个已证实GAA基因变体。在一些实施方案中，所述个体患有来自任何组织来源的已证实GAA酶缺乏症和具有至少2个已证实GAA基因变体。

[0045] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中，向所述个体施用所述药物组合物持续至少约49周，例如至少1年、2年、3年、4年、5年或更长时间。

[0046] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中，所述个体在接受所述治疗后(例如，在所述治疗的第49周时)具有至少约1.13％的直立姿势时FVC％增加。在一些实施方案中，所述个体在接受所述治疗后(例如，在所述治疗的第49周时)具有至少约2.89％的直立姿势时FVC％增加。在一些实施方案中，所述个体在接受所述治疗后(例如，在所述治疗的第49周时)具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约2.43％的直立姿势时FVC％增加。

[0047] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中，所述个体在接受所述治疗后(例如，在

所述治疗的第49周时)具有至少约12.47米的6分钟步行测试(6MWT)距离增加。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)具有至少约32.21米的6MWT距离增加。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比长至少约30.01米的6MWT距离增加。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)具有至少约1.95%的6MWT占预计值百分比(6MWT%)距离增加。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)具有至少约5.02%的6MWT%增加。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比长至少约4.71%的6MWT%增加。

[0048] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)具有不超过约0.29%的直立姿势时最大吸气压力占预计值百分比(MIP%)降低。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比低至少约2.58%的直立姿势时MIP%降低。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后具有至少约8.70%的直立姿势时最大吸气压力占预计值百分比(MIP%)增加。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约4.40%的直立姿势时MIP%增加。

[0049] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)具有至少约2.39%的直立姿势时最大呼气压力占预计值百分比(MEP%)增加。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比低至少约2.61%的直立姿势时MEP%增加。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后具有至少约10.89%的直立姿势时最大呼气压力百分比(MEP%)增加。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约2.51%的直立姿势时MEP%增加。

[0050] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)具有至少约169.11牛顿的下肢手持式测力法(HHD)得分增加。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)具有至少约260.69牛顿的下肢HHD得分增加。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约106.97牛顿的下肢HHD得分增加。

[0051] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)具有至少约97.84牛顿的上肢手持式测力法(HHD)得分增加。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)具有至少约173.54牛顿的上肢HHD得分增加。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约63.87牛顿的上肢HHD得分增加。

[0052] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)具有至少约2.72的快速运动功能测试(QMFT)总得分增加。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)具有至少约3.98的QMFT总得分增加。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第

49周时)具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约2.08的QMFT总得分增加。

[0053] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)具有至少约0.40的健康相关生活质量健康调查12条简表(SF-12)躯体健康得分(PCS)增加。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)具有至少约2.37的SF-12PCS增加。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约0.77的SF-12PCS增加。

[0054] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)具有至少约0.47的SF-12精神健康得分(MCS)增加。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)具有至少约2.88的SF-12精神健康得分(MCS)增加。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约2.12的SF-12MCS增加。

[0055] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后具有至少约53.90%的尿HEX4水平降低。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比低至少约43.14%的尿HEX4水平降低。

[0056] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后具有至少约38.02%的肌酸激酶水平降低。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比低至少约23.89%的肌酸激酶水平降低。

[0057] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比低至少约33.9%的丙氨酸转氨酶(ALT)水平降低。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后具有至少约43.32%的ALT水平降低。

[0058] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比低至少约32.28%的天冬氨酸转氨酶(AST)水平降低。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后具有至少约46.12%的AST水平降低。

[0059] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中,根据骨骼肌磁共振成像(MRI),所述个体在所述治疗过程中具有稳定的Mercuri得分。在一些实施方案中,根据骨骼肌MRI成像,所述个体在所述治疗过程中具有稳定的3点Dixon脂肪分数。在一些实施方案中,根据骨骼肌MRI成像,所述个体在所述治疗过程中具有稳定的进行或没有进行B1校正的T2水。在一些实施方案中,所述骨骼肌MRI是在所述个体的股四头肌和/或腘绳肌中进行。在一些实施方案中,所述Mercuri得分在至少3年(例如,至少4年、4.5年、5年或更长时间)内不改变超过5%(例如,不超过2%、1%、0.5%或更少)。

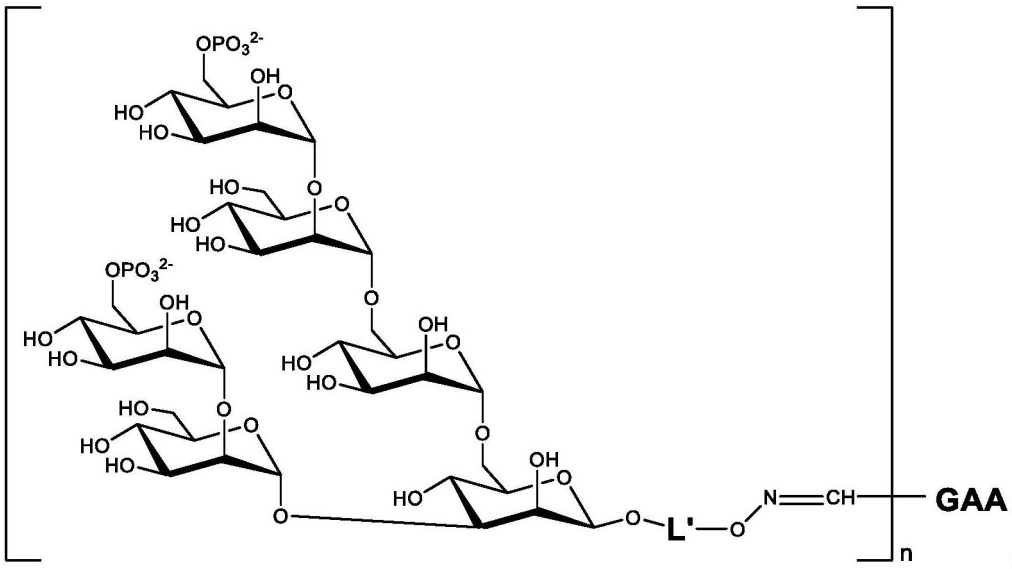
[0060] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比具有更低的治疗相关不良事件(TEAE)风险。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比具有更低的输注相关反应(IAR)风险。

[0061] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中,所述个体具有随时间渐减的针对所述寡糖-蛋白质缀合物的抗药物抗体(ADA)水平。

[0062] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中,将所述药物组合物每两周一次施用至所述个体。在一些实施方案中,所述药物组合物是静脉内施用的。

[0063] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中，所述药物组合物是从包含所述寡糖-蛋白质缀合物的冻干配制品重构的。在一些实施方案中，所述药学上可接受的载体包含甘露醇。在一些实施方案中，所述药学上可接受的载体包含甘氨酸。在一些实施方案中，所述药学上可接受的载体包含组氨酸。在一些实施方案中，所述药物组合物的pH为约6.2。在一些实施方案中，所述药学上可接受的载体包含约10-50mM组氨酸、约0.25％-2％甘氨酸、约1％-4％甘露醇和约0.005％-0.05％聚山梨醇酯80。在一些实施方案中，所述药学上可接受的载体包含约10mM组氨酸、约2％甘氨酸、约2％甘露醇和约0.01％聚山梨醇酯80。

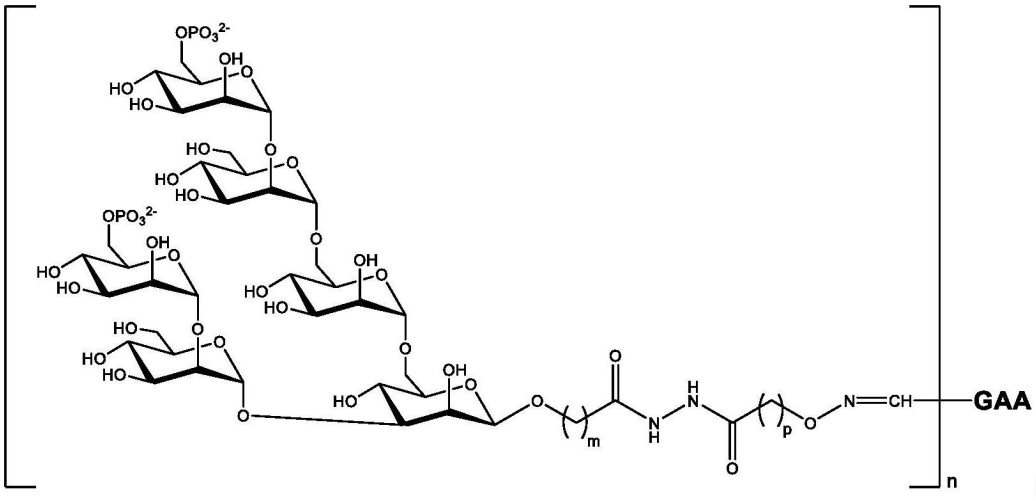
[0064] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中，所述寡糖-蛋白质缀合物具有式II的结构：

[0065] 

(II),

[0066] 其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，L'是化学接头，并且n是1至10。

[0067] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中，所述寡糖-蛋白质缀合物具有式III的结构：

[0068] 

(III),

[0069] 其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，n是1至10，并且其中m和p独立地选自范围为1至10的整数。在一些实施方案中，m是3并且p是1。在一些实施方案中，n是5-7。

[0070] 在根据上述任一种方法的一些实施方案中，所述GAA是在中国仓鼠卵巢(CHO)细胞

中产生的人GAA。在一些实施方案中，所述人GAA具有糖型α。在一些实施方案中，所述寡糖-蛋白质缀合物是艾瓦葡糖苷酶α(avalglucosidase alfa)。

[0071] 还提供了用于在治疗LOPD中使用的组合物、试剂盒和制品。

附图说明

[0072] 图1汇总了用于实施例1的临床试验的患者选择以及关键的纳入和排除标准。本研究(NCT02782741;EFC14028;2016-000942-77)是一项3期、多中心、多国、随机、双盲试验，其比较了静脉内艾瓦葡糖苷酶α与阿葡糖苷酶α在治疗患有LOPD的患者方面的功效和安全性。

[0073] 图2提供了研究设计、患者和时间表的示意性汇总。指示出研究和治疗群组的不同阶段。指示出静脉内(IV)用于LOPD(晚发型庞贝病)(qow，每2周)。在预先指定的情况下，筛查期(多至14天)可以延长至多至8周。关于分层因素的随机化(R)1:1比是基于基线用力肺活量、性别、年龄和国家(日本或日本除外)。主要分析期(PAP)包括研究药物输注、安全性评估和功效评价。延长治疗期(ETP)适用于所有患者，与先前随机化无关。

[0074] 图3描绘了患者预处置和分析群体。来自56个研究中心的总共100名患者被随机化。在PAP中5名患者永久中止(全部在阿葡糖苷酶α组中)。95名患者进入ETP。在ETP中4名患者中止:3名来源于PAP艾瓦葡糖苷酶α组，并且1名先前在PAP阿葡糖苷酶α组中。91名患者正在参与ETP。记录不良事件(AE)、主要分析期(PAP)和延长治疗期(ETP)。截至2020年3月19日，ETP正在进行。

[0075] 图4示出了临床研究的基线人口统计学。基线人口统计学代表一般LOPD群体并且在两个治疗组中总体相似。对于一些参数，指示出了最大值(max)、最小值(min)和标准差(SD)值。

[0076] 图5示出了6分钟步行测试(6MWT)、用力肺活量(FVC)、最大呼气压力(MEP)和最大吸气压力(MIP)参数的基线特征。在艾瓦葡糖苷酶α组中一(1)名患者没有对基线时直立MIP和MEP占预计值％的评估;对于两个参数，n＝50。基线特征代表一般LOPD群体并且在两个治疗组中总体相似。

[0077] 图6示出了手持式测力法(HHD)、晚发型庞贝病(LOPD)、精神健康得分(MCS)、PCS、躯体健康得分(PCS)、快速运动功能测试(QMFT)和健康相关生活质量健康调查12条简表(SF-12)参数的基线特征。n值表示对每个参数进行基线评估的患者数量。对于一些参数，指示出了最大值(max)、最小值(min)和标准差(SD)值。基线特征代表一般LOPD群体并且在两个治疗组中总体相似。

[0078] 图7示出了在PAP期间暴露的持续时间。对于两个组中大多数患者，研究药物暴露的持续时间在9与12个月之间:艾瓦葡糖苷酶α组中的50/51(98.0％)患者和阿葡糖苷酶α组中的44/49(89.8％)患者。

[0079] 图8A至图8B示出了占预计FVC％和6MWT距离从基线到第49周的最小二乘(LS)均值绝对变化。图8A示出了占预计FVC％从基线到第49周的LS均值绝对变化。图8B示出了6MWT距离(m，米)从基线到第49周的LS均值绝对变化。与阿葡糖苷酶α相比，艾瓦葡糖苷酶α治疗导致FVC和6MWT从基线到第49周的更大改善。

[0080] 图9A至图9B示出了FVC和6MWT从基线到第49周的变化。图9A示出了占预计FVC％从基线到第49周的最小二乘(LS)均值变化(95％ CI)。图9B示出了6MWT从基线到第49周的LS

均值变化(95% CI)。

[0081] 图10示出了占预计FVC%从基线到第49周的LS均值变化。与阿葡糖苷酶α相比,艾瓦葡糖苷酶α治疗导致占预计FVC%的大2.43%的增加。在第49周时,与用阿葡糖苷酶α治疗的参与者相比,用艾瓦葡糖苷酶α治疗的参与者显示预计FVC的大2.43%的增加(95% CI:-0.13%,4.99%)。在第49周时,相对于基线的LS均值变化%(SE)为艾瓦葡糖苷酶α=2.89%(0.88%)(95% CI:1.13%,4.65%)和阿葡糖苷酶α=0.46%(0.93%)(95% CI:-1.39%,2.31%)。"CI"表示置信区间,而"SE"表示标准误差。

[0082] 图11示出了6MWT距离(m)从基线到第49周的LS均值变化。与阿葡糖苷酶α相比,艾瓦葡糖苷酶α治疗导致6MWT距离的大30.01m的增加。在第49周时,相对于基线的LS均值(SE)变化(m)为艾瓦葡糖苷酶α=32.21m(9.93m)(95% CI:12.47m,51.94m),阿葡糖苷酶α=2.19m(10.40m)(95%CI:-18.48m,22.86m),并且差异=30.01m(14.43m)(95% CI:1.33m,58.69m;p=0.0405)。

[0083] 图12示出了占预计6MWT距离%从基线到第49周的LS均值变化。与阿葡糖苷酶α相比,艾瓦葡糖苷酶α治疗导致占预计6MWT距离%的大4.71%的增加。在第49周时,相对于基线的LS均值(SE)变化%为艾瓦葡糖苷酶α=5.02%(1.54%)(95% CI:1.95%,8.09%)和阿葡糖苷酶α=0.31%(1.62%)(95%CI:-2.90%,3.52%),并且差异=4.71%(2.24%)(95% CI:0.25%,9.17%;p=0.0386)。

[0084] 图13A至图13B示出了艾瓦葡糖苷酶α相比于阿葡糖苷酶α在第49周时占预计MIP%和占预计MEP%相对于基线的变化趋势。图13A示出了从基线到第49周的占预计MIP%LS均值变化。图13B示出了从基线到第49周的占预计MEP%LS均值变化。指示出了LS均值变化的差异。

[0085] 图14示出了从基线到第49周的HHD综合得分LS均值变化。与阿葡糖苷酶α相比,艾瓦葡糖苷酶α在第49周时HHD(下肢)得分相对于基线的变化显示正趋势。差异(LS均值[SE])是106.97(67.17);p=0.1150;95% CI:-26.56,240.5。

[0086] 图15示出了QMFT总得分从基线到第49周的LS均值变化。与阿葡糖苷酶α相比,艾瓦葡糖苷酶α在第49周时QMFT总得分相对于基线的变化显示正趋势。差异(LS均值[SE])是2.08(0.94);p=0.0288;95% CI:0.22,3.95。

[0087] 图16A至图16B示出了健康相关生活质量健康调查12条简表(SF-12)躯体健康得分(PCS)和精神健康得分(MCS)从基线到第49周的LS均值变化。图16A示出了SF-12PCS得分从基线到第49周的LS均值变化。图16B示出了SF-12MCS得分从基线到第49周的LS均值变化。指示出了LS均值变化的差异。相比于阿葡糖苷酶α,艾瓦葡糖苷酶α在第49周时SF-12(PCS和MCS得分)相对于基线的变化显示正趋势。

[0088] 图17示出了艾瓦葡糖苷酶α的安全性概况。报告的数字是在每种类别中具有至少1次治疗中出现的不良事件(TEAE)的患者数量(%)。输注相关反应(IAR)定义为在输注期间或在输注后观察期期间发生的与研究性治疗相关或可能相关的不良事件。在PAP中,一名用阿葡糖苷酶α治疗的患者由于急性心肌梗塞(不相关)的SAE而死亡。阿葡糖苷酶α组中四名患者由于AE而退出试验(包括2名具有IAR的患者);艾瓦葡糖苷酶α组中没有患者退出。艾瓦葡糖苷酶α的安全性概况与NEO1和NEO-EXT研究中的先前长期经验一致,没有新的安全性信号。

[0089] 图18A至图18B示出了占预计FVC％和6MWT距离从第49周到第97周的LS均值变化。对20名转换患者的初步分析显示FVC和6MWT的另外增加。由于试验中的顺序招募，并非所有招募患者都具有到第97周的数据。

[0090] 图19示出了所有随机化患者的患者处置和分析群体。

[0091] 图20A至图20B示出了修改的意向治疗(mITT)群体在PAP中的基线人口统计学特征。

[0092] 图21A至图21D示出了mITT群体在基线时的疾病特征。

[0093] 图22A至图22C示出了mITT群体在PAP中的关键功效参数的基线值。

[0094] 图23A至图23B示出了安全性群体在PAP中的研究性药物产品的持续时间。

[0095] 图24示出了对mITT群体在PAP中的直立姿势时FVC(占预计值％)的按访视相对于基线的变化的估计值和假设检验的主要分析。

[0096] 图25示出了mITT群体的从PAP中的阿葡糖苷酶α转换为ETP中的艾瓦葡糖苷酶α的患者的直立姿势时FVC(占预计值％)从第49周直到第97周的变化。

[0097] 图26A至26B示出了mITT群体在PAP中6MWT(以米计的步行距离和占预计值％)的按访视相对于基线的变化的估计值和假设检验。

[0098] 图27示出了mITT群体的从PAP中的阿葡糖苷酶α转换为ETP中的艾瓦葡糖苷酶α的患者从第49周直到第97周的6MWT(步行距离，以米计)变化。

[0099] 图28示出了mITT群体(年龄为8岁或更大)在PAP中直立姿势时MIP(占预计值％)和MEP(占预计值％)值的按访视相对于基线的变化的估计值和假设检验。

[0100] 图29示出了mITT群体(年龄为6岁或更大)在PAP中手持式测力法(下肢肌肉强度)的按访视相对于基线的变化的估计值和假设检验。

[0101] 图30示出了mITT群体在PAP中快速运动功能测试的按访视相对于基线的变化的估计值和假设检验。

[0102] 图31A至图31B示出了mITT群体(年龄为18岁或更大)在PAP中的SF-12(PCS和MCS得分)按访视相对于基线的变化的估计值和假设检验。

[0103] 图32A至图32B示出了对安全性群体在PAP中的治疗中出现的不良事件的概述。

[0104] 图33A至图33B示出了在重新分析数据后，艾瓦葡糖苷酶α相比于阿葡糖苷酶α在第49周时占预计MIP％和占预计MEP％相对于基线的变化趋势。由于基线时的MIP占预计值％和MEP占预计值％不可信，排除了四名患者(每组中2名)。图33A示出了在重新分析后，MIP占预计值％从基线到第49周的LS均值变化。LS均值变化的差异为4.40(3.04)；p＝0.1505；95％ CI:-1.63,10.44。图33B示出了在重新分析后，MEP占预计值％从基线到第49周的LS均值变化。LS均值变化的差异为2.51(4.14)；p＝0.5449;95％ CI:-5.70,10.73。

[0105] 图34示出了以下庞贝病生物标记的基线特征：尿Hex4、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、肌酸激酶(CK)和肌酸激酶心肌带(CK-MB)。两组中的庞贝病生物标记在基线时均升高。正常范围如下：尿Hex4(mmol/mol)：0.194-3.36(男性和女性，年龄13-18岁)，0.142-1.92(男性和女性，年龄>18岁)；ALT(IU/L)：6-34(女性，年龄<69岁)、6-32(女性，年龄>69岁)、6-43(男性，10-18岁)、6-35(男性，年龄>69岁)；AST(IU/L)：10-40(男性和女性，年龄7-18岁)、9-34岁(女性，年龄>18岁)、11-36岁(男性，年龄>18岁)；CK(IU/L)：18-169(女性，年龄16-18岁)、26-192(女性，年龄>18岁)、18-408(男性，年龄16-18岁)、39-308

(男性,年龄>18岁);CK-MB(μg/L):0.6-6.3(男性和女性,所有年龄)。n值表示对每个参数进行基线评估的患者数量。

[0106] 图35A至图35B示出了庞贝病生物标记从基线到第49周的均值变化。图35A示出了尿己糖四糖(Hex4)水平的变化百分比从基线到第49周的均值变化。图35B示出了肌酸激酶(CK)水平的变化百分比从基线到第49周的均值变化。图35C示出了从基线到第49周的均值尿Hex4水平。图35D示出了从基线到第49周的均值肌酸激酶水平。在所有参数中,随着时间的推移看到相对于基线的降低(均值±SD),其中在第49周时看到艾瓦葡糖苷酶α组中的患者相比于阿糖苷酶组中的患者具有更大的降低,在第49周时的一些值接近正常范围。PAP,主要分析期;SD,标准差。尿Hex4(mmol/mol cre)的正常范围(图35C中加阴影的):0.194-3.36(男性和女性,年龄13-18岁);和0.142-1.92(男性和女性,年龄>18岁)。CK(IU/L)的正常范围(图35D中加阴影的):18-169(女性,年龄16-18岁);26-192(女性,年龄>18岁);以及18-408(男性,16-18岁)、39-308(男性,年龄>18岁)。

[0107] 图36示出了抗药物抗体(ADA)和中和抗体(NAb)反应。研究期间每月对ADA进行评估,并且所有ADA均是抗艾瓦葡糖苷酶α抗体或抗阿葡糖苷酶α抗体。治疗中出现的ADA的百分比如下计算:100x(治疗加强的+治疗诱导的ADA阳性患者)/(可评价患者的数量)。治疗诱导的ADA的百分比如下计算:100x(治疗诱导的ADA阳性患者)/(基线时ADA阴性的可评价患者的数量)。治疗加强的ADA的百分比如下计算:100x(治疗加强的ADA阳性患者)/(基线时ADA阳性的可评价患者的数量)。

[0108] 图37A至图37C示出了在基线时的研究设计和特征,如实施例2中所述。图37A是研究设计的示意图。本研究包括两个研究期:(1)在先前治疗过的和治疗初治的LOPD参与者中对艾瓦葡糖苷酶α的开放标签、多中心、多国、递增剂量研究(NEO1,NTC01898364);和(2)在第一项研究中招募的先前治疗过的和治疗初治的LOPD参与者中对艾瓦葡糖苷酶α的开放标签、多中心、多国研究(NEO-EXT,NTC02032524)。图37B是在先前治疗过和治疗初治的LOPD参与者中对艾瓦葡糖苷酶的NEO1多中心、多国、开放标签、递增剂量研究的示意图(Pena,L.D.M.等人(2019)Neuromuscul Disord.29(3):167-186)。图37C示出了第一项研究的基线时的参与者特征,如实施例2中所述。根据Quanjer,P.H.等人(2012)Eur Respir J.40(6):1324-43计算预计直立FVC。当在图中显现时:qow,每隔一周;LOPD,晚发型庞贝病;*对阿葡糖苷酶α初治;†先前阿葡糖苷酶α≥9个月;6MWT,6分钟步行测试;FVC,用力肺活量;SD,标准差。

[0109] 图38示出了第一研究期的基线时的疾病负担,如实施例2中所述。当在图中显现时:6MWT,6分钟步行测试;GMFM-88,粗大运动功能测量-88;GSGC,步态、登楼梯、高尔动作、椅子测试;HHD,手持式测力法;QMFT,快速运动功能测试;以及SD,标准差。使用的Mercuri分级为:1=正常外观;2=轻度受累;3=中度受累;4=重度受累。对于具有B1的T2,异常值定义为>39ms。

[0110] 图39示出了基线股四头肌Mercuri等级与糖原组织面积之间的关系。

[0111] 图40A至图40D示出了个体参与者在股四头肌和腘绳肌中的3点Dixon脂肪分数轨迹。图40A至图40B示出了在NEO1(基线)和NEO-EXT期间,初治组股四头肌(n=7)(图40A)和腘绳肌(n=7)(图40B)中的3点Dixon脂肪分数轨迹。图40A至图40B示出了在NEO1(基线)和NEO-EXT期间,转换组股四头肌(n=9)(图40C)和腘绳肌(n=9)(图40D)中的3点Dixon脂肪

分数轨迹。当在图中显现时:CI,置信区间;qow,每隔一周。显示的值是基于左偏侧性和右偏侧性的平均值。假定非结构化协方差结构,使用随机截距模型计算斜率,其中时间(周)为固定效应,并且截距为随机效应。

[0112] 图41A示出了在测量呼吸肌功能、功能耐久性、肌肉强度和运动功能的主要(FVC)、次要和其他功效结局中,艾瓦葡糖苷酶α组相比于阿葡糖苷酶α组相对于基线的变化的LS均值(95% CI)差异。图41B示出了在测量健康相关的生活质量(QoL)的次要和其他功效结局中,艾瓦葡糖苷酶α组相比于阿葡糖苷酶α组相对于基线的变化的LS均值变化(95% CI)差异。EuroQol 5个维度5个响应水平量表(EQ-5D-5L)健康效用值是按治疗基于使用英国关税的健康状态效用值(5L)确定的(crosswalk方法)。对于庞贝疾病症状量表(PDSS),呼吸急促得分包括呼吸和躺下时的呼吸;总体疲劳得分包括疲倦、疲劳、任何地方的肌肉无力、下身肌肉无力和上身肌肉无力;上肢无力得分包括臂部肌肉无力和手部肌肉无力;并且疼痛得分包括肌肉酸痛和疼痛;疲劳/疼痛得分包括总体疲劳得分、上肢无力得分和疼痛得分。对于庞贝病影响量表(PDIS),情绪得分包括焦虑、担忧和抑郁;并且完成活动难度得分包括步行难度、攀登难度、起立难度、弯腰难度和蹲下难度。当在图中显现时:6MWT,6分钟步行测试;EQ-5D-5L,EuroQol 5个维度5个响应水平量表;EQ-5D-VAS,EuroQol 5维度视觉模拟量表;FVC,用力肺活量;HHD,手持式测力法;MCS,精神健康总评;MEP,最大呼气压力;MIP,最小呼气压力;PCS,躯体健康总评;PDIS,庞贝病影响量表;PDSS,庞贝病症状量表;PGIC,患者总体变化印象;QMFT,快速运动功能测试;R-Pact,Rasch建立的庞贝特异性活动;和SF-12,健康调查12项简表。

[0113] 图42A示出了从基线到第49周的均值丙氨酸转氨酶(ALT)水平。图42B示出了ALT水平从基线到第49周的均值变化百分比。SD,标准差。ALT(IU/L)的正常范围(图42A中加阴影的):6-34(女性,年龄<69岁);6-32(女性,年龄>69岁);6-43(男性,年龄10-18岁);以及6-35岁(男性,年龄>69岁)。

[0114] 图43A示出了从基线到第49周的均值天冬氨酸转氨酶(AST)水平。图43B示出了AST水平从基线到第49周的均值变化百分比。SD,标准差。AST(IU/L)的正常范围(图43A中加阴影的):6-34(女性,年龄<69岁);6-32(女性,年龄>69岁);6-43(男性,年龄10-18岁);以及6-35岁(男性,年龄>69岁)。

具体实施方式

[0115] 本申请提供用于使用寡糖-酸性α-葡糖苷酶(GAA)缀合物治疗晚发型庞贝病(LOPD)的组合物和方法。在一些实施方案中,所述寡糖-GAA缀合物是艾瓦葡糖苷酶α。艾瓦葡糖苷酶α在人类患者中的临床试验证明了本文所述的组合物用于治疗LOPD的功效和安全性。

[0116] I.定义

[0117] 本文所用的术语与本领域通常所用的术语相同,除非下文另外定义。

[0118] 术语“酸性α-葡糖苷酶”与“GAA”在本文中可互换使用,是指蛋白质酸性α-葡糖苷酶。在一些实施方案中,所述GAA是重组GAA。在一些实施方案中,所述GAA是人GAA。

[0119] 如本文所用,“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”是用于获得有益或所需结果(包括临床结果)的方法。出于本申请的目的,有益或所需临床结果包括但不限于以下中

的一种或多种:减少所述疾病所致的一种或多种症状、减小所述疾病的范围、稳定所述疾病(例如,预防或延迟所述疾病的恶化)、预防或延迟所述疾病的扩散、预防或延迟所述疾病的发生或复发、延迟或减慢所述疾病的进展、改善所述疾病状态、提供所述疾病的缓解(部分或完全)、减小治疗所述疾病所需的一种或多种其他药物的剂量、延迟所述疾病的进展、提高生活质量和/或延长存活期。“治疗”还涵盖减少庞贝病(如LOPD)的病理后果。本申请的方法考虑了这些治疗方面中的任何一个或多个。

[0120] 术语“个体”、“受试者”与“患者”在本文中可互换使用以描述哺乳动物,包括人。在一些实施方案中,所述个体是人。在一些实施方案中,所述个体患有LOPD。在一些实施方案中,所述个体需要治疗。

[0121] 如本领域中所理解,“有效量”是指组合物(例如包含艾瓦葡糖苷酶α的组合物)足以产生所需治疗结局(例如,降低LOPD的一种或多种症状的严重程度或持续时间,使所述严重程度稳定,或将所述一种或多种症状消除)的量。对于治疗性使用,有益或所需结果包括例如减少所述疾病导致的一种或多种症状(生化、组织学和/或行为的症状,包括其并发症和在疾病发展期间呈现出的中间病理表型)、提高患有所述疾病的那些患者的生活质量、减少治疗疾病所需的其他药物的剂量、增强另一种药物的效果、延迟所述疾病的进展和/或延长患者存活期。在一些实施方案中,所述治疗剂的有效量可以延长存活期(包括总存活期和无进展存活期);引起客观反应(包括完全反应或部分反应);在一定程度上缓解所述疾病或病症的一种或多种体征或症状;和/或提高所述受试者的生活质量。

[0122] 如本文所用,“基线值”是指在治疗开始之前或治疗开始时个体的临床参数或生物标记的值。

[0123] 术语“药物组合物”是指如下制剂:其所呈形式使得其中所含活性成分的生物活性有效,并且其不含对将被施用所述配制品的受试者具有不可接受的毒性的另外的组分。

[0124] “药学上可接受的载体”是指药物配制品中除了活性成分以外的对受试者无毒的一种或多种成分。药学上可接受的载体包括但不限于缓冲液、赋形剂、稳定剂、冷冻保护剂、张度剂、防腐剂及其组合。

[0125] 术语“包装说明书”用于指治疗产品的商业包装中通常包括的说明书,其含有关于涉及此类治疗产品的使用的适应症、用法、剂量、施用、组合疗法、禁忌证和/或警告的信息。

[0126] “制品”是任何制造物(例如,包装或容器)或试剂盒,其包含至少一种试剂(例如,用于治疗疾病或病症(例如,LOPD)的药物)或者用于特异性检测本文所述生物标记的探针。在某些实施方案中,该制造物或试剂盒作为用于实施本文所述的方法的单元进行促销、分发或销售。

[0127] 这里对“约”值或参数的提及包括(并描述)针对该值或参数本身的变化。例如,关于“约X”的描述包括“X”的描述。

[0128] 如本文所用,对“不是”某个值或参数的提及通常意指并描述“不同于”某个值或参数。例如,方法并非用于治疗X型疾病意指所述方法用于治疗除了X以外的类型的疾病。

[0129] 本文使用的术语“约X-Y”具有与“约X至约Y”相同的含义。

[0130] 如本文中以及在所附权利要求中所用,单数形式“一个/一种(a/an)”或“所述(the)”包括复数指代物,除非上下文明确指示其他情况。

[0131] 如本文所用,术语“和/或”,如“A和/或B”这样的短语旨在包括A和B两者;A或B;A

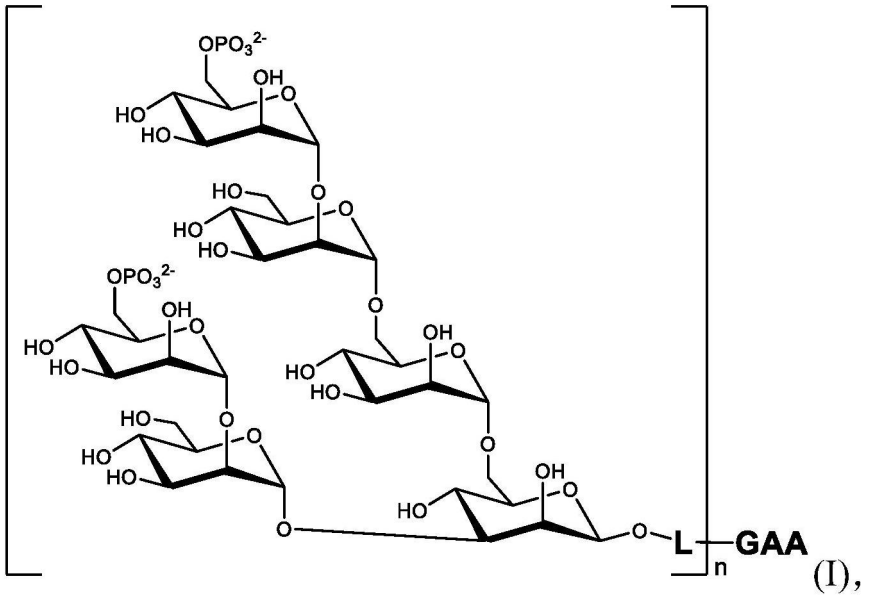
(单独)；和B(单独)。同样地，如本文所用，术语“和/或”，如“A、B和/或C”这样的短语旨在涵盖以下实施方案中的每一个：A、B和C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A和C；A和B；B和C；A(单独)；B(单独)；和C(单独)。

[0132] 应了解，为清楚起见在分开的实施方案的上下文中描述的本发明技术的某些特征也可以在单个实施方案中组合提供。相反，为了简洁起见，在单个实施方案的背景中描述的本发明技术的多种特征也可以分开提供或以任何合适的子组合来提供。关于本文所述组合物和方法的实施方案的所有组合明确涵盖于本发明技术中并且公开于本文中，就如同单独且明确地公开每种和每个组合一样。另外，在描述此类变量的实施方案中，所述组合物和方法的特征和特性的所有子组合也明确涵盖于本发明技术中并且公开于本文中，就如同在本文中单独且明确地公开每种和每个这种子组合一样。

[0133] II.治疗方法

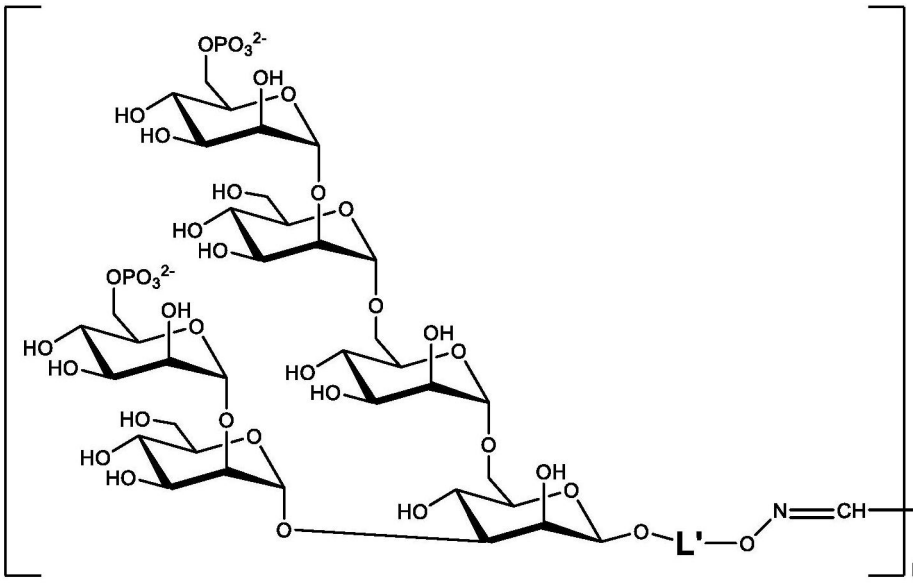
[0134] 本申请提供在有需要的个体中使用本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α)治疗庞贝病(如晚发型庞贝病(LOPD))的方法。

[0135] 在一些实施方案中，本公开文本提供一种在人个体中治疗庞贝病的方法，所述方法包括向所述个体施用有效量的药物组合物，所述药物组合物包含寡糖-蛋白质缀合物，其中所述寡糖蛋白质和药学上可接受的载体，其中所述寡糖-蛋白质缀合物具有式I的结构：

[0136] 

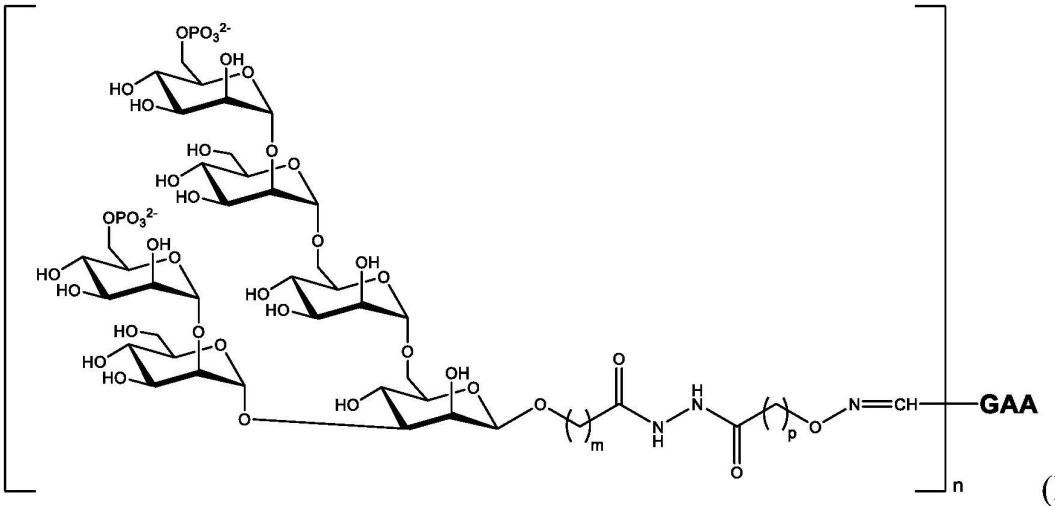
(I)，

[0137] 其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，L是连接所述寡糖与所述GAA的化学接头，并且n是1至10。在一些实施方案中，将所述药物组合物以约5mg/kg至约40mg/kg(例如，约20mg/kg)的剂量施用。在一些实施方案中，所述药学上可接受的载体包含组氨酸、甘氨酸、甘露醇和/或聚山梨醇酯80。在一些实施方案中，所述药学上可接受的载体包含约10-50mM(例如，约10mM)组氨酸、约0.25％-2％(例如，约2％)甘氨酸、约1％-4％(例如，约2％)甘露醇和约0.005％-0.05％(例如，约0.01％)聚山梨醇酯80。在一些实施方案中，所述药物组合物的pH为约5.5至约6.5，如约6.2。在一些实施方案中，所述庞贝病是LOPD。在一些实施方案中，所述寡糖-蛋白质缀合物具有式(II)的结构：

[0138] 

(II),

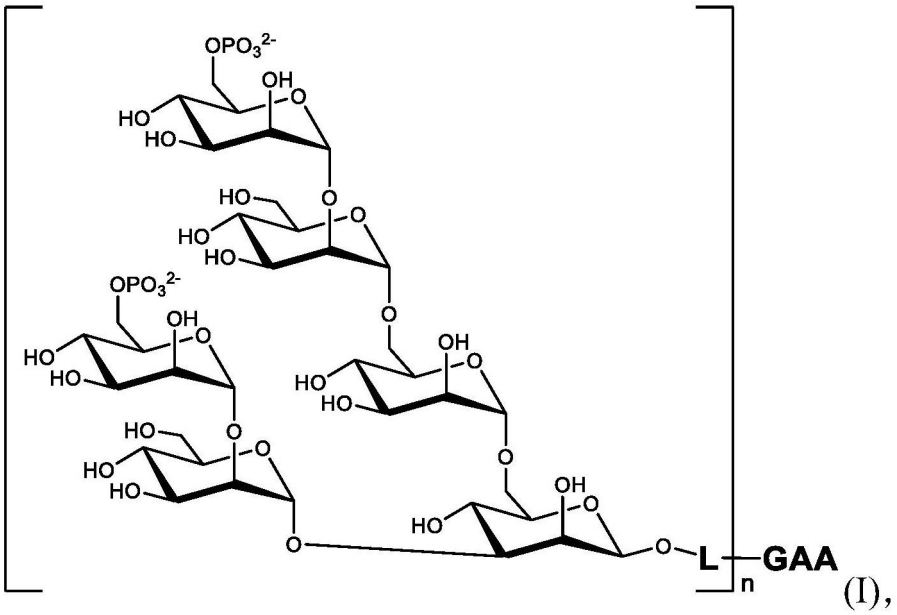
[0139] 其中GAA是酸性α-葡糖苷酶,L'是化学接头,并且n是1至10。在一些实施方案中,所述寡糖-蛋白质缀合物具有式(III)的结构:

[0140] 

(III),

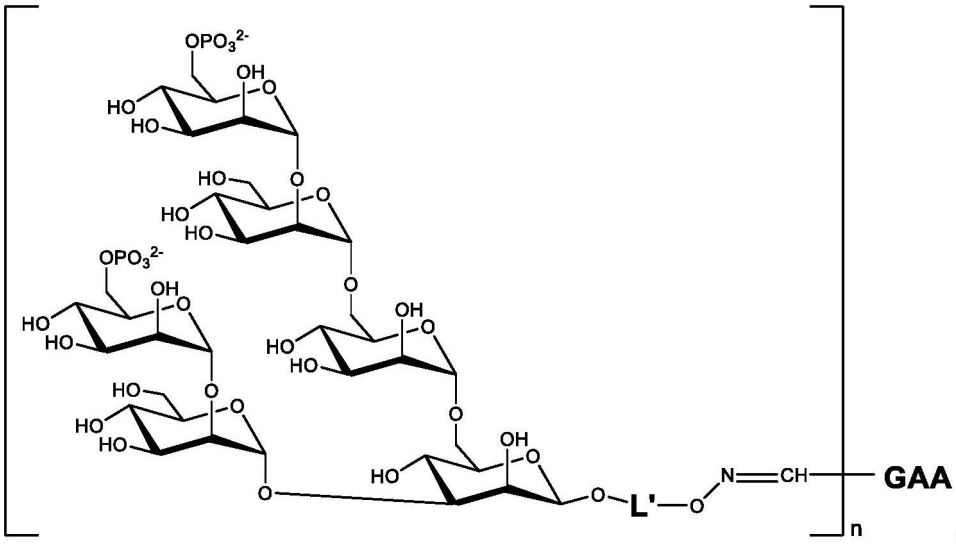
[0141] 其中GAA是酸性α-葡糖苷酶,n是1至10,并且m和p独立地选自范围为1至10的整数。在一些实施方案中,m是3并且p是1。在一些实施方案中,n是5-7。在一些实施方案中,所述寡糖-蛋白质缀合物是艾瓦葡糖苷酶α(avalglucosidase alfa)。在一些实施方案中,所述寡糖-蛋白质缀合物是艾瓦葡糖苷酶α(avalglucosidase alfa)。在一些实施方案中,所述个体在所述治疗开始时是约3岁至约18岁。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗之前具有约30%至约50%的用力肺活量(FVC)占预计值百分比。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗之前能够在不停止或不使用辅助装置的情况下行走约40米至约50米。

[0142] 在一些实施方案中,提供一种治疗人个体中的LOPD的方法,所述方法包括向所述个体施用药物组合物,所述药物组合物包含寡糖-蛋白质缀合物和药学上可接受的载体,其中所述寡糖-蛋白质缀合物具有式I的结构:

[0143] 

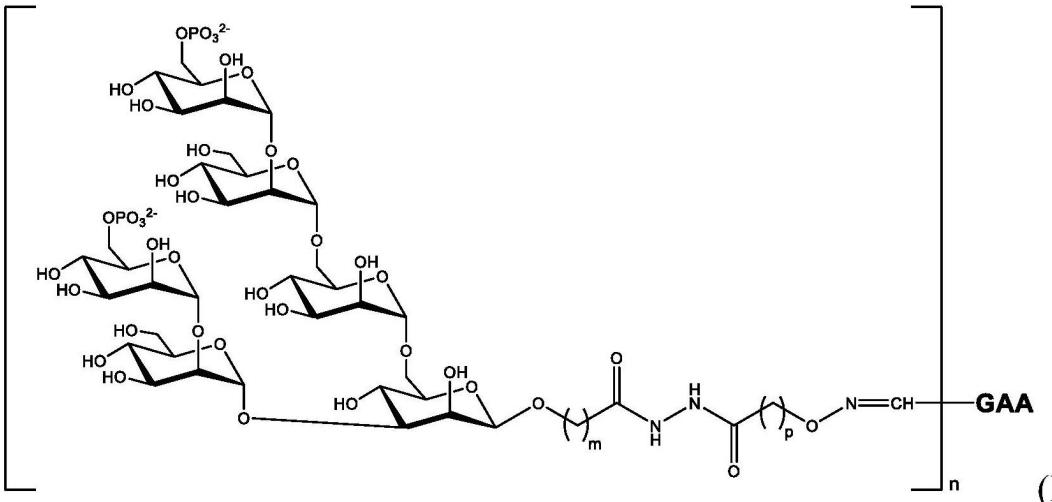
(I),

[0144] 其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，L是连接所述寡糖与所述GAA的化学接头，并且n是1至10，并且其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中，所述寡糖-蛋白质缀合物具有式II的结构：

[0145] 

(II),

[0146] 其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，L'是化学接头，并且n是1至10。在一些实施方案中，所述寡糖-蛋白质缀合物具有式III的结构：

[0147] 

(III),

[0148] 其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，n是1至10，并且m和p独立地选自范围为1至10的整数。在一些实施方案中，m是3并且p是1。在一些实施方案中，n是5-7。在一些实施方案中，所述寡糖-蛋白质缀合物是艾瓦葡糖苷酶α(avalglucosidase alfa)。在一些实施方案中，所述个体在所述治疗开始时是约3岁至约18岁。在一些实施方案中，所述个体在接受所述治疗之前具有约30％至约50％的用力肺活量(FVC)占预计值百分比。在一些实施方案中，所述个体在接受所述治疗之前能够在不停止或不使用辅助装置的情况下行走约40米至约50米。

[0149] 用力肺活量(FVC)是用于评估庞贝病患者的呼吸肌强度的常用临床参数。FVC数据通常被报告为占FVC预计正常值的百分比，其在本文中称为“FVC占预计值百分比”、“FVC占预计值％”或“FVC％”。FVC是如通过肺量测定法测量的，在尽可能深呼吸后可以从患者肺部用力呼出的空气量。当患者处于直立姿势时，可以评估FVC。FVC的减少与呼吸系统并发症和死亡的发生率增加相关。

[0150] 在一些实施方案中，提供一种治疗一名人个体或多名人个体中的LOPD的方法，所述方法包括向所述个体或所述多名人个体中的每一名施用药物组合物，所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体，其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约1.1％、至少约2.3％或至少约4.6％的直立姿势时FVC％平均增加。在一些实施方案中，提供一种治疗一名人个体或多名人个体中的LOPD的方法，所述方法包括向所述个体或所述多名人个体中的每一名施用药物组合物，所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体，其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约1.1％至约4.7％的95％置信区间内约2.89％的直立姿势时FVC％平均增加。在一些实施方案中，提供一种治疗人个体中的LOPD的方法，所述方法包括向所述个体施用药物组合物，所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体，其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用，并且所述个体在接受至少约49周的所述治疗后具有至少约1.13％(例如，至少约2.89％)的直立姿势时FVC％增加。在一些实施方案中，提供增加患有LOPD的人个体中的FVC的方法，所述方法包括向所述个体施用包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体的药物组合物，并且其中将所述药物组合

物以约20mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中，所述寡糖-蛋白质缀合物是艾瓦葡糖苷酶α(avalglucosidase alfa)。在一些实施方案中，所述个体在接受所述治疗后(例如，在所述治疗的第49周时)具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约2.43％的直立姿势时FVC％增加。

[0151] 在一些实施方案中，当治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有至少约以下值中的任一个的FVC％增加：0.25％、0.5％、1％、1.25％、1.5％、1.75％、2％、2.25％、2.5％、2.75％、3％、3.25％、3.5％、3.75％、4％、4.25％、4.5％、4.75％、5.0％或更多。在一些实施方案中，当治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有约以下值中的任一个的FVC％增加：1.5％、1.75％、2％、2.25％、2.5％、2.75％、3％、3.25％、3.5％、3.75％、4％、4.25％、4.5％或更多，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有至少约以下值中的任一个的FVC％增加：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有不超过约以下值中的任一个的FVC％增加：90％、80％、70％、60％、50％、40％、30％、20％或10％。在一些实施方案中，所述个体具有约以下值中的任一个的FVC％增加：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，所述个体在接受特定持续时间的所述治疗后与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比具有至少约0.25％、0.5％、1％、1.25％、1.5％、1.75％、2％、2.25％、2.5％、2.75％、3％、3.25％、3.5％、3.75％、4％、4.25％、4.5％或更高的FVC％增加。在一些实施方案中，所述个体的FVC％是在治疗约以下值中的任一时间后测量的：1个月、2个月、3个月、13周、6个月、25周、7个月、8个月、9个月、37周、49周、12个月、2年、5年、10年或更长时间，包括这些值之间的任何值或范围。

[0152] 在一些实施方案中，所述个体在治疗至少约13周后具有约1.5至约4.59(例如，约3.05或更多)的FVC％增加。在一些实施方案中，所述个体在治疗至少约25周后具有约1.62至约4.80(例如，约3.21或更多)的FVC％增加。在一些实施方案中，所述个体在治疗至少约37周后具有约0.23至约4.19(例如，约2.21或更多)的FVC％增加。在一些实施方案中，所述个体在治疗至少约49周后具有约1.13至约4.65(例如，约2.89或更多)的FVC％增加。

[0153] 在一些实施方案中，所述个体在接受至少约13周的所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约2.40％的直立姿势时FVC％增加。在一些实施方案中，所述个体在接受至少约25周的所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约2.64％的直立姿势时FVC％增加。在一些实施方案中，所述个体在接受至少约37周的所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约1.66％的直立姿势时FVC％增加。在一些实施方案中，所述个体在接受至少约49周的所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约2.43％的直立姿势时FVC％增加。

[0154] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在置信区间内约2.89％或在2％与3％之间的直立姿势时FVC％平均增加。在一些实施方案中，直立姿势时FVC％平均增加在1％与5％之间或在1.1％至4.7％之间。在一些实施方案中，所述置信区间是95％置信区间。在某些实施方案中，所述95％置信区间是在1.1％至4.7％之间。在其他实施方案中，在所述个体接受49周的治疗后，直立姿势时FVC％平均增加是约2.89％，其95％置信区间为1.1％至4.7％。

[0155] 在一些实施方案中，向多名个体施用所述药物组合物持续49周导致在置信区间内约2.89％的直立姿势时FVC％平均增加。在一些实施方案中，直立姿势时FVC％的平均增加在1.1％至4.7％之间。在一些实施方案中，所述置信区间是95％置信区间。在某些实施方案中，所述95％置信区间是在1.1％至4.6％之间。在其他实施方案中，直立姿势时FVC％平均增加是约2.89％，其95％置信区间为1.1％至4.6％。在一些实施方案中，所述多名个体是51名个体。

[0156] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有至少约2.3％的直立姿势时FVC％增加。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有至少约2.0％的直立姿势时FVC％增加。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在1.1％与4.6％之间的直立姿势时FVC％增加。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在2.3％与5.0％之间的直立姿势时FVC％增加。

[0157] 最大吸气压力(MIP)和最大呼气压力(MEP)测量呼吸肌的最大施力MIP和MEP是用于评估患有庞贝病的患者的呼吸功能的临床参数。MIP和MEP可以使用压力计进行测量。“MIP占预计值百分比”、“MIP占预计值％”或“MIP％”是指患者的MIP占预计正常值的百分比。“MEP占预计值百分比”、“MEP占预计值％”或“MEP％”是指患者的MEP占预计正常值的百分比。

[0158] 在一些实施方案中，提供一种治疗一名人个体或多名人个体中的LOPD的方法，所述方法包括向所述个体或所述多名人个体中的每一名施用药物组合物，所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体，其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约4.5％、至少约8.7％或至少约12.5％的直立姿势时最大吸气压力占预计值百分比(MIP％)平均增加。在一些实施方案中，提供一种治疗一名人个体或多名人个体中的LOPD的方法，所述方法包括向所述个体或所述多名人个体中的每一名施用药物组合物，所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体，其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约4.5％至约12.9％的95％置信区间内约8.7％的直立姿势时最大吸气压力占预计值百分比(MIP％)平均增加。

[0159] 在一些实施方案中，所述个体在接受所述治疗后(例如，在所述治疗的第49周时)具有不超过约0.29％的直立姿势时最大吸气压力占预计值百分比(MIP％)降低。在一些实施方案中，所述个体在接受所述治疗后(例如，在所述治疗的第49周时)具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比低至少约2.58％的直立姿势时MIP％降低。

[0160] 在一些实施方案中，所述个体在接受所述治疗后(例如，在所述治疗的第49周时)具有至少约8.70％的直立姿势时最大吸气压力占预计值百分比(MIP％)增加。在一些实施方案中，所述个体在接受所述治疗后(例如，在所述治疗的第49周时)具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约4.40％的直立姿势时MIP％增加。

[0161] 在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有至少约以下值中的任一个的直立姿势时MIP％增加：4％、4.25％、4.5％、4.75％、5％、5.25％、5.5％、5.75％、6％、6.25％、6.5％、6.75％、7％、7.25％、7.5％、7.75％、8％、8.25％、8.5％、8.75％、9％、9.25％、9.5％、9.75％、10％、10.25％、10.5％、10.75％、11％、

11.25%、11.5%、11.75%、12%或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有约以下值中的任一个的直立姿势时MIP%增加：4%、4.25%、4.5%、4.75%、5%、5.25%、5.5%、5.75%、6%、6.25%、6.5%、6.75%、7%、7.25%、7.5%、7.75%、8%、8.25%、8.5%、8.75%、9%、9.25%、9.5%、9.75%、10%、10.25%、10.5%、10.75%、11%、11.25%、11.5%、11.75%、12%或更多，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，所述个体在接受特定持续时间的所述治疗后与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比具有至少约0.25%、0.5%、1%、1.25%、1.5%、1.75%、2%、2.25%、2.5%、2.75%、3%、3.25%、3.5%、3.75%、4%、4.25%、4.5%、4.75%、5%、5.25%、5.5%、5.75%、6%、6.25%、6.5%、6.75%、7%、7.25%、7.5%、7.75%、8%、8.25%、8.5%、8.75%、9%、9.25%、9.5%、9.75%、10%、10.25%、10.5%或更多的直立姿势时MIP%增加。在一些实施方案中，所述个体的直立姿势时MIP%是在治疗约以下值中的任一时间后测量的：1个月、2个月、3个月、13周、6个月、25周、7个月、8个月、9个月、37周、49周、12个月、2年、5年、10年或更长时间，包括这些值之间的任何值或范围。

[0162] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在置信区间内约8.7%或在5%与10%之间或在7%与9%之间的直立姿势时MIP%平均增加。在一些实施方案中，直立姿势时MIP%平均增加在4.5%与12.9%之间或在4%与15%之间或在5%与13%之间。在一些实施方案中，所述置信区间是95%置信区间。在某些实施方案中，所述95%置信区间是在4.5%至12.9%之间。在其他实施方案中，在所述个体接受49周的治疗后，直立姿势时MIP%平均增加是约8.7%，其95%置信区间为4.5%至12.9%。

[0163] 在一些实施方案中，向多名个体施用所述药物组合物持续49周导致在置信区间内约8.7%的直立姿势时MIP%平均增加。在一些实施方案中，直立姿势时MIP%平均增加在4.5%至12.9%之间。在一些实施方案中，所述置信区间是95%置信区间。在某些实施方案中，所述95%置信区间是在4.5%至12.9%之间。在其他实施方案中，直立姿势时MIP%平均增加是约8.7%，其95%置信区间为4.5%至12.9%。在一些实施方案中，所述多名个体是48名个体。

[0164] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有至少约6.5%的直立姿势时MIP%增加。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有至少约6.6%的直立姿势时MIP%增加。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在6.6%与8.8%之间的直立姿势时MIP%增加。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在6.5%与9%之间的直立姿势时MIP%增加。

[0165] 在一些实施方案中，提供一种治疗一名人个体或多名人个体中的LOPD的方法，所述方法包括向所述个体或所述多名人个体中的每一名施用药物组合物，所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体，其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约5.2%、至少约10.9%、至少约14.3%或至少约16.5%的直立姿势时最大呼气压力百分比(MEP%)平均增加。在一些实施方案中，提供一种治疗一名人个体或多名人个体中的LOPD的方法，所述方法包括向所述个体或所述多名人个体中的每一名施用药物组合物，所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体，其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂

量施用，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约5.2％至约16.5％的95％置信区间内至少约10.9％的直立姿势时最大呼气压力百分比(MEP％)平均增加。

[0166] 在一些实施方案中，所述个体在接受所述治疗后(例如，在所述治疗的第49周时)具有至少约2.39％的直立姿势时最大呼气压力占预计值百分比(MEP％)增加。在一些实施方案中，所述个体在接受所述治疗后(例如，在所述治疗的第49周时)具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比低至少约2.61％的直立姿势时MEP％增加。

[0167] 在一些实施方案中，所述个体在接受所述治疗后(例如，在所述治疗的第49周时)具有至少约10.89％的直立姿势时最大呼气压力占预计值百分比(MEP％)增加。在一些实施方案中，所述个体在接受所述治疗后(例如，在所述治疗的第49周时)具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约2.51％的直立姿势时MEP％增加。

[0168] 在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有至少约以下值中的任一个的直立姿势时MEP％增加：5.0％、5.25％、5.5％、5.75％、6％、6.25％、6.5％、6.75％、7％、7.25％、7.5％、7.75％、8％、8.25％、8.5％、8.75％、9％、9.25％、9.5％、9.75％、10％、10.25％、10.5％、10.75％、11％、11.25％、11.5％、11.75％、12％、12.25％、12.5％、12.75％、13％、13.25％、13.5％、13.75％、14％、14.25％、14.5％或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有约以下值中的任一个的直立姿势时MEP％增加：5.0％、5.25％、5.5％、5.75％、6％、6.25％、6.5％、6.75％、7％、7.25％、7.5％、7.75％、8％、8.25％、8.5％、8.75％、9％、9.25％、9.5％、9.75％、10％、10.25％、10.5％、10.75％、11％、11.25％、11.5％、11.75％、12％、12.25％、12.5％、12.75％、13％、13.25％、13.5％、13.75％、14％、14.25％、14.5％或更多，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，所述个体在接受特定持续时间的所述治疗后与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比具有至少约0.25％、0.5％、1％、1.25％、1.5％、1.75％、2％、2.25％、2.5％、2.75％、3％、3.25％、3.5％、3.75％、4％、4.25％、4.5％、4.75％、5.0％、5.25％、5.5％、5.75％、6％、6.25％、6.5％、6.75％、7％、7.25％、7.5％、7.75％、8％、8.25％、8.5％、8.75％、9％、9.25％、9.5％、9.75％、10％、10.25％、10.5％或更多的直立姿势时MEP％增加。在一些实施方案中，所述个体的直立姿势时MEP％是在治疗约以下值中的任一时间后测量的：1个月、2个月、3个月、13周、6个月、25周、7个月、8个月、9个月、37周、49周、12个月、2年、5年、10年或更长时间，包括这些值之间的任何值或范围。

[0169] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在置信区间内约10.9％或在5％与15％之间或在8％与12％之间或在9％与11％之间的直立姿势时MEP％平均增加。在一些实施方案中，直立姿势时MEP％平均增加在5.2％至16.5％之间或在5％与17％之间。在一些实施方案中，所述置信区间是95％置信区间。在某些实施方案中，所述95％置信区间在5.2％至16.5％之间或在5％与17％之间。在其他实施方案中，在所述个体接受49周的治疗后，直立姿势时MEP％平均增加是约10.9％，其95％置信区间为5.2％至16.5％或在5％与17％之间。

[0170] 在一些实施方案中，向多名个体施用所述药物组合物持续49周导致在置信区间内约10.9％的直立姿势时MEP％平均增加。在一些实施方案中，直立姿势时MEP％平均增加在5.2％至16.5％之间。在一些实施方案中，所述置信区间是95％置信区间。在某些实施方案

中,所述95%置信区间是在5.2%至16.5%之间。在其他实施方案中,直立姿势时MEP%平均增加是约10.9%,其95%置信区间为5.2%至16.5%。在一些实施方案中,所述多名个体是51名个体。

[0171] 在一些实施方案中,所述个体在接受49周的治疗后具有至少约11.3%的直立姿势时MEP%增加。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的治疗后具有至少约8.1%的直立姿势时MEP%增加。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的治疗后具有在8.1%与13.7%之间的直立姿势时MEP%增加。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的治疗后具有在11.3%与14%之间的直立姿势时MEP%增加。

[0172] 6分钟步行测试(6MWT)距离是用于评估庞贝病患者的运动功能的临床参数。如本文所用,6MWT评估能够在不停止或不使用辅助装置的情况下行走至少40米的患者在6分钟内步行的距离。例如,如果在治疗特定持续时间后,相对于基线,所述个体能够在6分钟内步行更大距离,则6MWT有所改善。如本文所用,“6MWT占预计值百分比”或“6MWT%”是指患者的6MWT距离占预计正常值的百分比。

[0173] 在一些实施方案中,提供一种治疗一名人个体或多名人个体中的LOPD的方法,所述方法包括向所述个体或所述多名人个体中的每一名施用药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III,或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体,其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约12.5m、至少约23m或至少约50m的6分钟步行测试(6MWT)距离平均增加。在一些实施方案中,提供一种治疗一名人个体或多名人个体中的LOPD的方法,所述方法包括向所述个体或所述多名人个体中的每一名施用药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III,或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体,其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约12.4米至约52米的95%置信区间内约32.2米的6分钟步行测试(6MWT)距离平均增加。在一些实施方案中,提供一种治疗一名人个体或多名人个体中的LOPD的方法,所述方法包括向所述个体或所述多名人个体中的每一名施用药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III,或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体,其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约2%、至少约3.5%或至少约8%的6MWT占预计值百分比(6MWT%)平均增加。在一些实施方案中,提供一种治疗一名人个体或多名人个体中的LOPD的方法,所述方法包括向所述个体或所述多名人个体中的每一名施用药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III,或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体,其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约1.9%至约8.1%的95%置信区间内约5.0%的6MWT占预计值百分比(6MWT%)平均增加。在一些实施方案中,提供一种治疗人个体中的LOPD的方法,所述方法包括向所述个体施用药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体,其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用,并且所述个体在接受至少约49周的所述治疗后具有至少约12.47米(例如,至少约32.21米)的6MWT距离增加。在一些实施方案中,提供一种治疗人个体中的LOPD的方法,所述方法包括向所述个体施用药物组合物,所述药物

组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体,其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用,并且所述个体在接受至少约49周的所述治疗后具有至少约1.95%(例如,至少约5.02%)的6MWT%增加。在一些实施方案中,提供增加患有LOPD的人个体中的6MWT距离或6MWT%的方法,所述方法包括向所述个体施用包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III,或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体的药物组合物,并且其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中,所述寡糖-蛋白质缀合物是艾瓦葡糖苷酶α(avalglucosidase alfa)。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比长至少约30.01米的6MWT距离增加。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比长至少约4.71%的6MWT%增加。

[0174] 在一些实施方案中,当在治疗特定持续时间后测量时,所述个体具有至少约以下值中的任一个的6MWT距离增加:0.5、1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60米或更多米。在一些实施方案中,当在治疗特定持续时间后测量时,所述个体具有约以下值中的任一个的6MWT距离增加:0.5、1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60米或更多米,包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中,当治疗特定持续时间后测量时,所述个体具有至少约以下值中的任一个的6MWT%增加:0.25%、0.5%、1%、1.25%、1.5%、1.75%、2%、2.25%、2.5%、2.75%、3%、3.25%、3.5%、3.75%、4%、4.25%、4.5%、4.75%、5%、5.25%、5.5%、5.75%、6%、6.25%、6.5%、6.75%、7%、7.25%、7.5%、7.75%、8%、8.25%或更多。在一些实施方案中,当治疗特定持续时间后测量时,所述个体具有约以下值中的任一个的6MWT%增加:0.25%、0.5%、1%、1.25%、1.5%、1.75%、2%、2.25%、2.5%、2.75%、3%、3.25%、3.5%、3.75%、4%、4.25%、4.5%、4.75%、5%、5.25%、5.5%、5.75%、6%、6.25%、6.5%、6.75%、7%、7.25%、7.5%、7.75%、8%、8.25%或更多,包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中,当在治疗特定持续时间后测量时,相对于基线,所述个体具有至少约以下值中的任一个的6MWT距离或6MWT%增加:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些实施方案中,当在治疗特定持续时间后测量时,相对于基线,所述个体具有不超过约以下值中的任一个的6MWT距离或6MWT%增加:90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些实施方案中,所述个体具有约以下值中的任一个的6MWT距离或6MWT%增加:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%,包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中,所述个体在接受特定持续时间的所述治疗后与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比具有至少约5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60米或更长的6MWT距离增加。在一些实施方案中,所述个体在接受特定持续时间的所述治疗后与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比具有至少约0.25%、0.5%、1%、1.25%、1.5%、1.75%、2%、2.25%、2.5%、2.75%、3%、3.25%、3.5%、3.75%、4%、4.25%、4.5%、4.75%、5%、5.25%、5.5%、5.75%、6%、6.25%、6.5%、6.75%、7%、7.25%、7.5%、7.75%、8%、8.25%或更多的6MWT%增加。在一些实施方案中,所述个体的6MWT距离或6MWT%是在治疗约以下值中的任一时间后测量的:1个月、2个月、3个月、13周、6个月、25周、7个月、8个月、9个月、37周、49周、12个月、2年、5年、10年或更长时间,包括这些值之间的任何值或范围。

[0175] 在一些实施方案中,所述个体在治疗至少约13周后具有约0.57m至约35.47m(例如,约18.02m或更多)的6MWT距离增加。在一些实施方案中,所述个体在治疗至少约13周后具有约0.16%至约5.52%(例如,约2.84%或更多)的6MWT%增加。在一些实施方案中,所述个体在治疗至少约25周后具有约7.43m至约47.09m(例如,约27.26m或更多)的6MWT距离增加。在一些实施方案中,所述个体在治疗至少约25周后具有约1.17%至约7.28%(例如,约4.23%或更多)的6MWT%增加。在一些实施方案中,所述个体在治疗至少约37周后具有约10.44m至约46.62m(例如,约28.43m或更多)的6MWT距离增加。在一些实施方案中,所述个体在治疗至少约37周后具有约1.66%至约7.23%(例如,约4.44%或更多)的6MWT%增加。在一些实施方案中,所述个体在治疗至少约49周后具有约12.47m至约51.94m(例如,约32.21m或更多)的6MWT距离增加。在一些实施方案中,所述个体在治疗至少约49周后具有约1.95%至约8.09%(例如,约5.02%或更多)的6MWT%增加。

[0176] 在一些实施方案中,所述个体在接受至少约13周的所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比长至少约2.91m的6MWT距离增加。在一些实施方案中,所述个体在接受至少约13周的所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比长至少约0.88%的6MWT%增加。在一些实施方案中,所述个体在接受至少约25周的所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比长至少约17.67m的6MWT距离增加。在一些实施方案中,所述个体在接受至少约25周的所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比长至少约3.09%的6MWT%增加。在一些实施方案中,所述个体在接受至少约37周的所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比长至少约12.94m的6MWT距离增加。在一些实施方案中,所述个体在接受至少约37周的所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比长至少约2.30%的6MWT%增加。在一些实施方案中,所述个体在接受至少约49周的所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比长至少约30.01m的6MWT距离增加。在一些实施方案中,所述个体在接受至少约49周的所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比长至少约4.71%的6MWT%增加。

[0177] 在一些实施方案中,所述个体在接受49周的治疗后具有在置信区间内约32.2m或在30m与35m之间的6MWT距离平均增加。在一些实施方案中,6MWT距离平均增加在12.5m至51.9m之间或在12m与52m之间。在一些实施方案中,所述置信区间是95%置信区间。在某些实施方案中,所述95%置信区间在12.5m至51.9m之间或在12m与52m之间。在其他实施方案中,在所述个体接受49周的治疗后,6MWT距离平均增加是约32.2m,其95%置信区间为12.5m至51.9m或在12m与52m之间。

[0178] 在一些实施方案中,向多名个体施用所述药物组合物持续49周导致在置信区间内约32.2m的6MWT距离平均增加。在一些实施方案中,6MWT距离平均增加在12.5m至51.9m之间。在一些实施方案中,所述置信区间是95%置信区间。在某些实施方案中,所述95%置信区间在12.5m至51.9m之间。在其他实施方案中,6MWT距离平均增加是约32.2M,其95%置信区间为12.5m至51.9m。在一些实施方案中,所述多名个体是51名个体。

[0179] 在一些实施方案中,所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约23m的6MWT距离增加。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约23m的6MWT距离增加。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的治疗后具有在12.5m与52m之间的6MWT距离增加。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的治疗后具有在23m与52m之间的6MWT距

离增加。

[0180] 在一些实施方案中,所述个体在接受49周的治疗后具有在置信区间内约5.0%的6MWT%平均增加。在一些实施方案中,6MWT%平均增加在2.0%至8.0%之间。在一些实施方案中,所述置信区间是95%置信区间。在某些实施方案中,所述95%置信区间是在2.0%至8.0%之间。在其他实施方案中,在所述个体接受49周的治疗后,6MWT%平均增加是约5.0%,其95%置信区间为2.0%至8.0%。

[0181] 在一些实施方案中,向多名个体施用所述药物组合物持续49周导致在置信区间内约5.0%的6MWT%平均增加。在一些实施方案中,6MWT%平均增加在2.0%至8.0%之间。在一些实施方案中,所述置信区间是95%置信区间。在某些实施方案中,所述95%置信区间是在2.0%至8.0%之间。在其他实施方案中,6MWT%平均增加是约5.0%,其95%置信区间为2.0%至8.0%。在一些实施方案中,所述多名个体是51名个体。

[0182] 在一些实施方案中,所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约2.0%的6MWT%增加。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约3.5%的6MWT%增加。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的治疗后具有在3.5%与8.0%之间的6MWT%增加。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的治疗后具有在2.0%与8.0%之间的6MWT%增加。

[0183] 手持式测力法(HHD)得分是用于评估庞贝病患者的肌肉强度的临床参数。HHD得分测量患者使用被测试的肌肉(例如臂部或腿部)保持测力计所施加的力。对于庞贝患者,通常测量下肢HHD得分。也可以测量庞贝患者的上肢HHD得分。如本文所用,“HHD得分占预计值百分比”或“HHD%”是指患者的HHD得分占预计正常值的百分比。

[0184] 在一些实施方案中,提供一种治疗一名人个体或多名人个体中的LOPD的方法,所述方法包括向所述个体或所述多名人个体中的每一名施用药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III,或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体,其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约170牛顿(N)、至少约250N或至少约350N的下肢手持式测力法(HHD)得分平均增加。在一些实施方案中,提供一种治疗一名人个体或多名人个体中的LOPD的方法,所述方法包括向所述个体或所述多名人个体中的每一名施用药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III,或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体,其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约169牛顿(N)至约352N的95%置信区间内约260N的下肢手持式测力法(HHD)得分平均增加。在一些实施方案中,提供一种治疗人个体中的LOPD的方法,所述方法包括向所述个体施用药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体,其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用,并且所述个体在接受至少约49周的所述治疗后具有至少约169.11牛顿(例如,至少约260.69牛顿)的下肢HHD得分增加。在一些实施方案中,提供一种治疗人个体中的LOPD的方法,所述方法包括向所述个体施用药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体,其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用,并且所述个体在接受至少约49周的所述治疗后具有至少约4.3%(例如,至少约6.97%)的下肢HHD%增加。在一

些实施方案中，提供增加患有LOPD的人个体中的下肢HHD得分或HHD％的方法，所述方法包括向所述个体施用包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体的药物组合物，并且其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中，所述寡糖-蛋白质缀合物是艾瓦葡糖苷酶α(avalglucosidase alfa)。在一些实施方案中，所述个体在接受所述治疗后(例如，在所述治疗的第49周时)具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约106.97牛顿的下肢HHD得分增加。在一些实施方案中，所述个体在接受所述治疗后(例如，在所述治疗的第49周时)具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约2.18％的下肢HHD％增加。

[0185] 在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有至少约以下值中的任一个的下肢HHD得分增加：70、80、90、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375牛顿或更多牛顿。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有约以下值中的任一个的下肢HHD得分增加：70、80、90、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375牛顿或更多牛顿，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，当治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有至少约以下值中的任一个的下肢HHD％增加：1％、1.5％、2％、2.5％、3％、3.5％、4％、4.5％、5％、5.5％、6％、6.5％、7％、7.5％、8％、8.5％、9％、9.5％、10％或更多。在一些实施方案中，当治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有约以下值中的任一个的下肢HHD％增加：1％、1.5％、2％、2.5％、3％、3.5％、4％、4.5％、5％、5.5％、6％、6.5％、7％、7.5％、8％、8.5％、9％、9.5％、10％或更多，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有至少约以下值中的任一个的下肢HHD得分或HHD％增加：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有不超过约以下值中的任一个的下肢HHD得分或HHD％增加：90％、80％、70％、60％、50％、40％、30％、20％或10％。在一些实施方案中，所述个体具有约以下值中的任一个的下肢HHD得分或HHD％增加：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，所述个体在接受特定持续时间的所述治疗后与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比具有至少约50、60、70、80、90、100、125、150、175、200、225、250牛顿或更多的下肢HHD得分增加。在一些实施方案中，所述个体在接受特定持续时间的所述治疗后与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比具有至少约0.25％、0.5％、1％、1.5％、2％、2.5％、3％、3.5％、4％、4.5％、5％、5.5％、6％、6.5％、7％或更多的下肢HHD％增加。在一些实施方案中，所述个体的下肢HHD得分或HHD％是在治疗约以下值中的任一时间后测量的：1个月、2个月、3个月、13周、6个月、25周、7个月、8个月、9个月、37周、49周、12个月、2年、5年、10年或更长时间，包括这些值之间的任何值或范围。

[0186] 在一些实施方案中，所述个体在治疗至少约13周后具有约70.75N至约222.86N(例如，约146.8N或更多)的下肢HHD得分增加。在一些实施方案中，所述个体在治疗至少约13周后具有约1.58％至约6.18％(例如，约3.88％或更多)的下肢HHD％增加。在一些实施方案中，所述个体在治疗至少约25周后具有约132.22N至约296.87N(例如，约214.54N或更多)的下肢HHD得分增加。在一些实施方案中，所述个体在治疗至少约25周后具有约2.7％至约7.72％(例如，约5.21％或更多)的下肢HHD％增加。在一些实施方案中，所述个体在治疗至

少约37周后具有约148.84N至约309.98N(例如,约229.41N或更多)的下肢HHD得分增加。在一些实施方案中,所述个体在治疗至少约37周后具有约3.16%至约8.07%(例如,约5.61%或更多)的下肢HHD%增加。在一些实施方案中,所述个体在治疗至少约49周后具有约169.11N至约352.27N(例如,约260.69N或更多)的下肢HHD得分增加。在一些实施方案中,所述个体在治疗至少约49周后具有约4.30%至约9.63%(例如,约6.97%或更多)的下肢HHD%增加。

[0187] 在一些实施方案中,所述个体在接受至少约13周的所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约59.51N的下肢HHD得分增加。在一些实施方案中,所述个体在接受至少约13周的所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比多至少约1.49%的下肢HHD%增加。在一些实施方案中,所述个体在接受至少约25周的所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约115.38N的下肢HHD得分增加。在一些实施方案中,所述个体在接受至少约25周的所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比多至少约2.08%的下肢HHD%增加。在一些实施方案中,所述个体在接受至少约37周的所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约70.57N的下肢HHD得分增加。在一些实施方案中,所述个体在接受至少约37周的所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比多至少约0.81%的下肢HHD%增加。在一些实施方案中,所述个体在接受至少约49周的所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约106.97N的下肢HHD得分增加。在一些实施方案中,所述个体在接受至少约49周的所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比多至少约2.18%的下肢HHD%增加。

[0188] 在一些实施方案中,所述个体在接受49周的治疗后具有在置信区间内约260.7N或在250N与275N之间或在255N与265N之间的下肢HHD得分平均增加。在一些实施方案中,下肢HHD得分平均增加在169.1N至352.3N之间或在169N与352N之间。在一些实施方案中,所述置信区间是95%置信区间。在某些实施方案中,所述95%置信区间在169.1N至352.3N之间或在169N与362N之间。在其他实施方案中,在所述个体接受49周的治疗后,下肢HHD得分平均增加是约260.7N,其95%置信区间为169.1N至352.3N或在169N与352N之间。

[0189] 在一些实施方案中,向多名个体施用所述药物组合物持续49周导致在置信区间内约260.7N的下肢HHD得分平均增加。在一些实施方案中,下肢HHD得分平均增加在169.1N至352.3N之间。在一些实施方案中,所述置信区间是95%置信区间。在某些实施方案中,所述95%置信区间在169.1N至352.3N之间。在其他实施方案中,下肢HHD得分平均增加是约260.7N,其95%置信区间为169.1N至352.3N。在一些实施方案中,所述多名个体是51名个体。

[0190] 在一些实施方案中,所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约202.3N的下肢HHD得分增加。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约214.6N的直立姿势时下肢HHD得分增加。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的治疗后具有在214.6N与306.8N之间的直立姿势时下肢HHD得分增加。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的治疗后具有在202.3N与307N之间的直立姿势时下肢HHD得分增加。

[0191] 在一些实施方案中,提供一种治疗一名人个体或多名人个体中的LOPD的方法,所述方法包括向所述个体或所述多名人个体中的每一名施用药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III,或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接

受的载体,其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约95N、至少约190N或至少约245N的上肢HHD得分平均增加。在一些实施方案中,提供一种治疗一名人个体或多名人个体中的LOPD的方法,所述方法包括向所述个体或所述多名人个体中的每一名施用药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III,或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体,其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约97.8N至约249N的95%置信区间内约174N的上肢HHD得分平均增加。在一些实施方案中,提供一种治疗人个体中的LOPD的方法,所述方法包括向所述个体施用药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体,其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用,并且所述个体在接受至少约49周的所述治疗后具有至少约97.84牛顿(例如,至少约173.54牛顿)的上肢HHD得分增加。在一些实施方案中,提供增加患有LOPD的人个体中的上肢HHD得分或HHD%的方法,所述方法包括向所述个体施用包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III,或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体的药物组合物,并且其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中,所述寡糖-蛋白质缀合物是艾瓦葡糖苷酶α(avalglucosidase alfa)。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约63.87牛顿的上肢HHD得分增加。

[0192] 在一些实施方案中,当在治疗特定持续时间后测量时,所述个体具有至少约以下值中的任一个的上肢HHD得分增加:50、60、70、80、90、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375牛顿或更多牛顿。在一些实施方案中,当在治疗特定持续时间后测量时,所述个体具有约以下值中的任一个的上肢HHD得分增加:50、60、70、80、90、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375牛顿或更多牛顿,包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中,所述个体在接受特定持续时间的所述治疗后与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比具有至少约50、60、70、80、90、100、125、150、175、200、225、250牛顿或更多的上肢HHD得分增加。在一些实施方案中,所述个体的上肢HHD得分或HHD%是在治疗约以下值中的任一时间后测量的:1个月、2个月、3个月、13周、6个月、25周、7个月、8个月、9个月、37周、49周、12个月、2年、5年、10年或更长时间,包括这些值之间的任何值或范围。

[0193] 在一些实施方案中,所述个体在治疗至少约49周后具有约97.84N至约249.25N(例如,约173.54N或更多)的上肢HHD得分增加。

[0194] 在一些实施方案中,所述个体在接受49周的治疗后具有在置信区间内约173.5N或在170N与175N之间的上肢HHD得分平均增加。在一些实施方案中,上肢HHD得分平均增加在97.8N至249.3N之间或在95N与250N之间。在一些实施方案中,所述置信区间是95%置信区间。在某些实施方案中,所述95%置信区间在97.8N至249.3N之间或在95N与250N之间。在其他实施方案中,在所述个体接受49周的治疗后,上肢HHD得分平均增加是约173.5N,其95%置信区间为97.8N至249.3N或在95N与250N之间。

[0195] 在一些实施方案中,向多名个体施用所述药物组合物持续49周导致在置信区间内约173.5N的上肢HHD得分平均增加。在一些实施方案中,上肢HHD得分平均增加在97.8N至249.3N之间。在一些实施方案中,所述置信区间是95%置信区间。在某些实施方案中,所述

95％置信区间在97.8N至249.3N之间。在其他实施方案中，上肢HHD得分平均增加是约173.5N，其95％置信区间为97.8N至249.3N。在一些实施方案中，所述多名个体是51名个体。

[0196] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约148.7N的上肢HHD得分增加。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约135.5N的上肢HHD得分增加。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在135.5N与211.6N之间的上肢HHD得分增加。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在148.7N与212N之间的上肢HHD得分增加。

[0197] 快速运动功能测试(QMFT)是用于评估患有庞贝病的患者的运动功能的临床参数(参见van Capelle,C.I.等人J Inherit Metab Dis.2012 35:2)。QMFT是专用于庞贝病的功能运动量表，其中评价者观察患者的表现并按16个项目(例如，抬高躯干、屈颈、拾取物体等)对其进行评分，每个项目使用5分量表。

[0198] 在一些实施方案中，提供一种治疗人个体中的LOPD的方法，所述方法包括向所述个体施用药物组合物，所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体，其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用，并且所述个体在接受所述治疗后具有至少约2.72(例如，至少约3.98)的QMFT总得分增加。在一些实施方案中，提供增加患有LOPD的人个体中的QMFT得分的方法，所述方法包括向所述个体施用包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体的药物组合物，其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中，所述寡糖-蛋白质缀合物是艾瓦葡糖苷酶α(avalglucosidase alfa)。在一些实施方案中，所述个体在接受所述治疗后(例如，在所述治疗的第49周时)具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约2.08的QMFT总得分增加。

[0199] 在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有至少约以下值中的任一个的QMFT总得分增加：0.5、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.25、3.5、3.75、4、4.5、4.75、5、5.25或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有约以下值中的任一个的QMFT总得分增加：0.5、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.25、3.5、3.75、4、4.5、4.75、5、5.25或更多，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有至少约以下值中的任一个的QMFT总得分增加：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有不超过约以下值中的任一个的QMFT总得分增加：90％、80％、70％、60％、50％、40％、30％、20％或10％。在一些实施方案中，所述个体具有约以下值中的任一个的QMFT总得分增加：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，所述个体在接受特定持续时间的所述治疗后与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比具有至少约0.25、0.5、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.25、3.5、3.75、4或更高的QMFT总得分增加。在一些实施方案中，所述个体的QMFT总得分是在治疗约以下值中的任一时间后测量的：1个月、2个月、3个月、13周、6个月、25周、7个月、8个月、9个月、37周、49周、12个月、2年、5年、10年或更长时间，包括这些值之间的任何值或范围。

[0200] 在一些实施方案中，所述个体在治疗至少约13周后具有约0.91至约3.09(例如，约2.00或更多)的QMFT总得分增加。在一些实施方案中，所述个体在治疗至少约25周后具有约

2.18至约4.35(例如,约3.27或更多)的QMFT总得分增加。在一些实施方案中,所述个体在治疗至少约37周后具有约2.60至约4.99(例如,约3.79或更多)的QMFT总得分增加。在一些实施方案中,所述个体在治疗至少约49周后具有约2.72至约5.23(例如,约3.98或更多)的QMFT总得分增加。

[0201] 在一些实施方案中,所述个体在接受至少约13周的所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约0.9的QMFT总得分增加。在一些实施方案中,所述个体在接受至少约25周的所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约1.32的QMFT总得分增加。在一些实施方案中,所述个体在接受至少约37周的所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约2.13的QMFT总得分增加。在一些实施方案中,所述个体在接受至少约49周的所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约2.08的QMFT总得分增加。

[0202] 在一些实施方案中,所述个体在接受49周的治疗后具有在置信区间内约4.0或在1与5之间或在2与3之间的QMTF总得分平均增加。在一些实施方案中,QMTF总得分平均增加在2.7至5.2之间或在2.5与5.5之间。在一些实施方案中,所述置信区间是95%置信区间。在某些实施方案中,所述95%置信区间在2.7至5.2之间或在2.5与5.5之间。在其他实施方案中,在所述个体接受49周的治疗后,QMTF总得分平均增加是约4.0,其95%置信区间为2.7至5.2或在2.5与5.5之间。

[0203] 在一些实施方案中,向多名个体施用所述药物组合物持续49周导致在置信区间内约4.0的QMTF总得分平均增加。在一些实施方案中,QMTF总得分平均增加在2.7至5.2之间。在一些实施方案中,所述置信区间是95%置信区间。在某些实施方案中,所述95%置信区间在2.7至5.2之间。在其他实施方案中,QMTF总得分平均增加是约4.0,其95%置信区间为2.7至5.2。在一些实施方案中,所述多名个体是51名个体。

[0204] 在一些实施方案中,所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约2.58的QMFT总得分增加。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约3.4的QMFT总得分增加。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的治疗后具有在3.4与4.6之间的QMFT总得分增加。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的治疗后具有在2.58与5之间的QMFT总得分增加。

[0205] 可以使用粗大运动功能测量-88(GMFM-88)得分来评估与LOPD和运动功能相关的肌无力。GMFM-88是88项测量,其考虑到以下五个维度的个体的粗大运动活动:(1)躺卧和翻滚,(2)坐,(3)爬行和跪,(4)站立,以及(5)步行、奔跑和跳跃。每一项按4分李克特量表(即,0=无法做到;1=启动[任务的<10%];2=部分完成[任务的10%至<100%];3=任务完成)进行评分。每个维度的得分表示为该维度的最大得分的百分比。通过以下方式获得总得分:将每个维度的百分比得分相加,并将和除以维度总数。因此,每个维度对总得分的贡献相等。在本领域中根据已出版手册(Russell,D.J.等人Gross Motor Function Measure (GMFM-66&GMFM-88)User's Manual,第2版2013)使用GMFM-88。GMFM-88已经用于评价患有庞贝病的儿童和成人(Winkel,L.P.et al.,Ann Neurol.2004 55:4),并且可以用于测量继发于肌肉强度的改善或衰退的运动表现随时间的变化。

[0206] 在一些实施方案中,所述个体在治疗后具有增加的GMFM-88得分。在一些实施方案中,所述GMFM-88得分增加至少约以下值中的任一个:3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、

10％、11％、12％、13％、14％、15％或更多，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述GMFM-88得分增加至少约以下值中的任一个：5％、10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述GMFM-88得分增加不超过约以下值中的任一个：90％、80％、70％、60％、50％、40％、30％、20％或10％。在一些实施方案中，所述GMFM-88得分增加约以下值中的任一个：5％、10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％或90％，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，在治疗约以下值中的任一时间后测定所述GMFM-88得分：1个月、3个月、6个月、25周、7个月、8个月、9个月、12个月、2年、5年、10年或更长时间，包括这些值之间的任何值或范围。

[0207] 在一些实施方案中，提供一种治疗一名人个体或多名人个体中的LOPD的方法，所述方法包括向所述个体或所述多名人个体中的每一名施用药物组合物，所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体，其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约2.2、至少约3.3或至少约5.8的GMFM-88维度D得分平均增加。在一些实施方案中，提供一种治疗一名人个体或多名人个体中的LOPD的方法，所述方法包括向所述个体或所述多名人个体中的每一名施用药物组合物，所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体，其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约2.2至约5.8的95％置信区间内约4.0的GMFM-88维度D得分平均增加。在一些实施方案中，提供一种治疗人个体中的LOPD的方法，所述方法包括向所述个体施用药物组合物，所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体，其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用，并且所述个体在接受所述治疗后具有至少约2.24(例如，至少约4.02)的GMFM-88维度D增加。在一些实施方案中，提供一种治疗人个体中的LOPD的方法，所述方法包括向所述个体施用药物组合物，所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体，其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用，并且所述个体在接受所述治疗后具有至少约0.72(例如，至少约2.63)的GMFM-88维度E增加。在一些实施方案中，提供增加患有LOPD的人个体中的肌肉强度或运动功能(例如，GMFM-88维度D和/或维度E)的方法，所述方法包括向所述个体施用包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体的药物组合物，其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中，所述寡糖-蛋白质缀合物是艾瓦葡糖苷酶α(avalglucosidase alfa)。

[0208] 在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有至少约以下值中的任一个的GMFM-88维度D增加：0.25、0.50、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、3.5、4或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有约以下值中的任一个的GMFM-88维度D增加：0.25、0.50、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、3.5、4或更多，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有至少约以下值中的任一个的GMFM-88维度D增加：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测

量时，相对于基线，所述个体具有不超过约以下值中的任一个的GMFM-88维度D增加：90％、80％、70％、60％、50％、40％、30％、20％或10％。在一些实施方案中，所述个体具有约以下值中的任一个的GMFM-88维度D增加：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，所述个体在接受特定持续时间的所述治疗后与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比具有至少约0.25、0.50、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、3.5、4或更高的GMFM-88维度D增加。在一些实施方案中，所述个体的GMFM-88维度D是在治疗约以下值中的任一时间后测量的：1个月、2个月、3个月、13周、6个月、25周、7个月、8个月、9个月、37周、49周、12个月、2年、5年、10年或更长时间，包括这些值之间的任何值或范围。

[0209] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在置信区间内约4.02或在2与6之间或在3与5之间的GMFM-88维度D平均增加。在一些实施方案中，GMFM-88维度D平均增加在2.2至5.8之间或在2与6之间。在一些实施方案中，所述置信区间是95％置信区间。在某些实施方案中，所述95％置信区间在2.2至5.8之间或在2与6之间。在其他实施方案中，在所述个体接受49周的治疗后，GMFM-88维度D平均增加是约4.02，其95％置信区间为2.2至5.8或在2与6之间。

[0210] 在一些实施方案中，向多名个体施用所述药物组合物持续49周导致在置信区间内约2.6的GMFM-88维度D平均增加。在一些实施方案中，GMFM-88维度D平均增加在2.2至5.8之间。在一些实施方案中，所述置信区间是95％置信区间。在某些实施方案中，所述95％置信区间在2.2至5.8之间。在其他实施方案中，GMFM-88维度D平均增加是约2.6，其95％置信区间为2.2至5.8。在一些实施方案中，所述多名个体是51名个体。

[0211] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约2.4的GMFM-88维度D增加。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约3.1的GMFM-88维度D增加。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在3.1与4.9之间的GMFM-88维度D增加。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在2.4与5.0之间的GMFM-88维度D增加。

[0212] 在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有至少约以下值中的任一个的GMFM-88维度E增加：0.25、0.50、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、3.5、4或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有约以下值中的任一个的GMFM-88维度E增加：0.25、0.50、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、3.5、4或更多，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有至少约以下值中的任一个的GMFM-88维度E增加：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有不超过约以下值中的任一个的GMFM-88维度E增加：90％、80％、70％、60％、50％、40％、30％、20％或10％。在一些实施方案中，所述个体具有约以下值中的任一个的GMFM-88维度E增加：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，所述个体在接受特定持续时间的所述治疗后与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比具有至少约0.25、0.50、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、3.5、4或更高的GMFM-88维度E增加。在一些实施方案中，所述个体的GMFM-88维度E是在治疗约以下值中的任一时间后测量的：1个月、2个月、3个月、13周、6个月、25周、7

个月、8个月、9个月、37周、49周、12个月、2年、5年、10年或更长时间，包括这些值之间的任何值或范围。

[0213] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在置信区间内约2.62或在1与5之间或在2与3之间的GMFM-88维度E平均增加。在一些实施方案中，GMFM-88维度E平均增加在0.7至4.5之间或在0.5与5之间。在一些实施方案中，所述置信区间是95％置信区间。在某些实施方案中，所述95％置信区间在0.7至4.5之间或在0.5与5之间。在其他实施方案中，在所述个体接受49周的治疗后，GMFM-88维度E平均增加是约2.6，其95％置信区间为0.7至4.5或在0.5与5之间。

[0214] 在一些实施方案中，向多名个体施用所述药物组合物持续49周导致在置信区间内约2.6的GMFM-88维度E平均增加。在一些实施方案中，GMFM-88维度E平均增加在0.7至4.5之间。在一些实施方案中，所述置信区间是95％置信区间。在某些实施方案中，所述95％置信区间在0.7至4.5之间。在其他实施方案中，GMFM-88维度E平均增加是约2.6，其95％置信区间为0.7至4.5。在一些实施方案中，所述多名个体是51名个体。

[0215] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约3.9的GMFM-88维度E增加。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约1.7的GMFM-88维度E增加。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在1.7与3.6之间的GMFM-88维度E增加。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在3.6与4.0之间的GMFM-88维度E增加。

[0216] 可以使用步态、登楼梯、高尔动作和椅子测试(GSGC)功能能力得分来评估与LOPD和运动功能相关的肌无力。GSGC得分通过包括以下提供了详细的运动功能图：四个主要运动表现(G＝步行10米的步态，S＝在楼梯上攀登4个梯阶，G＝高尔动作，C＝从椅子上起身)的定量测量和对实现这些的方式的定性总体评估。参见例如，Angelini C.等人，Muscle& Nerve,2012,45:831-834。在一些实施方案中，所述个体在治疗后具有降低的GSGC得分。

[0217] 在一些实施方案中，提供一种治疗一名人个体或多名人个体中的LOPD的方法，所述方法包括向所述个体或所述多名人个体中的每一名施用药物组合物，所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体，其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约-0.9、至少约-0.35或至少约0.40的步态、登楼梯、高尔动作和椅子测试(GSGC)得分平均变化。在一些实施方案中，提供一种治疗一名人个体或多名人个体中的LOPD的方法，所述方法包括向所述个体或所述多名人个体中的每一名施用药物组合物，所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体，其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约-0.94至约0.43的95％置信区间内约-0.25的步态、登楼梯、高尔动作和椅子测试(GSGC)得分平均变化。在一些实施方案中，提供一种治疗人个体中的LOPD的方法，所述方法包括向所述个体施用药物组合物，所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体，其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用，并且所述个体在接受所述治疗后具有至少约0.25(例如，至少约0.94)的GSCS降低。在一些实施方案中，提供增加患有LOPD的人个体中的肌肉强度和运动功能(例如，降低GSCS)的方法，所述方法包括向所述个

体施用包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III,或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体的药物组合物,其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中,所述寡糖-蛋白质缀合物是艾瓦葡糖苷酶α(avalglucosidase alfa)。

[0218] 在一些实施方案中,当在治疗特定持续时间后测量时,所述个体具有至少约以下值中的任一个的GSCS降低:0.25、0.50、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3或更多。在一些实施方案中,当在治疗特定持续时间后测量时,所述个体具有约以下值中的任一个的GSCS降低:0.25、0.50、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3或更多,包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中,当在治疗特定持续时间后测量时,相对于基线,所述个体具有至少约以下值中的任一个的GSCS降低:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些实施方案中,当在治疗特定持续时间后测量时,相对于基线,所述个体具有不超过约以下值中的任一个的GSCS降低:90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些实施方案中,所述个体具有约以下值中的任一个的GSCS降低:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%,包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中,所述个体在接受特定持续时间的所述治疗后与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比具有至少约0.25、0.50、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3或更高的GSCS降低。在一些实施方案中,所述个体的GSCS是在治疗约以下值中的任一时间后测量的:1个月、2个月、3个月、13周、6个月、25周、7个月、8个月、9个月、37周、49周、12个月、2年、5年、10年或更长时间,包括这些值之间的任何值或范围。

[0219] 在一些实施方案中,所述个体在接受49周的治疗后具有在置信区间内约0.25或在0与0.5之间的GSCS平均变化。在一些实施方案中,GSCS平均变化在-0.4至0.9之间或在-0.5与1之间。在一些实施方案中,所述置信区间是95%置信区间。在某些实施方案中,所述95%置信区间在-0.4至0.9之间或在-0.5与1之间。在其他实施方案中,在所述个体接受49周的治疗后,GSCS平均变化是约0.25,其95%置信区间为-0.4至0.9或在-0.5与1之间。

[0220] 在一些实施方案中,向多名个体施用所述药物组合物持续49周导致在置信区间内约0.25的GSCS平均变化。在一些实施方案中,GSCS平均变化在-0.4至0.9之间。在一些实施方案中,所述置信区间是95%置信区间。在某些实施方案中,所述95%置信区间在-0.4至0.9之间。在其他实施方案中,GSCS平均变化是约0.25,其95%置信区间为-0.4至0.9。在一些实施方案中,所述多名个体是51名个体。

[0221] 在一些实施方案中,所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约1.8的GSCS降低。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约0.6的GSCS降低。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的治疗后具有在0.6与1.8之间的GSCS降低。

[0222] 健康相关生活质量简表12(SF-12)是由十二个问题组成的问卷,所述问题测量了八个健康领域,以评估躯体和精神健康。SF-12的躯体健康得分(PCS)用于评估患者的躯体健康,并且SF-12的精神健康得分用于评估患者的精神健康。还可以使用其他健康相关生活质量测量(包括例如5个维度的EuroQoL(EQ-5D-5L)、儿童生活质量(PedsQL)普通适用核心量表)来评估治疗的功效。

[0223] 在一些实施方案中,提供一种治疗一名人个体或多名人个体中的LOPD的方法,所述方法包括向所述个体或所述多名人个体中的每一名施用药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III,或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接

受的载体,其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约0.4、至少约3.7或至少约4.3%的健康相关生活质量健康调查12条简表(SF-12)躯体健康得分(PCS)平均增加。在一些实施方案中,提供一种治疗一名人个体或多名人个体中的LOPD的方法,所述方法包括向所述个体或所述多名人个体中的每一名施用药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III,或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体,其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约0.40至约4.4的95%置信区间内2.4的健康相关生活质量健康调查12条简表(SF-12)躯体健康得分(PCS)平均增加。在一些实施方案中,提供一种治疗人个体中的LOPD的方法,所述方法包括向所述个体施用药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体,其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用,并且所述个体在接受所述治疗后具有至少约0.40(例如,至少约2.37)的SF-12PCS增加。在一些实施方案中,提供一种治疗人个体中的LOPD的方法,所述方法包括向所述个体施用药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体,其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用,并且所述个体在接受所述治疗后具有至少约0.47(例如,至少约2.88)的SF-12MCS增加。在一些实施方案中,提供提高患有LOPD的人个体中的健康相关生活质量(例如,SF-12PCS和/或MCS)的方法,所述方法包括向所述个体施用包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III,或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体的药物组合物,其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中,所述寡糖-蛋白质缀合物是艾瓦葡糖苷酶α(avalglucosidase alfa)。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约0.77的SF-12PCS增加。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约2.12的SF-12MCS增加。

[0224] 在一些实施方案中,当在治疗特定持续时间后测量时,所述个体具有至少约以下值中的任一个的SF-12PCS增加:0.5、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.25、3.5、3.75、4、4.5或更多。在一些实施方案中,当在治疗特定持续时间后测量时,所述个体具有约以下值中的任一个的SF-12PCS增加:0.5、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.25、3.5、3.75、4、4.5或更多,包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中,当在治疗特定持续时间后测量时,相对于基线,所述个体具有至少约以下值中的任一个的SF-12PCS增加:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些实施方案中,当在治疗特定持续时间后测量时,相对于基线,所述个体具有不超过约以下值中的任一个的SF-12PCS增加:90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些实施方案中,所述个体具有约以下值中的任一个的SF-12PCS增加:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%,包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中,所述个体在接受特定持续时间的所述治疗后与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比具有至少约0.25、0.5、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5或更高的SF-12PCS增加。在一些实施方案中,所述个体的SF-12PCS是在治疗约以下值中的任一时间后测量的:1个月、2个月、3个月、13周、6个月、25周、7个月、8个月、9个月、37周、49周、12个月、2年、5年、10年或更长时间,包括这些值之间的任何值或范

围。

[0225] 在一些实施方案中,所述个体在治疗至少约13周后具有多至约2.54(例如,约1.03或更多)的SF-12PCS增加。在一些实施方案中,所述个体在治疗至少约25周后具有约1.32至约4.54(例如,约2.93或更多)的SF-12PCS增加。在一些实施方案中,所述个体在治疗至少约37周后具有约0.77至约3.95(例如,约2.36或更多)的SF-12PCS增加。在一些实施方案中,所述个体在治疗至少约49周后具有约0.40至约4.34(例如,约2.37或更多)的SF-12PCS增加。

[0226] 在一些实施方案中,所述个体在接受至少约25周的所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约0.9的直立姿势时SF-12PCS增加。在一些实施方案中,所述个体在接受至少约49周的所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约0.77的直立姿势时SF-12PCS增加。

[0227] 在一些实施方案中,所述个体在接受49周的治疗后具有在置信区间内约2.4或在0.5与4之间或在2与3之间的SF-12PCS平均增加。在一些实施方案中,SF-12PCS平均增加在0.4至4.3之间或在0.5与4.5之间。在一些实施方案中,所述置信区间是95%置信区间。在某些实施方案中,所述95%置信区间在0.4至4.3之间或在0.5与4.5之间。在其他实施方案中,在所述个体接受49周的治疗后,SF-12PCS平均增加是约2.4,其95%置信区间为0.4至4.3或在0.5与4.5之间。

[0228] 在一些实施方案中,向多名个体施用所述药物组合物持续49周导致在置信区间内约2.4的SF-12PCS平均增加。在一些实施方案中,SF-12PCS平均增加在0.4至4.3之间。在一些实施方案中,所述置信区间是95%置信区间。在某些实施方案中,所述95%置信区间在0.4至4.3之间。在其他实施方案中,SF-12PCS平均增加是约2.4,其95%置信区间为0.4至4.3。在一些实施方案中,所述多名个体是51名个体。

[0229] 在一些实施方案中,所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约2.7的SF-12PCS增加。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约1.4的SF-12PCS增加。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的治疗后具有在1.4与3.4之间的SF-12PCS增加。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的治疗后具有在2.7与3.4之间的SF-12PCS增加。

[0230] 在一些实施方案中,当在治疗特定持续时间后测量时,所述个体具有至少约以下值中的任一个的SF-12MCS增加:0.5、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.25、3.5、3.75、4、4.5、5、5.5或更多。在一些实施方案中,当在治疗特定持续时间后测量时,所述个体具有约以下值中的任一个的SF-12MCS增加:0.5、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.25、3.5、3.75、4、4.5、5、5.5或更多,包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中,当在治疗特定持续时间后测量时,相对于基线,所述个体具有至少约以下值中的任一个的SF-12MCS增加:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些实施方案中,当在治疗特定持续时间后测量时,相对于基线,所述个体具有不超过约以下值中的任一个的SF-12MCS增加:90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些实施方案中,所述个体具有约以下值中的任一个的SF-12MCS增加:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%,包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中,所述个体在接受特定持续时间的所述治疗后与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比具有至少约0.25、0.5、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.25或更高的SF-12MCS增加。在一些实施方案

中,所述个体的SF-12MCS是在治疗约以下值中的任一时间后测量的:1个月、2个月、3个月、13周、6个月、25周、7个月、8个月、9个月、37周、49周、12个月、2年、5年、10年或更长时间,包括这些值之间的任何值或范围。

[0231] 在一些实施方案中,所述个体在治疗至少约13周后具有多至约3.14(例如,约0.99或更多)的SF-12MCS增加。在一些实施方案中,所述个体在治疗至少约25周后具有多至约4.00(例如,约1.98或更多)的SF-12MCS增加。在一些实施方案中,所述个体在治疗至少约37周后具有约0.69至约4.74(例如,约2.72或更多)的SF-12MCS增加。在一些实施方案中,所述个体在治疗至少约49周后具有约0.47至约5.30(例如,约2.88或更多)的SF-12MCS增加。

[0232] 在一些实施方案中,所述个体在接受至少约25周的所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约0.69的直立姿势时SF-12MCS增加。在一些实施方案中,所述个体在接受至少约37周的所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约3.13的直立姿势时SF-12MCS增加。在一些实施方案中,所述个体在接受至少约49周的所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比高至少约2.12的直立姿势时SF-12MCS增加。

[0233] 在一些实施方案中,所述个体在接受49周的治疗后具有在置信区间内约2.9或在0.5与5之间或在2与3之间的SF-12MCS平均增加。在一些实施方案中,SF-12MCS平均增加在0.5至5.3之间或在0.5与5.5之间。在一些实施方案中,所述置信区间是95%置信区间。在某些实施方案中,所述95%置信区间在0.5至5.3之间或在0.5与5.5之间。在其他实施方案中,在所述个体接受49周的治疗后,SF-12MCS平均增加是约2.9,其95%置信区间为0.5至5.3或在0.5与5.5之间。

[0234] 在一些实施方案中,向多名个体施用所述药物组合物持续49周导致在置信区间内约2.9的SF-12MCS平均增加。在一些实施方案中,SF-12MCS平均增加在0.5至5.3之间。在一些实施方案中,所述置信区间是95%置信区间。在某些实施方案中,所述95%置信区间在0.5至5.3之间。在其他实施方案中,SF-12MCS平均增加是约2.9,其95%置信区间为0.5至5.3。在一些实施方案中,所述多名个体是51名个体。

[0235] 在一些实施方案中,所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约2.1的SF-12MCS增加。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约1.7的SF-12MCS增加。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的治疗后具有在1.7与4.1之间的SF-12MCS增加。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的治疗后具有在2.1与4.1之间的SF-12MCS增加。

[0236] 5个维度的EuroQoL(EQ-5D-5L,也称为EuroQol 5个维度5个响应水平量表)测量庞贝患者的健康相关生活质量。EQ-5D-5L得分包括以下五个维度的得分:移动性、自我护理、惯常活动、疼痛/不适和焦虑/抑郁。每个维度具有五个水平:无困难、轻微困难、中等困难、重度困难和极其困难。EuroQol 5维度视觉模拟量表(EQ-VAS)得分是EQ-5D-5L得分的另一个成分。在一些实施方案中,所述个体在治疗后具有一个或多个维度上的EQ-5D-5L得分降低和/或EQ-VAS得分增加。

[0237] 在一些实施方案中,提供一种治疗人个体中的LOPD的方法,所述方法包括向所述个体施用药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体,其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂

量施用，并且所述个体在接受所述治疗后具有至少约0.26(例如，至少约0.47)的EQ-5D-5L移动性得分降低。在一些实施方案中，提供一种治疗人个体中的LOPD的方法，所述方法包括向所述个体施用药物组合物，所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体，其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用，并且所述个体在接受所述治疗后具有至少约0.07(例如，至少约0.13)的EQ-5D-5L自我护理得分降低。在一些实施方案中，提供一种治疗人个体中的LOPD的方法，所述方法包括向所述个体施用药物组合物，所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体，其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用，并且所述个体在接受所述治疗后具有至少约0.08(例如，至少约0.30)的EQ-5D-5L惯常活动得分降低。在一些实施方案中，提供一种治疗人个体中的LOPD的方法，所述方法包括向所述个体施用药物组合物，所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体，其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用，并且所述个体在接受所述治疗后具有至少约0.04(例如，至少约0.27)的EQ-5D-5L疼痛/不适得分降低。在一些实施方案中，提供一种治疗人个体中的LOPD的方法，所述方法包括向所述个体施用药物组合物，所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体，其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用，并且所述个体在接受所述治疗后具有至少约0.19(例如，至少约0.36)的EQ-5D-5L焦虑/抑郁得分降低。在一些实施方案中，提供一种治疗人个体中的LOPD的方法，所述方法包括向所述个体施用药物组合物，所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体，其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用，并且所述个体在接受所述治疗后具有至少约3.53(例如，至少约7.49)的EQ-VAS得分增加。在一些实施方案中，提供提高患有LOPD的人个体中的健康相关生活质量(例如，一个或多个维度上的EQ-5D-5L和/或EQ-VAS)的方法，所述方法包括向所述个体施用包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体的药物组合物，其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中，所述寡糖-蛋白质缀合物是艾瓦葡糖苷酶α(avalglucosidase alfa)。

[0238] 在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有至少约以下值中的任一个的EQ-5D-5L移动性得分降低：0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有约以下值中的任一个的EQ-5D-5L移动性得分降低：0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2或更多，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有至少约以下值中的任一个的EQ-5D-5L移动性得分降低：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有不超过约以下值中的任一个的EQ-5D-5L移动性得分降低：90％、80％、70％、60％、50％、40％、30％、20％或10％。在一些实施方案中，所述个体具有约以下值中的任一个的EQ-5D-5L移动性得分降低：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，所述个体在接受特定持续时间的所述治疗后与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比具有至少约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2

或更高的EQ-5D-5L移动性得分降低。在一些实施方案中，所述个体的EQ-5D-5L移动性得分是在治疗约以下值中的任一时间后测量的：1个月、2个月、3个月、13周、6个月、25周、7个月、8个月、9个月、37周、49周、12个月、2年、5年、10年或更长时间，包括这些值之间的任何值或范围。

[0239] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在置信区间内约0.47或在0.3与0.7之间或在0.4与0.5之间的EQ-5D-5L移动性得分平均降低。在一些实施方案中，EQ-5D-5L移动性得分平均降低在0.3至0.7之间。在一些实施方案中，所述置信区间是95％置信区间。在某些实施方案中，所述95％置信区间在0.3至0.7之间。在其他实施方案中，在所述个体接受49周的治疗后，EQ-5D-5L移动性得分平均降低是约0.47，其95％置信区间为0.3至0.7。

[0240] 在一些实施方案中，向多名个体施用所述药物组合物持续49周导致在置信区间内约0.47的EQ-5D-5L移动性得分平均降低。在一些实施方案中，EQ-5D-5L移动性得分平均降低在0.3至0.7之间。在一些实施方案中，所述置信区间是95％置信区间。在某些实施方案中，所述95％置信区间在0.3至0.7之间。在其他实施方案中，EQ-5D-5L移动性得分平均降低是约0.47，其95％置信区间为0.3至0.7。在一些实施方案中，所述多名个体是51名个体。

[0241] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约0.3的EQ-5D-5L移动性得分降低。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约0.4的EQ-5D-5L移动性得分降低。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在0.4与0.6之间的EQ-5D-5L移动性得分降低。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在0.3与1.0之间的EQ-5D-5L移动性得分降低。

[0242] 在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有至少约以下值中的任一个的EQ-5D-5L自我护理得分降低：0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有约以下值中的任一个的EQ-5D-5L自我护理得分降低：0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2或更多，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有至少约以下值中的任一个的EQ-5D-5L自我护理得分降低：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有不超过约以下值中的任一个的EQ-5D-5L自我护理得分降低：90％、80％、70％、60％、50％、40％、30％、20％或10％。在一些实施方案中，所述个体具有约以下值中的任一个的EQ-5D-5L自我护理得分降低：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，所述个体在接受特定持续时间的所述治疗后与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比具有至少约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2或更高的EQ-5D-5L自我护理得分降低。在一些实施方案中，所述个体的EQ-5D-5L自我护理得分是在治疗约以下值中的任一时间后测量的：1个月、2个月、3个月、13周、6个月、25周、7个月、8个月、9个月、37周、49周、12个月、2年、5年、10年或更长时间，包括这些值之间的任何值或范围。

[0243] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在置信区间内约0.13或在0.1与0.2之间的EQ-5D-5L自我护理得分平均降低。在一些实施方案中，EQ-5D-5L自我护理得分平均降低在0.1至0.33之间或在0.1与0.4之间。在一些实施方案中，所述置信区间是

95％置信区间。在某些实施方案中，所述95％置信区间在0.1至0.33之间或在0.1与0.4之间。在其他实施方案中，在所述个体接受49周的治疗后，EQ-5D-5L自我护理得分平均降低是约0.13，其95％置信区间为0.1至0.33或在0.1与0.4之间。

[0244] 在一些实施方案中，向多名个体施用所述药物组合物持续49周导致在置信区间内约0.13的EQ-5D-5L自我护理得分平均降低。在一些实施方案中，EQ-5D-5L自我护理得分平均降低在0.1至0.33之间。在一些实施方案中，所述置信区间是95％置信区间。在某些实施方案中，所述95％置信区间在0.1至0.33之间。在其他实施方案中，EQ-5D-5L自我护理得分平均降低是约0.13，其95％置信区间为0.1至0.33。在一些实施方案中，所述多名个体是51名个体。

[0245] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约0.1的EQ-5D-5L自我护理得分降低。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约0.03的EQ-5D-5L自我护理得分降低。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在0.03与0.2之间的EQ-5D-5L自我护理得分降低。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在0.1与0.2之间的EQ-5D-5L自我护理得分降低。

[0246] 在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有至少约以下值中的任一个的EQ-5D-5L惯常活动得分降低：0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有约以下值中的任一个的EQ-5D-5L惯常活动得分降低：0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2或更多，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有至少约以下值中的任一个的EQ-5D-5L惯常活动得分降低：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有不超过约以下值中的任一个的EQ-5D-5L惯常活动得分降低：90％、80％、70％、60％、50％、40％、30％、20％或10％。在一些实施方案中，所述个体具有约以下值中的任一个的EQ-5D-5L惯常活动得分降低：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，所述个体在接受特定持续时间的所述治疗后与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比具有至少约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2或更高的EQ-5D-5L惯常活动得分降低。在一些实施方案中，所述个体的EQ-5D-5L惯常活动得分是在治疗约以下值中的任一时间后测量的：1个月、2个月、3个月、13周、6个月、25周、7个月、8个月、9个月、37周、49周、12个月、2年、5年、10年或更长时间，包括这些值之间的任何值或范围。

[0247] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在置信区间内约0.3的EQ-5D-5L惯常活动得分平均降低。在一些实施方案中，EQ-5D-5L惯常活动得分平均降低在0.1至0.52之间或在0.1与0.5之间。在一些实施方案中，所述置信区间是95％置信区间。在某些实施方案中，所述95％置信区间在0.1至0.52之间或在0.1与0.5之间。在其他实施方案中，在所述个体接受49周的治疗后，EQ-5D-5L惯常活动得分平均降低是约0.3，其95％置信区间为0.1至0.52或在0.1与0.5之间。

[0248] 在一些实施方案中，向多名个体施用所述药物组合物持续49周导致在置信区间内约0.3的EQ-5D-5L惯常活动得分平均降低。在一些实施方案中，EQ-5D-5L惯常活动得分平均降低在0.1至0.52之间。在一些实施方案中，所述置信区间是95％置信区间。在某些实施方

案中，所述95％置信区间在0.1至0.52之间。在其他实施方案中，EQ-5D-5L惯常活动得分平均降低是约0.3，其95％置信区间为0.1至0.52。在一些实施方案中，所述多名个体是51名个体。

[0249] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约0.2的EQ-5D-5L惯常活动得分降低。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约0.1的EQ-5D-5L惯常活动得分降低。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在0.1与0.4之间的EQ-5D-5L惯常活动得分降低。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在0.2与0.4之间的EQ-5D-5L惯常活动得分降低。

[0250] 在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有至少约以下值中的任一个的EQ-5D-5L疼痛/不适得分降低：0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有约以下值中的任一个的EQ-5D-5L疼痛/不适得分降低：0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2或更多，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有至少约以下值中的任一个的EQ-5D-5L疼痛/不适得分降低：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有不超过约以下值中的任一个的EQ-5D-5L疼痛/不适得分降低：90％、80％、70％、60％、50％、40％、30％、20％或10％。在一些实施方案中，所述个体具有约以下值中的任一个的EQ-5D-5L疼痛/不适得分降低：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，所述个体在接受特定持续时间的所述治疗后与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比具有至少约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2或更高的EQ-5D-5L疼痛/不适得分降低。在一些实施方案中，所述个体的EQ-5D-5L疼痛/不适得分是在治疗约以下值中的任一时间后测量的：1个月、2个月、3个月、13周、6个月、25周、7个月、8个月、9个月、37周、49周、12个月、2年、5年、10年或更长时间，包括这些值之间的任何值或范围。

[0251] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在置信区间内约0.27或在0.1与0.5之间或在0.2与0.3之间的EQ-5D-5L疼痛/不适得分平均降低。在一些实施方案中，EQ-5D-5L疼痛/不适得分平均降低在0.04至0.5之间或在0.05与0.5之间。在一些实施方案中，所述置信区间是95％置信区间。在某些实施方案中，所述95％置信区间在0.04至0.5之间或在0.05与0.5之间。在其他实施方案中，在所述个体接受49周的治疗后，EQ-5D-5L疼痛/不适得分平均降低是约0.27，其95％置信区间为0.04至0.5或在0.05与0.5之间。

[0252] 在一些实施方案中，向多名个体施用所述药物组合物持续49周导致在置信区间内约0.27的EQ-5D-5L疼痛/不适得分平均降低。在一些实施方案中，EQ-5D-5L疼痛/不适得分平均降低在0.04至0.5之间。在一些实施方案中，所述置信区间是95％置信区间。在某些实施方案中，所述95％置信区间在0.04至0.5之间。在其他实施方案中，EQ-5D-5L疼痛/不适得分平均降低是约0.27，其95％置信区间为0.04至0.5。在一些实施方案中，所述多名个体是51名个体。

[0253] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约0.4的EQ-5D-5L疼痛/不适得分降低。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约0.1的EQ-5D-5L疼痛/不适得分降低。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具

有在0.1与0.3之间的EQ-5D-5L疼痛/不适得分降低。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在0.3与0.4之间的EQ-5D-5L疼痛/不适得分降低。

[0254] 在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有至少约以下值中的任一个的EQ-5D-5L焦虑/抑郁得分降低：0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有约以下值中的任一个的EQ-5D-5L焦虑/抑郁得分降低：0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2或更多，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有至少约以下值中的任一个的EQ-5D-5L焦虑/抑郁得分降低：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有不超过约以下值中的任一个的EQ-5D-5L焦虑/抑郁得分降低：90％、80％、70％、60％、50％、40％、30％、20％或10％。在一些实施方案中，所述个体具有约以下值中的任一个的EQ-5D-5L焦虑/抑郁得分降低：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，所述个体在接受特定持续时间的所述治疗后与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比具有至少约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2或更高的EQ-5D-5L焦虑/抑郁得分降低。在一些实施方案中，所述个体的EQ-5D-5L焦虑/抑郁得分是在治疗约以下值中的任一时间后测量的：1个月、2个月、3个月、13周、6个月、25周、7个月、8个月、9个月、37周、49周、12个月、2年、5年、10年或更长时间，包括这些值之间的任何值或范围。

[0255] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在置信区间内约0.36或在0.2与0.5之间或在0.3与0.4之间的EQ-5D-5L焦虑/抑郁得分平均降低。在一些实施方案中，EQ-5D-5L焦虑/抑郁得分平均降低在0.2至0.5之间。在一些实施方案中，所述置信区间是95％置信区间。在某些实施方案中，所述95％置信区间在0.2至0.5之间。在其他实施方案中，在所述个体接受49周的治疗后，EQ-5D-5L焦虑/抑郁得分平均降低是约0.36，其95％置信区间为0.2至0.5。

[0256] 在一些实施方案中，向多名个体施用所述药物组合物持续49周导致在置信区间内约0.36的EQ-5D-5L焦虑/抑郁得分平均降低。在一些实施方案中，EQ-5D-5L焦虑/抑郁得分平均降低在0.2至0.5之间。在一些实施方案中，所述置信区间是95％置信区间。在某些实施方案中，所述95％置信区间在0.2至0.5之间。在其他实施方案中，EQ-5D-5L焦虑/抑郁得分平均降低是约0.36，其95％置信区间为0.2至0.5。在一些实施方案中，所述多名个体是51名个体。

[0257] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约0.4的EQ-5D-5L焦虑/抑郁得分降低。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约0.3的EQ-5D-5L焦虑/抑郁得分降低。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在0.3与0.5之间的EQ-5D-5L焦虑/抑郁得分降低。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在0.4与0.5之间的EQ-5D-5L焦虑/抑郁得分降低。

[0258] 在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有至少约以下值中的任一个的EQ-VAS得分增加：1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、7、8、9、10、11或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有约以下值中的任一个的EQ-VAS得分增加：1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、7、8、9、10、11或更多，包括这些值之间的任何值

或范围。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有至少约以下值中的任一个的EQ-VAS得分增加：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有不超过约以下值中的任一个的EQ-VAS得分增加：90％、80％、70％、60％、50％、40％、30％、20％或10％。在一些实施方案中，所述个体具有约以下值中的任一个的EQ-VAS得分增加：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，所述个体在接受特定持续时间的所述治疗后与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比具有至少约1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、7、8、9、10、11或更高的EQ-VAS得分增加。在一些实施方案中，所述个体的EQ-VAS得分是在治疗约以下值中的任一时间后测量的：1个月、2个月、3个月、13周、6个月、25周、7个月、8个月、9个月、37周、49周、12个月、2年、5年、10年或更长时间，包括这些值之间的任何值或范围。

[0259] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在置信区间内约7.49或在4与10之间或在6与8之间的EQ-VAS得分平均增加。在一些实施方案中，EQ-VAS得分平均增加在3.5至11.4之间或在3与12之间。在一些实施方案中，所述置信区间是95％置信区间。在某些实施方案中，所述95％置信区间在3.5至11.4之间或在3与12之间。在其他实施方案中，在所述个体接受49周的治疗后，EQ-VAS得分平均增加是约7.49，其95％置信区间为3.5至11.4或在3与12之间。

[0260] 在一些实施方案中，向多名个体施用所述药物组合物持续49周导致在置信区间内约7.49的EQ-VAS得分平均增加。在一些实施方案中，EQ-VAS得分平均增加在3.5至11.4之间。在一些实施方案中，所述置信区间是95％置信区间。在某些实施方案中，所述95％置信区间在3.5至11.4之间。在其他实施方案中，EQ-VAS得分平均增加是约7.49，其95％置信区间为3.5至11.4。在一些实施方案中，所述多名个体是51名个体。

[0261] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约4.3的EQ-VAS得分增加。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约5.5的EQ-VAS得分增加。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在5.5与9.5之间的EQ-VAS得分增加。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在4.3与10之间的EQ-VAS得分增加。

[0262] 可以基于患者报告结局评估治疗的功效，所述患者报告结局包括但不限于庞贝病症状量表(PDSS)、庞贝病影响量表(PDIS)、Rasch建立的庞贝特异性活动量表(R-PAct)和患者总体变化印象(PGIC)。

[0263] Rasch建立的庞贝特异性活动量表(R-PAct)测量大于16岁庞贝患者在治疗过程中的活动局限性和社会参与限制。R-Pact得分是基于对于与日常生活局限性相关的18个项目的患者报告在1-36量表上报告的(van der Beek,N.A.等人[2013].Neuromuscular disorders:NMD;23(3):256-64)。在一些实施方案中，所述患者在治疗后具有R-Pact增加。

[0264] 在一些实施方案中，提供一种治疗人个体中的LOPD的方法，所述方法包括向所述个体施用药物组合物，所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体，其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用，并且所述个体在接受所述治疗后具有至少约2.55的R-PAct增加。在一些实施方案中，提供增加患有LOPD的人个体中的健康相关生活质量(例如，R-PAct)的方法，所述方法包

括向所述个体施用包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III,或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体的药物组合物,其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中,所述寡糖-蛋白质缀合物是艾瓦葡糖苷酶α(avalglucosidase alfa)。

[0265] 在一些实施方案中,当在治疗特定持续时间后测量时,所述个体具有至少约以下值中的任一个的R-PAct增加:0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5或更多。在一些实施方案中,当在治疗特定持续时间后测量时,所述个体具有约以下值中的任一个的R-PAct增加:0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5或更多,包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中,当在治疗特定持续时间后测量时,相对于基线,所述个体具有至少约以下值中的任一个的R-PAct增加:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些实施方案中,当在治疗特定持续时间后测量时,相对于基线,所述个体具有不超过约以下值中的任一个的R-PAct增加:90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些实施方案中,所述个体具有约以下值中的任一个的R-PAct增加:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%,包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中,所述个体在接受特定持续时间的所述治疗后与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比具有至少约0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5或更高的R-PAct增加。在一些实施方案中,所述个体的R-PAct是在治疗约以下值中的任一时间后测量的:1个月、2个月、3个月、13周、6个月、25周、7个月、8个月、9个月、37周、49周、12个月、2年、5年、10年或更长时间,包括这些值之间的任何值或范围。

[0266] 在一些实施方案中,所述个体在接受49周的治疗后具有在置信区间内约2.55或在1与4之间或在2与3之间的R-PAct平均变化。在一些实施方案中,R-PAct平均变化在-0.1至5.2之间或在0与5之间。在一些实施方案中,所述置信区间是95%置信区间。在某些实施方案中,所述95%置信区间在-0.1至5.2之间或在0与5之间。在其他实施方案中,在所述个体接受49周的治疗后,R-PAct平均变化是约2.55,其95%置信区间为-0.1至5.2或在0与5之间。

[0267] 在一些实施方案中,向多名个体施用所述药物组合物持续49周导致在置信区间内约2.55的R-PAct平均变化。在一些实施方案中,R-PAct平均变化在-0.1至5.2之间。在一些实施方案中,所述置信区间是95%置信区间。在某些实施方案中,所述95%置信区间在-0.1至5.2之间。在其他实施方案中,R-PAct平均变化是约2.55,其95%置信区间为-0.1至5.2。在一些实施方案中,所述多名个体是51名个体。

[0268] 在一些实施方案中,所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约1.7的R-PAct增加。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约1.3的R-PAct增加。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的治疗后具有在1.3与3.8之间的R-PAct增加。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的治疗后具有在1.7与4.0之间的R-PAct增加。

[0269] 患者总体变化印象(PGIC)也可用于测量庞贝患者的治疗功效。患者总体变化印象(PGIC)得分测量日常生活中的疼痛强度和疼痛干扰(Perrot,S.等人[2019].European journal of pain(伦敦,英格兰);23(6):1117-28)。较高的PGIC得分指示疼痛和治疗功效的改善。PGIC可以跨四个不同的维度进行评分:日常活动、疾病相关症状、呼吸能力和移动性。在一些实施方案中,患者在治疗后具有的一个或多个维度的PGIC增加。

[0270] 在一些实施方案中,提供一种治疗人个体中的LOPD的方法,所述方法包括向所述

个体施用药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体,其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用,并且所述个体在接受所述治疗后具有至少约4.63(例如,至少约4.97)的PGIC日常活动得分增加。在一些实施方案中,提供一种治疗人个体中的LOPD的方法,所述方法包括向所述个体施用药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体,其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用,并且所述个体在接受所述治疗后具有至少约5.05(例如,至少约5.37)的PGIC疾病相关症状得分增加。在一些实施方案中,提供一种治疗人个体中的LOPD的方法,所述方法包括向所述个体施用药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体,其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用,并且所述个体在接受所述治疗后具有至少约4.66(例如,至少约4.98)的PGIC呼吸能力得分增加。在一些实施方案中,提供一种治疗人个体中的LOPD的方法,所述方法包括向所述个体施用药物组合物,所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体,其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用,并且所述个体在接受所述治疗后具有至少约4.66(例如,至少约4.84)的PGIC移动性得分增加。在一些实施方案中,提供增加患有LOPD的人个体中的健康相关生活质量(例如,一个或多个维度上的PGIC)的方法,所述方法包括向所述个体施用包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III,或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体的药物组合物,其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中,所述寡糖-蛋白质缀合物是艾瓦葡糖苷酶α(avalglucosidase alfa)。

[0271] 在一些实施方案中,当在治疗特定持续时间后测量时,所述个体具有至少约以下值中的任一个的PGIC日常活动得分增加:0.5、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.25、3.5、3.75、4、4.5、5、5.5或更多。在一些实施方案中,当在治疗特定持续时间后测量时,所述个体具有约以下值中的任一个的PGIC日常活动增加:0.5、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.25、3.5、3.75、4、4.5、5、5.5或更多,包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中,当在治疗特定持续时间后测量时,相对于基线,所述个体具有至少约以下值中的任一个的PGIC日常活动得分增加:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些实施方案中,当在治疗特定持续时间后测量时,相对于基线,所述个体具有不超过约以下值中的任一个的PGIC日常活动得分增加:90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些实施方案中,所述个体具有约以下值中的任一个的PGIC日常活动得分增加:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%,包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中,所述个体在接受特定持续时间的所述治疗后与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比具有至少约0.5、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.25、3.5、3.75、4、4.5、5、5.5或更高的PGIC日常活动得分增加。在一些实施方案中,所述个体的PGIC日常活动得分是在治疗约以下值中的任一时间后测量的:1个月、2个月、3个月、13周、6个月、25周、7个月、8个月、9个月、37周、49周、12个月、2年、5年、10年或更长时间,包括这些值之间的任何值或范围。

[0272] 在一些实施方案中,所述个体在接受49周的治疗后具有在置信区间内约4.97或在4与6之间的PGIC日常活动平均增加。在一些实施方案中,PGIC日常活动平均增加在4.3至

5.3之间或在4与6之间。在一些实施方案中，所述置信区间是95％置信区间。在某些实施方案中，所述95％置信区间在4.3至5.3之间或在4与6之间。在其他实施方案中，在所述个体接受49周的治疗后，PGIC日常活动平均增加是约4.97，其95％置信区间为4.3至5.3或在4与6之间。

[0273] 在一些实施方案中，向多名个体施用所述药物组合物持续49周导致在置信区间内约4.97的PGIC日常活动平均增加。在一些实施方案中，PGIC日常活动平均增加在4.3至5.3之间。在一些实施方案中，所述置信区间是95％置信区间。在某些实施方案中，所述95％置信区间在4.3至5.3之间。在其他实施方案中，PGIC日常活动平均增加是约4.97，其95％置信区间为4.3至5.3。在一些实施方案中，所述多名个体是51名个体。

[0274] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约4.6的PGIC日常活动增加。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约4.8的PGIC日常活动增加。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在4.8与5.1之间的PGIC日常活动增加。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在4.6与5.1之间的PGIC日常活动增加。

[0275] 在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有至少约以下值中的任一个的PGIC疾病相关症状得分增加：0.5、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.25、3.5、3.75、4、4.5、5、5.5或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有约以下值中的任一个的PGIC疾病相关症状得分增加：0.5、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.25、3.5、3.75、4、4.5、5、5.5或更多，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有至少约以下值中的任一个的PGIC疾病相关得分增加：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有不超过约以下值中的任一个的PGIC疾病相关得分增加：90％、80％、70％、60％、50％、40％、30％、20％或10％。在一些实施方案中，所述个体具有约以下值中的任一个的PGIC疾病相关得分增加：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，所述个体在接受特定持续时间的所述治疗后与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比具有至少约0.5、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.25、3.5、3.75、4、4.5、5、5.5或更高的PGIC疾病相关得分增加。在一些实施方案中，所述个体的PGIC疾病相关得分是在治疗约以下值中的任一时间后测量的：1个月、2个月、3个月、13周、6个月、25周、7个月、8个月、9个月、37周、49周、12个月、2年、5年、10年或更长时间，包括这些值之间的任何值或范围。

[0276] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在置信区间内约5.37或在5与6之间或在5与5.5之间的PGIC疾病相关症状平均增加。在一些实施方案中，PGIC疾病相关症状平均增加在5.1至5.7之间或在5与6之间。在一些实施方案中，所述置信区间是95％置信区间。在某些实施方案中，所述95％置信区间在5.1至5.7之间或在5与6之间。在其他实施方案中，在所述个体接受49周的治疗后，PGIC疾病相关症状平均增加是约5.37，其95％置信区间为5.1至5.7或在5与6之间。

[0277] 在一些实施方案中，向多名个体施用所述药物组合物持续49周导致在置信区间内约5.37的PGIC疾病相关症状平均增加。在一些实施方案中，PGIC疾病相关症状平均增加在

5.1至5.7之间。在一些实施方案中，所述置信区间是95％置信区间。在某些实施方案中，所述95％置信区间在5.1至5.7之间。在其他实施方案中，PGIC疾病相关症状平均增加是约5.37，其95％置信区间为5.1至5.7。在一些实施方案中，所述多名个体是51名个体。

[0278] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约4.7的PGIC疾病相关症状增加。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约5.1的PGIC疾病相关症状增加。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在5.1与5.5之间的PGIC疾病相关症状增加。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在4.7与6之间的PGIC疾病相关症状增加。

[0279] 在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有至少约以下值中的任一个的PGIC呼吸能力得分增加：0.5、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.25、3.5、3.75、4、4.5、5、5.5或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有约以下值中的任一个的PGIC呼吸能力得分增加：0.5、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.25、3.5、3.75、4、4.5、5、5.5或更多，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有至少约以下值中的任一个的PGIC呼吸能力得分增加：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有不超过约以下值中的任一个的PGIC呼吸能力得分增加：90％、80％、70％、60％、50％、40％、30％、20％或10％。在一些实施方案中，所述个体具有约以下值中的任一个的PGIC呼吸能力得分增加：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，所述个体在接受特定持续时间的所述治疗后与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比具有至少约0.5、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.25、3.5、3.75、4、4.5、5、5.5或更高的PGIC呼吸能力得分增加。在一些实施方案中，所述个体的PGIC呼吸能力得分是在治疗约以下值中的任一时间后测量的：1个月、2个月、3个月、13周、6个月、25周、7个月、8个月、9个月、37周、49周、12个月、2年、5年、10年或更长时间，包括这些值之间的任何值或范围。

[0280] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在置信区间内约4.98或在4与6之间的PGIC呼吸能力平均增加。在一些实施方案中，PGIC呼吸能力平均增加在4.7至5.3之间或在4.5与5.5之间。在一些实施方案中，所述置信区间是95％置信区间。在某些实施方案中，所述95％置信区间在4.7至5.3之间或在4.5与5.5之间。在其他实施方案中，在所述个体接受49周的治疗后，PGIC呼吸能力平均增加是约4.98，其95％置信区间为4.7至5.3或在4.5与5.5之间。

[0281] 在一些实施方案中，向多名个体施用所述药物组合物持续49周导致在置信区间内约4.98的PGIC呼吸能力平均增加。在一些实施方案中，PGIC呼吸能力平均增加在4.7至5.3之间。在一些实施方案中，所述置信区间是95％置信区间。在某些实施方案中，所述95％置信区间在4.7至5.3之间。在其他实施方案中，PGIC呼吸能力平均增加是约4.98，其95％置信区间为4.7至5.3。在一些实施方案中，所述多名个体是51名个体。

[0282] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约4.8的PGIC呼吸能力增加。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约4.8的PGIC呼吸能力增加。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在4.8与5.1之间的

PGIC呼吸能力增加。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在4.8与5.1之间的PGIC呼吸能力增加。

[0283] 在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有至少约以下值中的任一个的PGIC移动性得分增加：0.5、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.25、3.5、3.75、4、4.5、5、5.5或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有约以下值中的任一个的PGIC移动性得分增加：0.5、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.25、3.5、3.75、4、4.5、5、5.5或更多，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有至少约以下值中的任一个的PGIC移动性得分增加：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述个体具有不超过约以下值中的任一个的PGIC移动性得分增加：90％、80％、70％、60％、50％、40％、30％、20％或10％。在一些实施方案中，所述个体具有约以下值中的任一个的PGIC移动性得分增加：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，所述个体在接受特定持续时间的所述治疗后与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比具有至少约0.5、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5、2.75、3、3.25、3.5、3.75、4、4.5、5、5.5或更高的PGIC移动性得分增加。在一些实施方案中，所述个体的PGIC移动性得分是在治疗约以下值中的任一时间后测量的：1个月、2个月、3个月、13周、6个月、25周、7个月、8个月、9个月、37周、49周、12个月、2年、5年、10年或更长时间，包括这些值之间的任何值或范围。

[0284] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在置信区间内约4.84的PGIC移动性平均增加。在一些实施方案中，PGIC移动性平均增加在4.7至5.3之间。在一些实施方案中，所述置信区间是95％置信区间。在某些实施方案中，所述95％置信区间在4.7至5.3之间。在其他实施方案中，在所述个体接受49周的治疗后，PGIC移动性平均增加是约4.84，其95％置信区间为4.7至5.3。

[0285] 在一些实施方案中，向多名个体施用所述药物组合物持续49周导致在置信区间内约4.84的PGIC移动性平均增加。在一些实施方案中，PGIC移动性平均增加在4.7至5.3之间。在一些实施方案中，所述置信区间是95％置信区间。在某些实施方案中，所述95％置信区间在4.7至5.3之间。在其他实施方案中，PGIC移动性平均增加是约4.84，其95％置信区间为4.7至5.3。在一些实施方案中，所述多名个体是51名个体。

[0286] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约4.4的PGIC移动性增加。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约4.7的PGIC移动性增加。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在4.7与5.0之间的PGIC移动性增加。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在4.4与5.0之间的PGIC移动性增加。

[0287] 肌酸激酶(CK，也称为肌酸磷酸激酶)是庞贝病的血清酶生物标记，其指示肌肉损伤；CK水平在患有经典LOPD的患者体内升高。可以进行CK血液测试以测量个体血液中CK酶的量。

[0288] 在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有至少约以下值中的任一个的CK水平降低：50IU/L、60IU/L、70IU/L、80、IU/L、90IU/L、100IU/L、110IU/L、

120IU/L、130IU/L、140IU/L、150IU/L、160IU/L、170IU/L、180IU/L、190IU/L、200IU/L、250IU/L、300IU/L、400IU/L、500IU/L、600IU/L、700IU/L、800IU/L或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述CK水平降低约以下值中的任一个：50IU/L、60IU/L、70IU/L、80、IU/L、90IU/L、100IU/L、110IU/L、120IU/L、130IU/L、140IU/L、150IU/L、160IU/L、170IU/L、180IU/L、190IU/L、200IU/L、250IU/L、300IU/L、400IU/L、500IU/L、600IU/L、700IU/L、800IU/L或更多，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述CK水平降低至少约以下值中的任一个：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述CK水平降低不超过约以下值中的任一个：90％、80％、70％、60％、50％、40％、30％、20％或10％。在一些实施方案中，所述CK水平降低约以下值中的任一个：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，在治疗约以下值中的任一时间后测量所述CK水平：1个月、3个月、6个月、25周、7个月、8个月、9个月、12个月、2年、5年、10年或更长时间，包括这些值之间的任何值或范围。

[0289] 在一些实施方案中，所述个体在接受所述治疗后(例如，在所述治疗的第49周时)具有至少约38.02％的CK水平降低。在一些实施方案中，所述个体在接受所述治疗后(例如，在所述治疗的第49周时)具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比低至少约23.89％的CK水平降低。

[0290] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约38.9％或在35％与45％之间的CK水平降低。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约13.1％的CK水平降低。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有在13.1％与63.0％之间或在15％与65％之间的CK水平降低。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的治疗后具有在38.9％与63.0％之间的CK水平降低。

[0291] LOPD的另一生物标记是葡萄糖四糖，其在患有庞贝病的患者的尿液和血浆中升高。葡萄糖四糖可以作为尿液中的己糖四糖(Hex4)水平来测量，因为Hex4是糖原的分解产物。因此，尿Hex4充当糖原储存的生物标记。

[0292] 在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述个体的尿Hex4水平降低至少约以下值中的任一个：5mmol/mol、6mmol/mol、7mmol/mol、8mmol/mol、9mmol/mol、10mmol/mol、11mmol/mol、12mmol/mol、13mmol/mol、14mmol/mol、15mmol/mol、20mmol/mol、25mmol/mol、30mmol/mol、35mmol/mol、40mmol/mol或50mmol/mol。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述个体的尿Hex4水平降低约以下值中的任一个：5mmol/mol、6mmol/mol、7mmol/mol、8mmol/mol、9mmol/mol、10mmol/mol、11mmol/mol、12mmol/mol、13mmol/mol、14mmol/mol、15mmol/mol、20mmol/mol、25mmol/mol、30mmol/mol、35mmol/mol、40mmol/mol或50mmol/mol，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述尿Hex4水平降低至少约10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述尿Hex4水平降低不超过约90％、80％、70％、60％、50％、40％、30％、20％或10％。在一些实施方案中，所述Hex4水平降低约以下值中的任一个：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，

在治疗约以下值中的任一时间后测量所述Hex4水平:1个月、3个月、6个月、25周、7个月、8个月、9个月、12个月、2年、5年、10年或更长时间,包括这些值之间的任何值或范围。

[0293] 在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)具有至少约53.90%的尿HEX4水平降低。在一些实施方案中,所述个体在接受所述治疗后(例如,在所述治疗的第49周时)具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比低至少约43.14%的尿HEX4水平降低。

[0294] 在一些实施方案中,所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约43.1%或在40%与60%之间的尿HEX4水平降低。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约29.9%的尿HEX4水平降低。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的所述治疗后具有在29.9%与77.9%之间或在30%与80%之间的尿HEX4水平降低。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的所述治疗后具有在43.1%与78%或约40%与80%之间的尿HEX4水平降低。

[0295] 丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase)(ALT,也称为丙氨酸转氨酶(alanine transaminase))是庞贝病的血清酶生物标记,其指示肌肉损伤;ALT水平在患有经典LOPD的患者体内升高。可以进行ALT血液测试以测量个体血液中ALT的量。

[0296] 在一些实施方案中,当在治疗特定持续时间后测量时,所述个体具有至少约以下值中的任一个的ALT水平降低:5IU/L、10IU/L、15IU/L、20IU/L、25IU/L,30IU/L、35IU/L、40IU/L、45IU/L、50IU/L、55IU/L、60IU/L、65IU/L、70IU/L、75IU/L、100IU/L、125IU/L、150IU/L或更多。在一些实施方案中,当在治疗特定持续时间后测量时,所述ALT水平降低约以下值中的任一个:5IU/L、10IU/L、15IU/L、20IU/L、25IU/L,30IU/L、35IU/L、40IU/L、45IU/L、50IU/L、55IU/L、60IU/L、65IU/L、70IU/L、75IU/L、100IU/L、125IU/L、150IU/L或更多,包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中,当在治疗特定持续时间后测量时,相对于基线,所述ALT水平降低至少约以下值中的任一个:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些实施方案中,当在治疗特定持续时间后测量时,相对于基线,所述ALT水平降低不超过约以下值中的任一个:90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些实施方案中,所述ALT水平降低约以下值中的任一个:10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%,包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中,所述ALT水平是在治疗约以下值中的任一时间后测量的:1个月、3个月、6个月、25周、7个月、8个月、9个月、12个月、2年、5年、10年或更长时间,包括这些值之间的任何值或范围。

[0297] 在一些实施方案中,所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约37.4%或在30%与50%之间的ALT水平降低。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约17.1%的ALT水平降低。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的所述治疗后具有在17.1%与67.0%之间或在15%与70%之间的ALT水平降低。在一些实施方案中,所述个体在接受49周的所述治疗后具有在37.4%与67.0%之间或在35%与70%之间的ALT水平降低。

[0298] 天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase)(AST,也称为天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase)或谷氨酸草酰乙酸转氨酶)是庞贝病的血清酶生物标记,其指示肌肉损伤;AST水平在患有经典LOPD的患者体内升高。可以进行AST血液测试以测量个体血液中AST的量。

[0299] 在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述个体具有至少约以下值中的任一个的AST水平降低：5IU/L、10IU/L、15IU/L、20IU/L、25IU/L,30IU/L、35IU/L、40IU/L、45IU/L、50IU/L、55IU/L、60IU/L、65IU/L、70IU/L、75IU/L、100IU/L、125IU/L、150IU/L或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，所述AST水平降低约以下值中的任一个：5IU/L、10IU/L、15IU/L、20IU/L、25IU/L,30IU/L、35IU/L、40IU/L、45IU/L、50IU/L、55IU/L、60IU/L、65IU/L、70IU/L、75IU/L、100IU/L、125IU/L、150IU/L或更多，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述AST水平降低至少约以下值中的任一个：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多。在一些实施方案中，当在治疗特定持续时间后测量时，相对于基线，所述AST水平降低不超过约以下值中的任一个：90％、80％、70％、60％、50％、40％、30％、20％或10％。在一些实施方案中，所述AST水平降低约以下值中的任一个：10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，所述AST水平是在治疗约以下值中的任一时间后测量的：1个月、3个月、6个月、25周、7个月、8个月、9个月、12个月、2年、5年、10年或更长时间，包括这些值之间的任何值或范围。

[0300] 在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约33.3％或在25％与40％之间的AST水平降低。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有至少约25.9％的AST水平降低。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有在25.9％与63.6％之间或在25％与65％之间的AST水平降低。在一些实施方案中，所述个体在接受49周的所述治疗后具有在33.3％与66.3％之间或在30％与65％之间的AST水平降低。

[0301] 定性和定量骨骼肌MRI可用于评估患有庞贝病的个体中的疾病负担。MRI可用于鉴定与临床最弱肌肉相对应的具有结构变化的肌肉，并与临床试验中常用的功能性肌肉量表的结果良好地相关。参见例如，Figueroa-Bonaparte S等人Muscle MRI findings in childhood/adult onset Pompe disease correlate with muscle function.PLoS ONE.2016;11(10):e0163493。示例性的定性和/或定量骨骼肌MRI参数包括但不限于具有从1级(正常外观)到4级(重度受累)的Mercuri分级的T1W、在0-100％量表上的3点Dixon脂肪分数以及进行和没有进行B1校正的T2水。在一些实施方案中，所述骨骼肌MRI是在所述个体的股四头肌中进行。在一些实施方案中，所述骨骼肌MRI是在所述个体的腘绳肌中进行。

[0302] 在一些实施方案中，根据骨骼肌磁共振成像(MRI)，所述个体在所述治疗过程中具有稳定的Mercuri得分。Mercuri得分根据以下进行分配：1是正常外观；2是轻度受累；3是中度受累；4是重度受累。在骨骼肌组织(例如，股四头肌)的活检中，Mercuri得分与糖原组织面积良好地相关。在一些实施方案中，所述Mercuri得分根据所述个体的小腿的骨骼肌MRI来确定。在一些实施方案中，所述Mercuri得分根据所述个体的大腿的骨骼肌MRI来确定。在一些实施方案中，所述Mercuri得分在治疗过程中不变化超过10％、5％、2％、1％、0.5％或更少。在一些实施方案中，所述治疗的过程是至少约1年、2年、3年、4年、4.5年、5年或更长时间中的任一个。

[0303] 在一些实施方案中，根据骨骼肌MRI成像，所述个体在所述治疗过程中具有稳定的T2水。在一些实施方案中，所述T2水进行B1校正。在一些实施方案中，所述T2水没有进行B1校正。对于进行B1校正的T2水，异常值可以定义为大于约39ms。在一些实施方案中，所述T2

水是根据所述个体的小腿的骨骼肌MRI。在一些实施方案中，所述T2水是根据所述个体的大腿的骨骼肌MRI。在一些实施方案中，所述T2水在治疗过程中不变化超过10％、5％、2％、1％、0.5％或更少。在一些实施方案中，所述治疗的过程是至少约1年、2年、3年、4年、4.5年、5年或更长时间中的任一个。

[0304] 在一些实施方案中，根据骨骼肌MRI成像，所述个体在所述治疗过程中具有稳定的3点Dixon脂肪分数。可以分析来自3点Dixon定量MRI技术的图像以定量脂肪量/像素，从而比T1加权(T1W)图像更准确地检测肌内脂肪浸润的轻微变化。在一些实施方案中，所述3点Dixon脂肪分数是在0-100％的量表上。在一些实施方案中，所述3点Dixon脂肪分数根据所述个体的小腿的骨骼肌MRI来确定。在一些实施方案中，所述3点Dixon脂肪分数根据所述个体的大腿的骨骼肌MRI来确定。在一些实施方案中，所述3点Dixon脂肪分数在治疗过程中不变化超过10％、5％、2％、1％、0.5％或更少。在一些实施方案中，所述治疗的过程是至少约1年、2年、3年、4年、4.5年、5年或更长时间中的任一个。

[0305] 在一些实施方案中，提供保持患有LOPD的人个体中的肌肉的方法，所述方法包括向所述个体施用包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体的药物组合物，其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中，根据骨骼肌磁共振成像(MRI)，所述个体在所述治疗过程中具有稳定的Mercuri得分、3点Dixon脂肪分数和/或进行或不进行B1校正的T2水。本文所述方法与不良作用的低发生率也相关。在一些实施方案中，提供一种治疗人个体中的LOPD的方法，所述方法包括向所述个体施用药物组合物，所述药物组合物包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α)和药学上可接受的载体，其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用，并且其中所述个体具有随时间渐减的针对所述寡糖-蛋白质缀合物的抗药物抗体(ADA)水平。ADA可以针对药物如寡糖-蛋白质缀合物而形成。ADA具有中和药物作用的潜力，并且因此可以在酶替代疗法(ERT)中呈递激发。

[0306] 在一些实施方案中，本文所述方法还包括制备所述药物组合物。在一些实施方案中，所述药物组合物是从冻干配制品重构的。在一些实施方案中，所述药物组合物是从包含所述寡糖-蛋白质缀合物的冻干配制品重构的。

[0307] 在一些实施方案中，提供本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α)在制造用于治疗有需要的人个体中的LOPD的药物中的用途。在一些实施方案中，提供包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α)的药物组合物，其用于治疗有需要的人个体中的LOPD。

[0308] 可以将本文所述药物组合物静脉内或用另一种合适的施用途径施用至个体。所述药物组合物的合适的剂量是约5mg/kg至约40mg/kg，包括约以下值中的任一个：5、10、15、20、25、30、35或40mg/kg，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用。

[0309] 可以将本文所述药物组合物以合适的频率来施用，所述频率包括例如每周两次、每周一次、每两周一次、每三周一次或每个月一次。在一些实施方案中，将所述药物组合物每两周一次施用至个体。

[0310] 将本申请的药物组合物施用至个体可以以单剂量或者以重复施用来进行。例如，可以将本文所述药物组合物每两周在大约例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10小时内以约20mg/

kg体重的剂量通过静脉内输注施用。在一些实施方案中，施用速率可以以例如1mg/kg/h开始，然后在建立患者对所述输注速率的耐受性之后，每30分钟增加例如2mg/kg/h，直至例如7mg/kg/h的最大值。

[0311] 可以将本文所述药物组合物在延长时间段内施用至个体，所述延长时间段包括例如至少约以下值中的任一个：13周、3个月、25周、6个月、7个月、8个月、37周、9个月、10个月、11个月、49周、12个月、2年、3年、4年、5年、6年、7年、8年、9年、10年、12年、15年、20年、25年、30年或更长时间，包括这些值之间的任何值或范围。

[0312] A.患者群体

[0313] 庞贝病(也称为酸性麦芽糖酶缺乏症或糖原贮积病(GSD)II型)是由溶酶体酸性α-葡糖苷酶(GAA)(一种降解糖原的酶)的缺乏引起的罕见常染色体隐性遗传病(参见OMIM 232300)。已将庞贝病分类为婴儿期发作的形式和晚发型形式。经典型婴儿期发作的庞贝病(IOPD)的特征是在不治疗的情况下在一岁前致死。晚发型庞贝病(LOPD)具有更易变的病程。

[0314] 阿葡糖苷酶α含有活性成分重组人酸性α-葡糖苷酶(rhGAA)，可以作为长期酶替代疗法(ERT)用于治疗已证实诊断患有庞贝病的患者的庞贝病。基于阿葡糖苷酶α延长婴儿的无有创呼吸机存活期和总存活期的功效，以及其在患有所述疾病的儿童和成人中改善运动性和稳定呼吸功能的能力，阿葡糖苷酶α治疗已在全球被批准(商品名MYOZYME®和LUMIZYME®)用于治疗庞贝病。尽管有rhGAA可用，但在庞贝病中仍存在尚未满足的需求。不希望受限于任何理论或假设，这被认为至少部分是由于阿葡糖苷酶α上双-甘露糖-6-磷酸(双-M6P)的相对低水平所致。增加阿葡糖苷酶α上双-M6P的水平可以提供驱动摄取至骨骼肌中且由此改善在LOPD方面的结果的机制。

[0315] 本文所述方法适合于治疗患有LOPD的人个体。在一些实施方案中，所述个体在至少约18岁的年龄被诊断患有LOPD或显示庞贝病的第一症状。在一些实施方案中，所述个体在至少约以下中的任一个的年龄被诊断患有LOPD或显示庞贝病的第一症状：20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80岁或更大。在一些实施方案中，所述个体在约以下中的任一个的年龄被诊断患有LOPD或显示庞贝病的第一症状：20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75或80岁，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，所述个体在约18岁至约45岁的年龄被诊断患有LOPD或显示庞贝病的第一症状。在一些实施方案中，所述个体在不超过约18岁的年龄被诊断患有LOPD或显示庞贝病的第一症状。在一些实施方案中，所述个体在约以下中的任一个的年龄被诊断患有LOPD或显示庞贝病的第一症状：17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1岁，包括这些值之间的任何值和范围。

[0316] 在一些实施方案中，所述个体患有来自任何组织来源，如血液(例如，干血斑、纯化的淋巴细胞)、肌肉活检和皮肤活检的已证实GAA酶缺乏症。在一些实施方案中，所述个体具有不超过约以下值中的任一个的GAA酶活性：正常GAA酶活性的80％、70％、60％、50％、40％、30％、20％、10％或更少。在一些实施方案中，所述个体具有正常GAA酶活性的约1％-40％。在一些实施方案中，所述个体具有至少2个已证实GAA基因变体。迄今为止，已经描述了GAA基因中的多于200个突变。参见例如，Raben N,Nichols RC,Boerkoel C等人Genetic defects in patients with glycogenosis type II(acid maltase deficiency)Muscle Nerve.1995;3(增刊):S70-S74。可以使用本领域中的已知方法检测GAA基因变体，所述已知

方法包括例如DNA测序和RT-PCR。

[0317] 在一些实施方案中,所述个体未患有庞贝特异性心脏肥大。在一些实施方案中,所述个体在诊断时未患有心肌病。在一些实施方案中,所述个体在诊断时未患有心律失常。在一些实施方案中,所述个体在诊断时未患有心脏增大。在一些实施方案中,所述个体在诊断时未患有重度张力过低。在一些实施方案中,所述个体在诊断时未患有重度肌病。

[0318] 在一些实施方案中,所述个体是至少3岁。在一些实施方案中,所述个体是18岁或更年轻。在一些实施方案中,所述个体是17岁或更年轻、16岁或更年轻、15岁或更年轻、14岁或更年轻、13岁或更年轻、12岁或更年轻、11岁或更年轻、10岁或更年轻、9岁或更年轻、8岁或更年轻、7岁或更年轻、6岁或更年轻、5岁或更年轻、4岁或更年轻、3岁或更年轻。在一些实施方案中,所述个体是约3岁至约18岁。在一些实施方案中,所述个体大于18岁。在一些实施方案中,所述个体是至少约以下值中的任一个:20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80岁或更大。在一些实施方案中,所述个体是约以下值中的任一个:20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75或80岁,包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中,所述个体是至少约45岁。在一些实施方案中,所述个体是约以下值中的任一个:18-35、35-45、45-55、55-65、65-80、18-30、30-40、40-50、50-60、60-70、70-80、18-45、20-35、35-55、45-80、18-50、50-80或18-80岁。在一些实施方案中,所述个体是约18至约45岁。在一些实施方案中,所述个体在3与5岁、5与10岁、3岁与10岁、3与12岁、12与18岁或3与18岁之间。

[0319] 在一些实施方案中,所述个体已经接受至少6个月的用重组GAA的治疗。在一些实施方案中,所述个体已经接受至少约以下值中的任一时间的用重组GAA的治疗:8个月、10个月、1年、2年、3年、4年、5年、10年或更长时间,包括这些值之间的任何值或范围。在其他实施方案中,所述个体尚未接受过用重组GAA的治疗。示例性重组GAA包括但不限于阿葡糖苷酶α、拉维阿葡糖苷酶α(reveglucosidase alfa,BioMarin)和ATB200(Amicus)。

[0320] 在一些实施方案中,所述个体在用所述重组GAA治疗后显示临床衰退,其中所述临床衰退是通过评估选自以下的一个或多个参数来确定:呼吸功能、运动技能和心脏参数。在一些实施方案中,所述个体对用重组GAA的治疗具有次最佳临床反应。次最佳临床反应可以通过评估呼吸功能、运动技能或心脏参数来确定。呼吸功能、运动技能和/或心脏参数可以通过以下来评估:用力肺活量(FV)、快速运动功能测试、6分钟步行测试(6MWT)、最大吸气压力(MIP)、最大呼气压力(MEP)、下肢手持式测力法(HHD)得分、步态、登楼梯、高尔动作和椅子测试(GSGC)功能能力得分、粗大运动功能测量-88(GMFM-88)和/或使用呼吸支持。

[0321] 在一些实施方案中,所述个体具有缓慢进展的LOPD。

[0322] 在一些实施方案中,在所述治疗之前,所述个体具有约30%至约85%的直立姿势时FVC%。在一些实施方案中,在所述治疗之前,所述个体具有以下值中的任一个的直立姿势时FVC%:30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%,包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中,在所述治疗之前,所述个体具有至少约以下值中的任一个的直立姿势时FVC%:30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%或更多。在一些实施方案中,在所述治疗之前,所述个体具有在30%与40%之间、在40%与50%之间、在50%与85%之间或在30%与50%之间的直立姿势时FVC%。

[0323] 在一些实施方案中,在所述治疗之前,所述个体能够在不停止和没有行走辅助物的情况下行走至少约40米。在一些实施方案中,在所述治疗之前,所述个体能够在不停止和

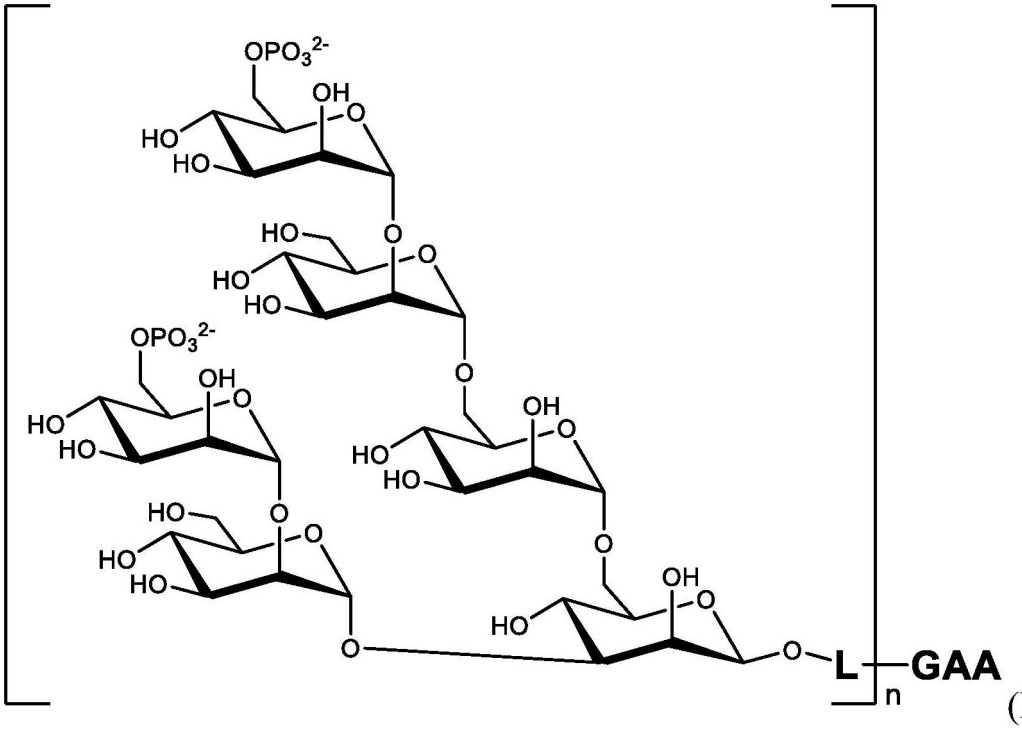
没有行走辅助物的情况下行走约以下值中的任一个:45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200、250米或更多米,包括在这些值之间的任何值和范围。在一些实施方案中,在所述治疗之前,所述个体能够在不停止和没有行走辅助物的情况下行走40m与50m之间。

[0324] B.寡糖-蛋白质缀合物

[0325] 本文所述方法使用寡糖-蛋白质缀合物(本文中也称为"寡糖GAA缀合物"),其包含寡糖、GAA(也称为酸性α-葡糖苷酶)以及连接所述寡糖与所述GAA(例如经由肟基团)的化学接头。在一些实施方案中,所述寡糖是多聚己糖。在一些实施方案中,所述寡糖具有两个甘露糖-6-磷酸(M6P)。在一些实施方案中,所述寡糖-蛋白质缀合物具有约以下值中的任一个:2、4、6、8、10、12、14、16、18、20或更多个M6P,包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中,所述寡糖-蛋白质缀合物是艾瓦葡糖苷酶α(avalglucosidase alfa)。

[0326] 在一些实施方案中,本文描述的是寡糖-蛋白质缀合物,其包含(1)GAA蛋白、(2)寡糖和(3)连接所述GAA蛋白与所述寡糖的肟基团。

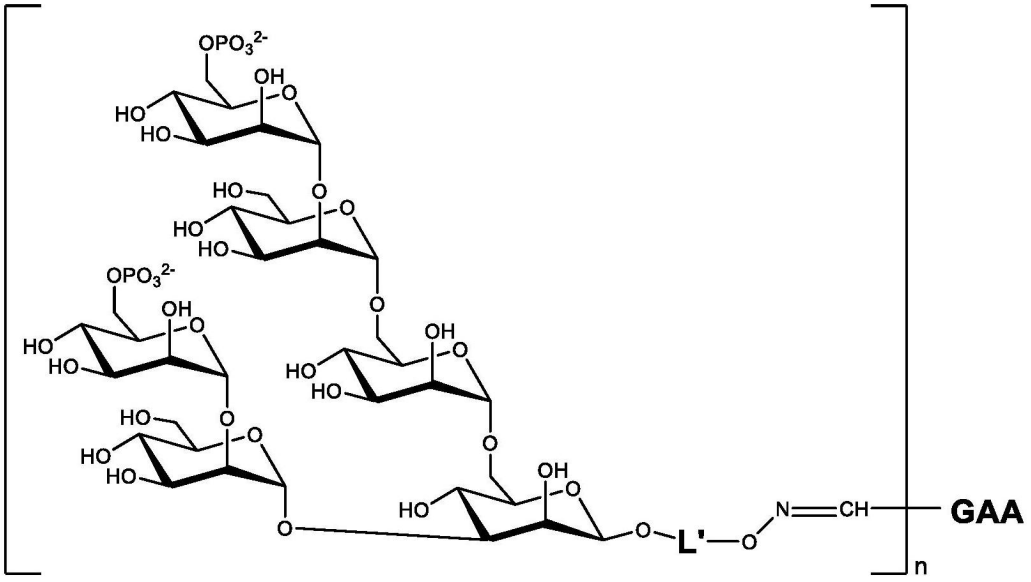
[0327] 在一些实施方案中,所述寡糖-蛋白质缀合物具有式(I)的结构:

[0328] 

(I),

[0329] 其中GAA是酸性α-葡糖苷酶,L是连接所述寡糖与所述GAA的化学接头,并且n是1至10。在一些实施方案中,n是1。在一些实施方案中,n是2。在一些实施方案中,n是3。在一些实施方案中,n是4。在一些实施方案中,n是5。在一些实施方案中,n是6。在一些实施方案中,n是7。在一些实施方案中,n是8。在一些实施方案中,n是9。在一些实施方案中,n是10。在一些实施方案中,n是至少1、2、3、4、5、6、7、8或9。在一些实施方案中,n不超过2、3、4、5、6、7、8、9或10。在一些实施方案中,n选自以下范围:1-2、2-3、3-4、4-5、5-6、6-7、7-8、8-9、9-10、1-3、3-5、5-7、7-9、1-4、4-7、7-10、1-5、5-10、2-10、3-9、4-8、2-9、3-8、4-7、5-8、5-9、5-10、4-7、3-7、2-7和1-7。在一些实施方案中,n是5-9。

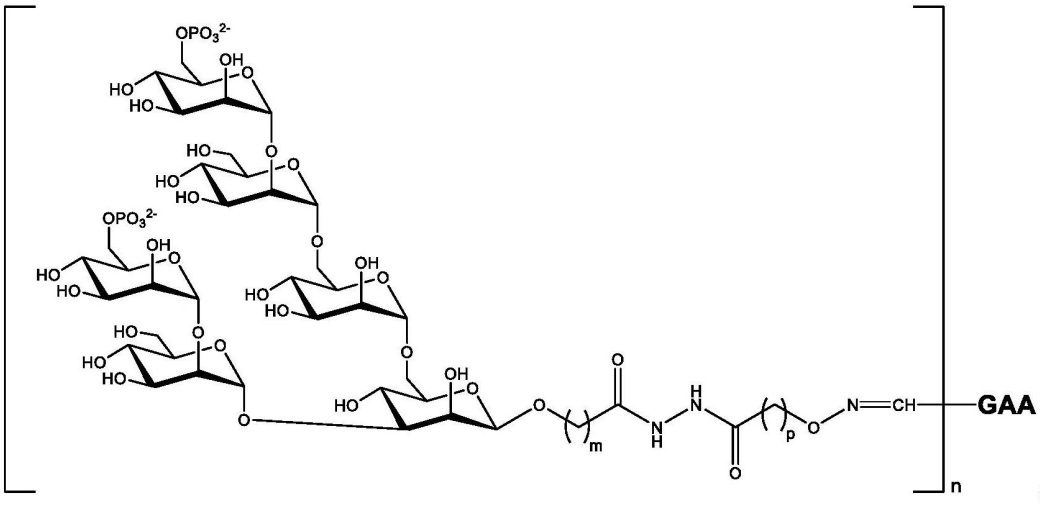
[0330] 在一些实施方案中,所述寡糖-蛋白质缀合物具有式(II)的结构:

[0331] 

(II),

[0332] 其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，L'是化学接头，并且n是1至10。在一些实施方案中，n是1。在一些实施方案中，n是2。在一些实施方案中，n是3。在一些实施方案中，n是4。在一些实施方案中，n是5。在一些实施方案中，n是6。在一些实施方案中，n是7。在一些实施方案中，n是8。在一些实施方案中，n是9。在一些实施方案中，n是10。在一些实施方案中，n是至少1、2、3、4、5、6、7、8或9。在一些实施方案中，n不超过2、3、4、5、6、7、8、9或10。在一些实施方案中，n选自以下范围：1-2、2-3、3-4、4-5、5-6、6-7、7-8、8-9、9-10、1-3、3-5、5-7、7-9、1-4、4-7、7-10、1-5、5-10、2-10、3-9、4-8、2-9、3-8、4-7、5-8、5-9、5-10、4-7、3-7、2-7和1-7。在一些实施方案中，n是5-9。

[0333] 在一些实施方案中，所述寡糖-蛋白质缀合物具有式(III)的结构：

[0334] 

(III),

[0335] 其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，n是1至10，并且m和p独立地选自范围为1至10的整数。在一些实施方案中，n是1。在一些实施方案中，n是2。在一些实施方案中，n是3。在一些实施方案中，n是4。在一些实施方案中，n是5。在一些实施方案中，n是6。在一些实施方案中，n是7。在一些实施方案中，n是8。在一些实施方案中，n是9。在一些实施方案中，n是10。在一些实施方案中，n是至少1、2、3、4、5、6、7、8或9。在一些实施方案中，n不超过2、3、4、5、6、7、8、9或10。在一些实施方案中，n选自以下范围：1-2、2-3、3-4、4-5、5-6、6-7、7-8、8-9、9-10、1-3、3-

5、5-7、7-9、1-4、4-7、7-10、1-5、5-10、2-10、3-9、4-8、2-9、3-8、4-7、5-8、5-9、5-10、4-7、3-7、2-7和1-7。在一些实施方案中，n是5-9。在一些实施方案中，m是1、2、3、4、5、6、7、8或9或10。在一些实施方案中，p是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。在一些实施方案中，m和p独立地选自从以下范围选择的整数：1-4、4-8、8-10、2-4、2-6、2-8、2-10、1-3、3-6、6-9和4-10。在一些实施方案中，m和p独立地选自范围为1至5的整数。在一些实施方案中，m是1、2、3、4或5，并且p是1、2、3、4或5。在一些实施方案中，m是1、2或3，并且p是1、2或3。在一些实施方案中，m是5，并且p是1。在一些实施方案中，m是4并且p是1。在一些实施方案中，m是3并且p是1。在一些实施方案中，m是2并且p是1。在一些实施方案中，m是1并且p是1。在一些实施方案中，m不超过5，并且p不超过3。在一些实施方案中，m不超过4，并且p不超过2。在一些实施方案中，m不超过3，并且p不超过1。在一些实施方案中，m是至少1，并且p是至少1。在一些实施方案中，m是至少2，并且p是至少1。在一些实施方案中，m是至少3，并且p是至少1。

[0336] 在一些实施方案中，每个寡糖-蛋白质缀合物(例如，式(I)、(II)或(III)的缀合物)中磷酸基团的数量是约2-20。在一些实施方案中，每个寡糖-蛋白质缀合物中磷酸基团的数量是2、4、6、8、10、12、14、16、18或20。在一些实施方案中，每个寡糖-蛋白质缀合物中磷酸基团的数量是至少2、4、6、8、10、12、14、16、18或20。在一些实施方案中，每个寡糖-蛋白质缀合物中磷酸基团的数量不超过2、4、6、8、10、12、14、16、18或20。在一些实施方案中，每个寡糖-蛋白质缀合物中磷酸基团的数量是选自以下范围的偶数：2-4、4-6、6-8、8-10、10-12、12-14、14-16、16-18、18-20、2-6、6-10、10-14、14-18、2-8、8-14、14-20、2-10、10-20、4-20、6-18、8-16、4-18、6-16、8-14、10-16、10-18、10-20、8-14、6-14、4-14和2-14。

[0337] 在一些实施方案中，所述寡糖-蛋白质缀合物是艾瓦葡糖苷酶α(avalglucosidase alfa)。艾瓦葡糖苷酶α也称为neoGAA或GZ402666。艾瓦葡糖苷酶α是人GAA的寡糖修饰的形式，其包含多个六甘露糖结构，所述六甘露糖结构含有与所述GAA缀合的两个末端甘露糖-6-磷酸(M6P)部分。参见Zhou Q.等人，Bioconjugate Chem.2011;22:741-751。艾瓦葡糖苷酶α的体外研究展示了与阿葡糖苷酶α相比的成肌细胞摄取的15倍增加。参见Zhou Q.等人Bioconjugate Chem.2013;24:2025-2035。当在庞贝病小鼠模型中以五分之一的剂量给予时，艾瓦葡糖苷酶α将糖原降低了与艾瓦葡糖苷酶α情况下相似的量。参见Zhu Y.等人Mol.Ther.2009;17(6):954-63。

[0338] 制备本文所述的寡糖-蛋白质缀合物的方法是本领域中已知的。参见例如，US 7723296、WO 2008/089403和WO 2010/075010，将所述申请通过引用以其整体并入本文。

[0339] 所述寡糖可以从天然来源分离，或者可以通过化学或酶合成来制备。从天然来源分离的寡糖可以是同质的或者可以是相关寡糖的异质性混合物。在一些实施方案中，可以通过对从天然来源分离的寡糖进行化学或酶修饰来制备寡糖(“半合成”)。在一些实施方案中，所述寡糖可以是具有天然存在的寡糖的化学结构的合成寡糖。

[0340] GAA的序列是熟知的(参见例如，Martiniuk等人，Proc.Natl.Acad.Sci.USA83:9641-9644(1986)；Hoefsloot等人，Biochem.J.272:493-497(1990)；Moreland等人，J.Biol.Chem.280:6780-6791(2005)。还参见GenBank登录号NM_000152。所述GAA可以是野生型GAA或其序列变体。

[0341] 所述GAA可以从天然来源或以重组方式获得。在一些实施方案中，所述GAA是糖蛋白。在一些实施方案中，所述GAA是在中国仓鼠卵巢(CHO)细胞中产生的人GAA。在一些实施

方案中,所述人GAA具有糖型α。在一些实施方案中,所述GAA具有至少一个羰基基团。例如,具有至少一个羰基基团的GAA可以通过用本领域技术人员已知的任何手段氧化GAA来获得。在一些实施方案中,例如,具有至少一个羰基基团的GAA可以通过用高碘酸盐(例如,高碘酸钠)或半乳糖氧化酶氧化GAA来获得。在一些实施方案中,具有至少一个羰基基团的GAA可以与在还原端用羰基反应性基团(如例如,肼、酰肼、氨基氧基、氨基硫脲、氨基脲或胺基团)官能化的寡糖化学缀合,以产生寡糖-GAA缀合物。在一些实施方案中,将所述GAA用约1、2、3、4、5、7.5、10或22.5mM高碘酸盐氧化。在一些实施方案中,将所述GAA在足以氧化所述GAA的聚糖上的唾液酸残基并且使岩藻糖和甘露糖氧化降至最低的条件下进行氧化。在一些实施方案中,所用高碘酸盐浓度小于约2、3、4或5mM。在一些实施方案中,所述高碘酸盐是高碘酸钠。

[0342] 可以使用将所述寡糖与所述GAA蛋白缀合的其他方法。在一些实施方案中,所述寡糖-蛋白质缀合物是通过使包含第一反应性基团的寡糖与具有第二反应性基团的GAA蛋白反应来制备的。在一些实施方案中,所述寡糖-蛋白质缀合物是通过使包含氨基氧基的寡糖与具有至少一个羰基的GAA反应来制备的。

[0343] 在一些实施方案中,可以使所述寡糖与所述GAA蛋白的氨基酸(如半胱氨酸或赖氨酸)缀合。

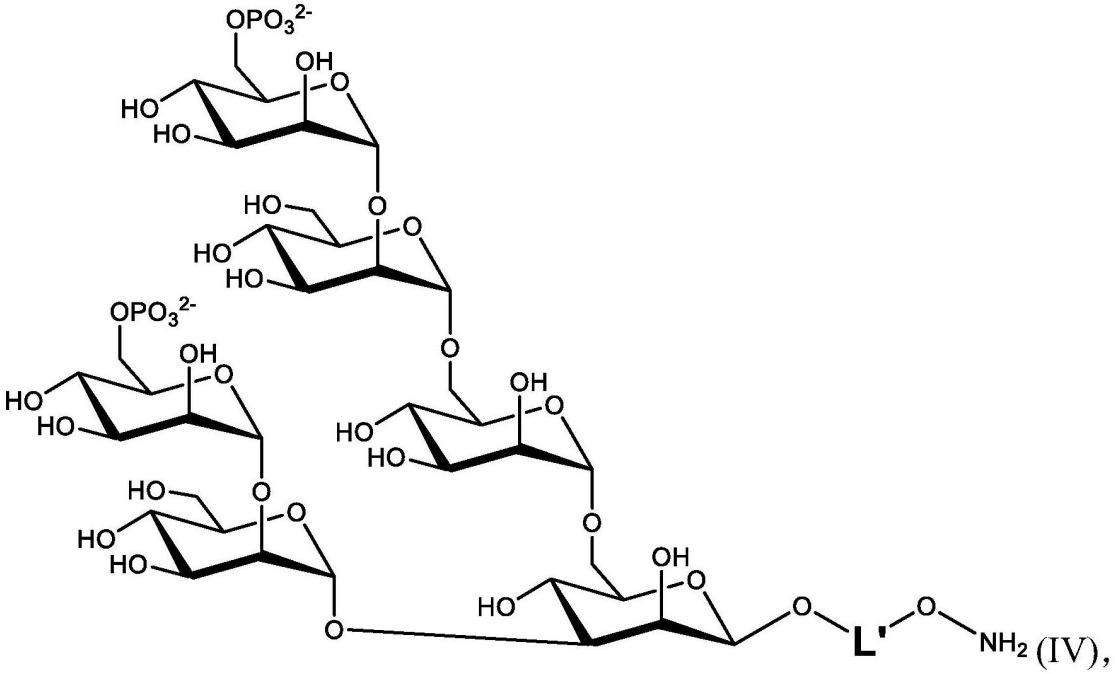
[0344] 在一些实施方案中,可以使所述寡糖与所述GAA上的聚糖缀合。在一些实施方案中,可以使所述寡糖与聚糖上的唾液酸残基缀合。在其他实施方案中,可以使所述寡糖与聚糖上的甘露糖、岩藻糖、半乳糖和/或唾液酸残基缀合。对于经由半乳糖缀合,可以首先用唾液酸酶处理糖蛋白以去除唾液酸残基,然后用半乳糖氧化酶处理,之后与所述寡糖反应。

[0345] 例如,所述寡糖-蛋白质缀合物可以通过可能存在于(包括例如,胺、硫醇、羧酸、羟基)和/或引入蛋白质中的任何官能团与寡糖上合适的第二官能团的反应来制备。用于引入官能团的方法是本领域中熟知的。例如,具有至少一个羰基的糖蛋白可以通过用例如高碘酸盐(例如,高碘酸钠)或用半乳糖氧化酶氧化该糖蛋白来获得。在另一个例子中,羰基基团可以通过使用具有扩展的遗传密码的表达系统来引入,如例如Wang等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 100:56-61(2003)中所述。还参见例如,美国专利申请公布号2006/0228348,其描述了将反应性基团引入至糖蛋白中。

[0346] 在某些实施方案中,所述方法还包括将还原剂添加至所述寡糖-蛋白质缀合物。所述还原剂可以是本领域技术人员已知的任何还原剂,如例如氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠(STAB)。

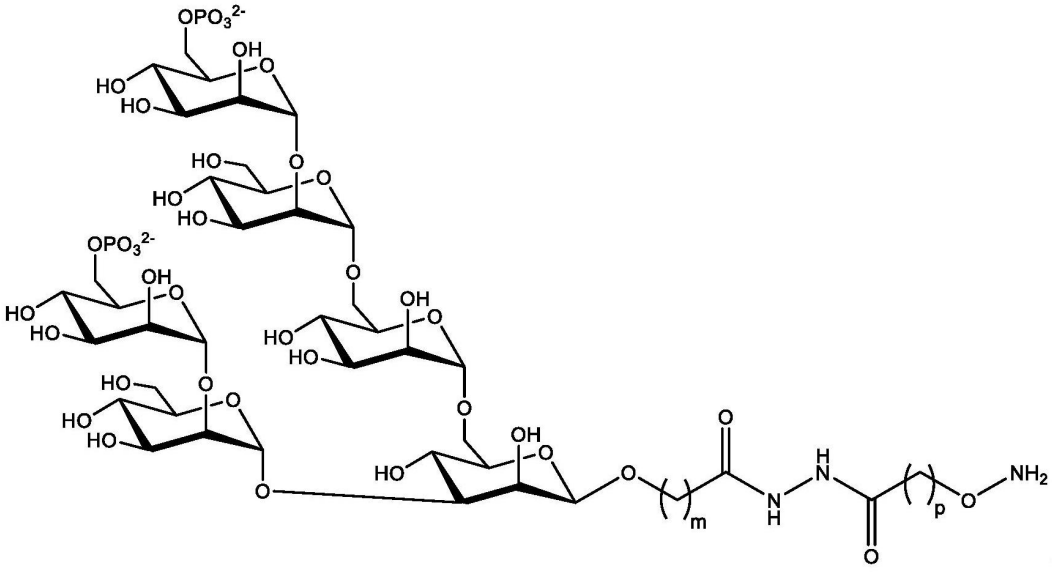
[0347] 在某些实施方案中,在缀合期间形成的蛋白质聚集物可以使用各种色谱法来去除。在一个实施方案中,可以采用疏水相互作用色谱法(HIC)。HIC柱的例子包括丁基650C和650M、己基650C、苯基6FF、Capto辛基和Capto苯基。在其他实施方案中,聚集物可以通过金属螯合色谱法(如铜、镍、钴或汞)来去除。在一个实施方案中,可以以结合与洗脱模式或以流通模式使用铜柱。

[0348] 在一些实施方案中,包含第一反应性基团的寡糖是包含氨基氧基的寡糖并且具有式(IV)的结构:

[0349] 

[0350] 其中L'是化学接头。

[0351] 在一些实施方案中,式(III)的寡糖是式(V)的寡糖:

[0352] 

[0353] 其中m和p独立地选自范围为1至10的整数。在一些实施方案中,m是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。在一些实施方案中,p是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。在一些实施方案中,p是至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。在一些实施方案中,m和p独立地选自从以下范围选择的整数:1-4、4-8、8-10、2-4、2-6、2-8、2-10、1-3、3-6、6-9和4-10。在一些实施方案中,m和p独立地选自范围为1至5的整数。在一些实施方案中,m是1、2、3、4或5,并且p是1、2、3、4或5。在一些实施方案中,m是1、2或3,并且p是1、2或3。在一些实施方案中,m是5,并且p是1。在一些实施方案中,m是4并且p是1。在一些实施方案中,m是3并且p是1。在一些实施方案中,m是2并且p是1。在一些实施方案中,m是1并且p是1。在一些实施方案中,m不超过5,并且p不超过3。在一些实施方案中,m不超过4,并且p不超过2。在一些实施方案中,m不超过3,并且p不超过1。在一些实施方案中,m是至少1,并且p是至少1。在一些实施方案中,m是至少2,并且p是至少1。在一

些实施方案中，m是至少3，并且p是至少1。

[0354] 还提供配制品和药物组合物，其包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α)。在一些实施方案中，所述配制品是冻干配制品。在一些实施方案中，所述配制品是可冻干配制品。在一些实施方案中，所述药物组合物是从所述冻干配制品重构的。还提供本文所述配制品和药物组合物用于治疗LOPD的方法和用途。

[0355] 在一些实施方案中，所述配制品包含：(a)本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α)；以及(b)甘露醇。在一些实施方案中，所述配制品还包含缓冲剂，如组氨酸。在一些实施方案中，所述配制品还包含一种或多种稳定剂，如甘氨酸或精氨酸。在一些实施方案中，所述配制品还包含表面活性剂，如聚山梨醇酯，例如，聚山梨醇酯80。在一些实施方案中，所述配制品是冻干配制品。在一些实施方案中，所述配制品是可冻干配制品。在一些实施方案中，所述药物组合物是从冻干配制品重构的。

[0356] 在一些实施方案中，所述药物组合物包含：(a)本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α)；(b)甘露醇；(c)精氨酸；以及(d)缓冲剂，如组氨酸。在一些实施方案中，所述药物组合物还包含表面活性剂，如聚山梨醇酯，例如聚山梨醇酯80。在一些实施方案中，所述药物组合物是从冻干配制品重构的。

[0357] 在一些实施方案中，所述药物组合物包含：(a)本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α)；(b)甘露醇；(c)甘氨酸；以及(d)组氨酸。在一些实施方案中，所述药物组合物包含：(a)本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α)；(b)甘露醇；(c)甘氨酸；(d)组氨酸；以及(e)聚山梨醇酯(例如，聚山梨醇酯80)。在一些实施方案中，所述药物组合物是从冻干配制品重构的。

[0358] 除非另有指示，否则本文所述的百分比浓度是重量百分比。在提及寡糖-GAA缀合物或各种赋形剂在冻干配制品中的浓度时，所述浓度是在冻干之前(即，在可冻干配制品中)或在重构所述冻干配制品之后在组合物中确定。冻干配制品的pH也是指在冻干之前(即，在可冻干配制品中)或在重构冻干配制品之后组合物的pH。

[0359] 在一些实施方案中，所述药物组合物包含约1％至约5％的甘露醇，包括例如约以下值中的任一个的甘露醇：1％、1.5％、2％、2.5％、3％、3.5％、4％、4.5％或5％，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，所述药物组合物包含约以下值中的任一个的甘露醇：1％-2％、2％-3％、3％-4％、4％-5％、1％-3％、2％-4％、1％-4％或1％-5％。在一些实施方案中，所述药物组合物包含约1％-4％，如约2％甘露醇。

[0360] 在一些实施方案中，所述药物组合物包含约0.25％至约4％的氨基酸(例如，甘氨酸)，包括例如约以下值中的任一个的氨基酸：0.25％、0.5％、1％、1.5％、2％、2.5％、3％、3.5％或4％，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，所述药物组合物包含约以下值中的任一个的氨基酸：0.25％-0.5％、0.5％-1％、1％-2％、2％-3％、3％-4％、1％-3％、2％-4％、0.25％-1％、0.25％-1.5％或0.25％-2％。在一些实施方案中，所述药物组合物包含约0.25％-2％甘氨酸。在一些实施方案中，所述药物组合物包含约2％甘氨酸。

[0361] 在一些实施方案中，所述药物组合物以约以下值中的任一个的重量比包含甘露醇和氨基酸(例如，甘氨酸)：16:1、8:1、4:1、2:1、1:1、1:2、1:3、1:4或1:5，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，所述药物组合物以约1:1的重量比包含甘露醇和甘氨酸。

[0362] 在一些实施方案中，所述药物组合物包含约5mM至约50mM缓冲剂(例如，组氨酸)，包括例如约以下值中的任一个：5mM、10mM、15mM、20mM、25mM、30mM、35mM、40mM、45mM或50mM，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，所述药物组合物包含约以下值中的任一个的所述缓冲剂：5-10mM、10-20mM、20-30mM、30-40mM、40-50mM、5-20mM、10-40mM、10-50mM、5-25mM或25-50mM。在一些实施方案中，所述药物组合物包含约10-50mM组氨酸。在一些实施方案中，所述药物组合物包含约10mM组氨酸。

[0363] 在一些实施方案中，所述药物组合物的pH为约5.5至约6.5，包括例如约以下值中的任一个：5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4或6.5，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，所述药物组合物的pH为约以下值中的任一个：5.5-6、6-6.5、5.5-5.75、5.75-6、6-6.25、5.75-6.25或6.25-6.5。在一些实施方案中，所述药物组合物的pH为约6.2。

[0364] 在一些实施方案中，所述药物组合物包含约0.005％-0.05％，包括例如约以下值中的任一个的表面活性剂(例如，聚山梨醇酯)：0.005％、0.0075％、0.01％、0.015％、0.02％、0.025％、0.03％、0.035％、0.04％、0.045％或0.05％，包括这些值之间的任何值或范围。在一些实施方案中，所述药物组合物包含约以下值中的任一个的表面活性剂(例如，聚山梨醇酯)：0.005％-0.01％、0.01％-0.02％、0.02％-0.03％、0.03％-0.04％、0.04％-0.05％、0.005％-0.02％、0.01％-0.04％或0.005％-0.05％。在一些实施方案中，所述药物组合物包含约0.01％聚山梨醇酯80。

[0365] 在一些实施方案中，所述药物组合物包含约1-10mg/mL的寡糖-GAA缀合物，包括例如约以下值中的任一个的所述寡糖-GAA缀合物：1、2、3、4、5、6、7、8、9或10mg/mL。在一些实施方案中，所述药物组合物包含约以下值中的任一个的所述寡糖-GAA缀合物：1-5、2-8、3-7、4-6、1-2.5、2.5-5、5-7.5、7.5-10或5-10mg/mL。在一些实施方案中，所述药物组合物包含约5-10mg/mL的所述寡糖-GAA缀合物。在一些实施方案中，所述药物组合物包含约5mg/mL的所述寡糖-GAA缀合物。

[0366] 在一些实施方案中，所述药物组合物包含：(a)本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α)；(b)约1％-4％甘露醇；(c)约0.25％-2％甘氨酸；(d)约10-50mM组氨酸；以及(e)约0.005％-0.05％聚山梨醇酯(例如，聚山梨醇酯80)。在一些实施方案中，所述药物组合物包含约5mg/mL至约10mg/mL的所述寡糖-GAA缀合物。在一些实施方案中，所述药物组合物的pH为约5.5至约6.5。

[0367] 在一些实施方案中，所述药物组合物包含：(a)本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α)；(b)约2％甘露醇；(c)约2％甘氨酸；(d)约10mM组氨酸；以及(e)约0.01％聚山梨醇酯80。在一些实施方案中，所述药物组合物包含约5mg/mL的所述寡糖-GAA缀合物。在一些实施方案中，所述药物组合物的pH为约6.2。

[0368] 术语“缓冲液”涵盖在冻干前将溶液pH维持在可接受范围内的那些药剂，并且可以包括琥珀酸盐(琥珀酸钠或琥珀酸钾)、组氨酸、磷酸盐(磷酸钠或磷酸钾)、Tris(三(羟甲基)氨基甲烷)、二乙醇胺、柠檬酸盐(柠檬酸钠)等。将pH控制在该范围内的缓冲液的例子包括琥珀酸盐(如琥珀酸钠)、葡糖酸盐、组氨酸、柠檬酸盐和其他有机酸缓冲液。

[0369] 术语“冷冻保护剂”通常包括如下药剂：其可能通过优先从蛋白质表面被排除来向蛋白质提供抵抗冷冻诱导的应力的稳定性。它们还可以在初级和次级干燥期间以及在长期

产物储存期间提供保护。例子是聚合物,如葡聚糖和聚乙二醇;糖,如甘露醇;表面活性剂,如聚山梨醇酯;以及氨基酸,如甘氨酸、精氨酸和丝氨酸。

[0370] 本文所述配制品还可以包含一种或多种药学上可接受的赋形剂,如膨胀剂、张力调节剂、抗氧化剂和防腐剂。本文所述冷冻保护剂(如甘露醇和甘氨酸)可以起多种作用,包括作为膨胀剂和/或张力调节剂。术语"膨胀剂"包含提供冷冻干燥的产物的结构的药剂。除了提供药学上精致的饼状物以外,膨胀剂还可以赋予关于修改塌陷温度、提供冷冻-解冻保护和增强长期储存中的蛋白质稳定性的有用性质。术语"张力调节剂"包括用作张力调节剂以控制渗透压的盐(NaCl、KCl、$MgCl_2$、CaC_{12}等)。

[0371] 在一些实施方案中,本文所述配制品包含抗氧化剂,如甲硫氨酸。在一些实施方案中,本文所述配制品不含抗氧化剂。在一些实施方案中,所述配制品包含约1-20mM的抗氧化剂(例如,甲硫氨酸),包括例如约以下值中的任一个的所述抗氧化剂:1、2、5、10、15或20mM,包括这些值之间的任何值或范围。

[0372] 本文所述配制品是稳定的。"稳定的"配制品是如下配制品:其中的蛋白质在储存时基本上保持其物理稳定性和/或化学稳定性和/或生物学稳定性。用于测量蛋白质稳定性的各种分析技术在本领域中是可用的,并且综述于以下中:Peptide and Protein Drug Delivery,247-301,Vincent Lee编,Marcel Dekker,Inc.,纽约市,纽约州,Pubs.(1991)和Jones,A.Adv.Drug Delivery Rev.10:29-90(1993)。可以在选定的温度下在选定的时间段内测量稳定性。

[0373] III.试剂盒和制品

[0374] 本申请还提供用于本文所述治疗方法的任何实施方案中的试剂盒和制品。所述试剂盒和制品可以包含本文所述的任一种配制品和药物组合物。例如,提供包含艾瓦葡糖苷酶α的冻干配制品的试剂盒。

[0375] 在一些实施方案中,提供用于治疗LOPD的试剂盒,所述试剂盒包含配制品,所述配制品包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III,或艾瓦葡糖苷酶α)。在一些实施方案中,所述试剂盒包含配制品,所述配制品包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III,或艾瓦葡糖苷酶α)、组氨酸、甘氨酸、甘露醇和聚山梨醇酯80。在一些实施方案中,所述配制品包含约10-50mM(例如,约10mM)组氨酸、约0.25%-2%(例如,约2%)甘氨酸、约1%-4%(例如,约2%)甘露醇和约0.005%-0.05%(例如,约0.01%)聚山梨醇酯80。在一些实施方案中,所述配制品是冻干配制品、可冻干配制品或重构的液体配制品。在一些实施方案中,所述配制品的pH为约5.5至约6.5(例如,约6.2)。在一些实施方案中,所述配制品包含约5mg/mL至约10mg/mL的所述寡糖-GAA缀合物。在一些实施方案中,所述配制品包含艾瓦葡糖苷酶α。

[0376] 在一个实施方案中,提供用于治疗LOPD的制品,所述制品包含含有配制品的容器,所述配制品包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III,或艾瓦葡糖苷酶α)。在一些实施方案中,所述制品包含含有配制品的容器,所述配制品包含本文所述的任一种寡糖-GAA缀合物(例如,式I-式III,或艾瓦葡糖苷酶α)、约10-50mM(例如,约10mM)组氨酸、约0.25%-2%(例如,约2%)甘氨酸、约1%-4%(例如,约2%)甘露醇和约0.005%-0.05%(例如,约0.01%)聚山梨醇酯80。在一些实施方案中,所述配制品是冻干配制品、可冻干配制品或重构的液体配制品。在一些实施方案中,所述配制品的pH为约5.5至约6.5(例如,约

6.2)。在一些实施方案中,所述配制品包含约5mg/mL至约10mg/mL的所述寡糖-GAA缀合物。在一些实施方案中,所述配制品包含艾瓦葡糖苷酶α。在一些实施方案中,所述容器是小瓶。在一些实施方案中,所述容器是20cc小瓶。

[0377] 本申请的试剂盒和制品在合适的包装中。合适的包装包括但不限于小瓶、瓶子、广口瓶、软包装(例如,麦拉(Mylar)袋或塑料袋)等。试剂盒可以任选地提供另外的组分,诸如缓冲液和解释信息。因此,本申请还提供了制品,其包括小瓶(诸如密封小瓶)、瓶子、广口瓶、软包装等。

[0378] 试剂盒还包含使用所述寡糖-GAA缀合物治疗LOPD的说明书。在一些实施方案中,所述试剂盒还包含指导手册,如描述本文所述治疗方法的任何实施方案的方案的手册。所述说明书可以包括关于以下的信息:寡糖-GAA缀合物(例如,艾瓦葡糖苷酶α)的剂量、给药时间表和施用途径。在一些实施方案中,所述试剂盒还包含针对治疗方法选择个体的说明书。在一些实施方案中,所述试剂盒还包含在接受治疗后监测个体的说明书。

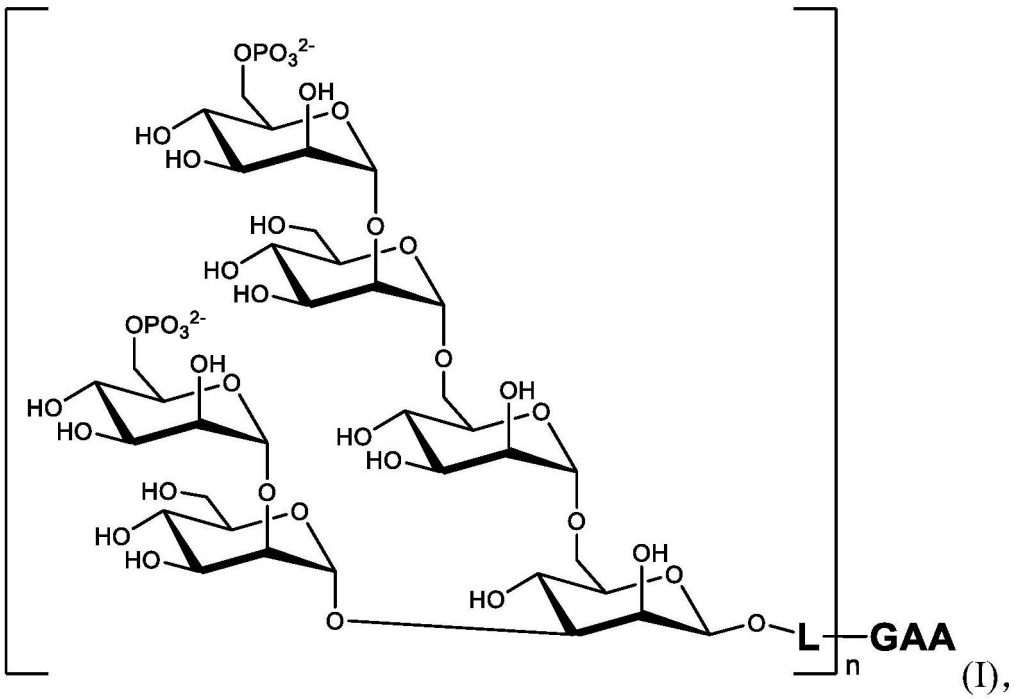
[0379] 所述容器可以是单位剂量、散装包装(例如,多剂量包装)或亚单位剂量。例如,可以提供如下试剂盒:其含有足够的如本文所公开的寡糖-GAA缀合物(例如,艾瓦葡糖苷酶α),以在诸如以下的延长时间段内提供对个体的有效治疗:3周、6周、9周、3个月、4个月、5个月、6个月、8个月、9个月、1年或更长时间中的任一时间。

[0380] 本说明书中公开的所有特征可以以任何组合进行组合。本说明书中公开的每个特征可以由用于相同、等同或类似目的的替代特征代替。因此,除非另有明确说明,否则所公开的每个特征仅是通用系列的等同或类似特征的例子。

[0381] IV.示例性实施方案

[0382] 本发明提供以下实施方案:

[0383] 实施方案I-1.一种用于治疗人个体中的晚发型庞贝病(LOPD)的方法,所述方法包括向所述个体施用药物组合物,所述药物组合物包含寡糖-蛋白质缀合物和药学上可接受的载体,其中所述寡糖-蛋白质缀合物具有式I的结构:

[0384] 

(I),

[0385] 其中GAA是酸性α-葡糖苷酶,L是连接所述寡糖与所述GAA的化学接头,并且n是1至10,并且

[0386] 其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用。

[0387] 实施方案I-2.根据实施方案I-1所述的方法,其中所述个体是至少约45岁。

[0388] 实施方案I-3.根据实施方案I-1所述的方法,其中所述个体在约18岁与约45岁之间。

[0389] 实施方案I-4.根据实施方案I-1所述的方法,其中所述个体不超过约18岁。

[0390] 实施方案I-5.根据实施方案I-1至I-4中任一项所述的方法,其中所述个体在至少约18岁的年龄被诊断患有庞贝病。

[0391] 实施方案I-6.根据实施方案I-1至I-5中任一项所述的方法,其中所述个体在至少约18岁的年龄显示庞贝病的第一症状。

[0392] 实施方案I-7.根据实施方案I-1至I-6中任一项所述的方法,其中所述个体先前未接受过用重组GAA的治疗。

[0393] 实施方案I-8.根据实施方案I-1至I-6中任一项所述的方法,其中所述个体先前已接受过用重组GAA的治疗。

[0394] 实施方案I-9.根据实施方案I-7或I-8所述的方法,其中所述重组GAA是阿葡糖苷酶α。

[0395] 实施方案I-10.根据实施方案I-1至I-9中任一项所述的方法,其中在所述治疗之前,所述个体具有在约30％与约85％之间的直立姿势时用力肺活量占预计值百分比(FVC％)。

[0396] 实施方案I-11.根据实施方案I-1至I-10中任一项所述的方法,其中在所述治疗之前,所述个体能够在不停止和没有行走辅助装置的情况下行走至少约40米。

[0397] 实施方案I-12.根据实施方案I-1至I-11中任一项所述的方法,其中所述个体未患有庞贝特异性心脏肥大。

[0398] 实施方案I-13.根据实施方案I-1至I-12中任一项所述的方法,其中所述个体患有来自任何组织来源的已证实GAA酶缺乏症和/或具有至少2个已证实GAA基因变体。

[0399] 实施方案I-14.根据实施方案I-1至I-13中任一项所述的方法,其中向所述个体施用所述药物组合物,持续至少约49周。

[0400] 实施方案I-15.根据实施方案I-14所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗(例如,持续约49周)后具有至少约1.13％的直立姿势时FVC％增加。

[0401] 实施方案I-16.根据实施方案I-14或I-15所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗(例如,持续约49周)后的情况相比高至少约2.43％的直立姿势时FVC％增加。

[0402] 实施方案I-17.根据实施方案I-14至I-16中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗(例如,持续约49周)后具有至少约12.47米的6分钟步行测试(6MWT)距离增加。

[0403] 实施方案I-18.根据实施方案I-14至I-17中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗(例如,持续约49周)后的情况相比长至少约30.01米的6MWT距离增加。

[0404] 实施方案I-19.根据实施方案I-14至I-18中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗(例如,持续约49周)后具有至少约1.95%的6MWT占预计值百分比(6MWT%)增加。

[0405] 实施方案I-20.根据实施方案I-14至I-19中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗(例如,持续约49周)后的情况相比长至少约4.71%的6MWT%增加。

[0406] 实施方案I-21.根据实施方案I-14至I-20中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗(例如,持续约49周)后具有至少约8.70%的直立姿势时最大吸气压力占预计值百分比(MIP%)增加。

[0407] 实施方案I-22.根据实施方案I-14至I-20中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗(例如,持续约49周)后的情况相比高至少约4.40%的直立姿势时MIP%增加。

[0408] 实施方案I-23.根据实施方案I-14至I-22中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗(例如,持续约49周)后具有至少约10.89%的直立姿势时最大呼气压力百分比(MEP%)增加。

[0409] 实施方案I-24.根据实施方案I-14至I-23中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗(例如,持续约49周)后的情况相比高至少约2.51%的直立姿势时MEP%增加。

[0410] 实施方案I-25.根据实施方案I-14至I-24中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗(例如,持续约49周)后具有至少约169.11牛顿的下肢手持式测力法(HHD)得分增加。

[0411] 实施方案I-26.根据实施方案I-14至I-25中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗(例如,持续约49周)后的情况相比高至少约106.97牛顿的下肢HHD得分增加。

[0412] 实施方案I-27.根据实施方案I-14至I-26中任一项所述的方法,其中所述个体在用阿葡糖苷酶α治疗(例如,持续约49周)后具有至少约97.84牛顿的上肢HHD得分增加。

[0413] 实施方案I-28.根据实施方案I-14至I-27中任一项所述的方法,其中所述个体具有与用阿葡糖苷酶α治疗(例如,持续约49周)后的情况相比高至少约63.87牛顿的上肢HHD得分增加。

[0414] 实施方案I-29.根据实施方案I-14至I-28中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗(例如,持续约49周)后具有至少约2.72的快速运动功能测试(QMFT)总得分增加。

[0415] 实施方案I-30.根据实施方案I-14至I-29中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗(例如,持续约49周)后的情况相比高至少约2.08的QMFT总得分增加。

[0416] 实施方案I-31.根据实施方案I-14至I-30中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗(例如,持续约49周)后具有至少约0.40的健康相关生活质量健康调查12条简表(SF-12)躯体健康得分(PCS)增加。

[0417] 实施方案I-32.根据实施方案I-14至I-31中任一项所述的方法,其中所述个体在

接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗(例如,持续约49周)后的情况相比高至少约0.77的SF-12PCS增加。

[0418] 实施方案I-33.根据实施方案I-14至I-32中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗(例如,持续约49周)后具有至少约0.47的SF-12精神健康得分(MCS)增加。

[0419] 实施方案I-34.根据实施方案I-14至I-33中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗(例如,持续约49周)后的情况相比高至少约2.12的SF-12MCS增加。

[0420] 实施方案I-35.根据实施方案I-14至I-34中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗(例如,持续约49周)后具有至少约53.90%的尿HEX4水平降低。

[0421] 实施方案I-36.根据实施方案I-14至I-35中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗(例如,持续约49周)后的情况相比低至少约43.14%的尿HEX4水平降低。

[0422] 实施方案I-37.根据实施方案I-14至I-36中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗(例如,持续约49周)后具有至少约38.02%的肌酸激酶水平降低。

[0423] 实施方案I-38.根据实施方案I-14至I-37中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗(例如,持续约49周)后的情况相比低至少约23.89%的肌酸激酶水平降低。

[0424] 实施方案I-39.根据实施方案I-14至I-38中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗(例如,持续约49周)后的情况相比低至少约33.9%的丙氨酸转氨酶(ALT)水平降低。

[0425] 实施方案I-40.根据实施方案I-14至I-39中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗(例如,持续约49周)后具有至少约43.32%的ALT水平降低。

[0426] 实施方案I-41.根据实施方案I-14至I-40中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗(例如,持续约49周)后的情况相比低至少约32.28%的天冬氨酸转氨酶(AST)水平降低。

[0427] 实施方案I-42.根据实施方案I-14至I-41中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗(例如,持续约49周)后具有至少约46.12%的AST水平降低。

[0428] 实施方案I-43.根据实施方案I-1至I-42中任一项所述的方法,其中根据骨骼肌磁共振成像(MRI),所述个体在所述治疗过程中具有稳定的Mercuri得分、3点Dixon脂肪分数和/或进行或不进行B1校正的T2水。

[0429] 实施方案I-44.根据实施方案I-1至I-43中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比更低的输注相关反应(IAR)风险。

[0430] 实施方案I-45.根据实施方案I-1至I-44中任一项所述的方法,其中所述个体具有随时间渐减的针对所述寡糖-蛋白缀合物的抗药物抗体(ADA)水平。

[0431] 实施方案I-46.根据实施方案I-1至I-45中任一项所述的方法,其中将所述药物组合物每两周一次施用至所述个体。

[0432] 实施方案I-47.根据实施方案I-1至I-46中任一项的方法,其中所述药物组合物是静脉内施用的。

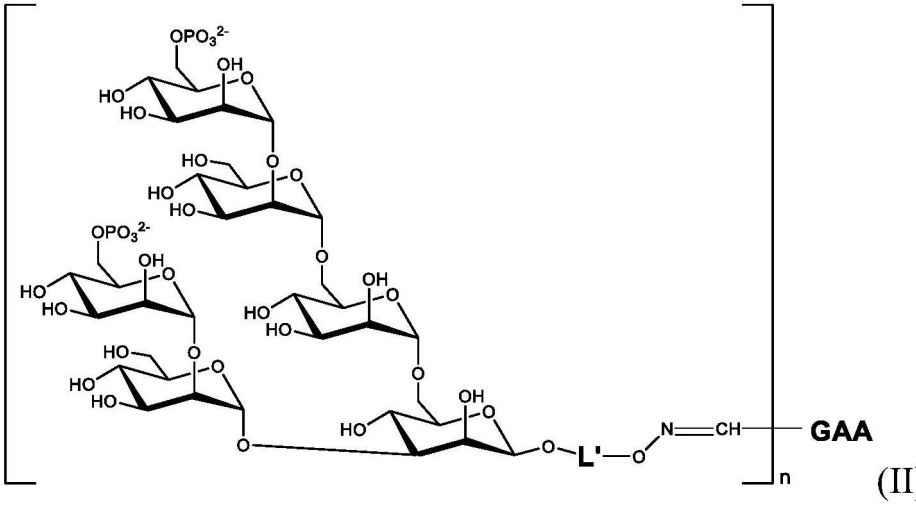
[0433] 实施方案I-48.根据实施方案I-1至I-47中任一项所述的方法,其中所述药物组合

物是从包含所述寡糖-蛋白质缀合物的冻干配制品重构的。

[0434] 实施方案I-49.根据实施方案I-48所述的方法,其中所述药学上可接受的载体包含约10-50mM组氨酸、约0.25%-2%甘氨酸、约1%-4%甘露醇和约0.005%-0.05%聚山梨醇酯80。

[0435] 实施方案I-50.根据实施方案I-49所述的方法,其中所述药学上可接受的载体包含约10mM组氨酸、约2%甘氨酸、约2%甘露醇和约0.01%聚山梨醇酯80。

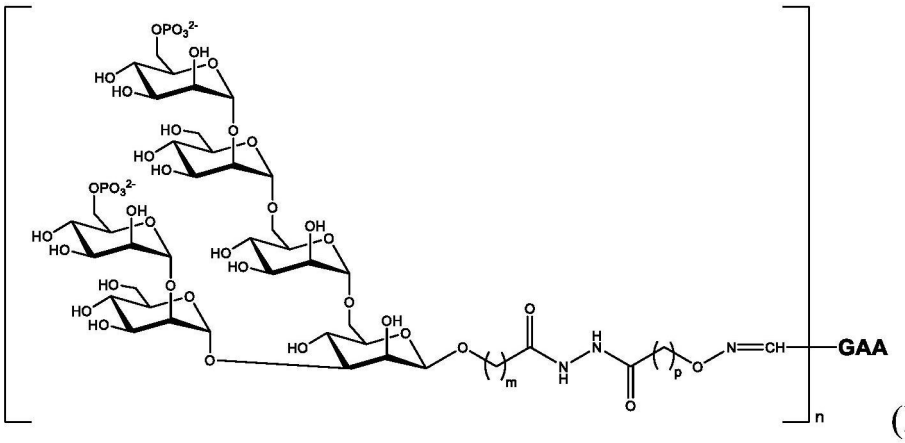
[0436] 实施方案I-51.根据实施方案I-1至I-50中任一项所述的方法,其中所述寡糖-蛋白质缀合物具有式II的结构:

[0437] 

(II),

[0438] 其中GAA是酸性α-葡糖苷酶,L'是化学接头,并且n是1至10。

[0439] 实施方案I-52.根据实施方案I-51所述的方法,其中所述寡糖-蛋白质缀合物具有式III的结构:

[0440] 

(III),

[0441] 其中GAA是酸性α-葡糖苷酶,n是1至10,并且其中m和p独立地选自范围为1至10的整数。

[0442] 实施方案I-53.根据实施方案I-52所述的方法,其中m是3并且p是1。

[0443] 实施方案I-54.根据实施方案I-52或I-53所述的方法,其中n是5-7。

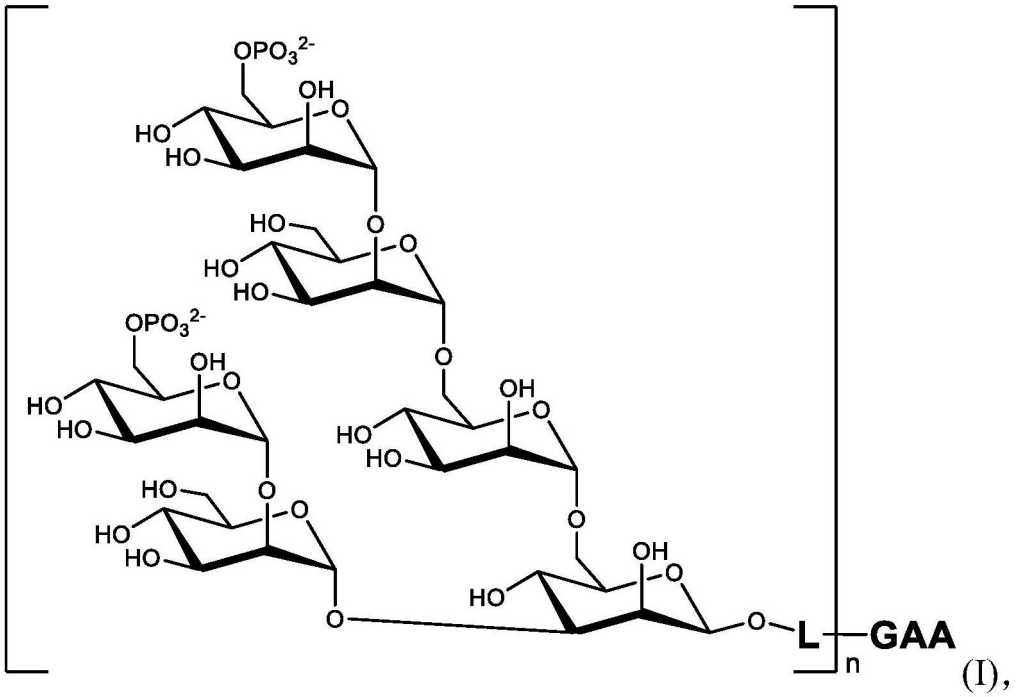
[0444] 实施方案I-55.根据实施方案1-54中任一项所述的方法,其中所述GAA是在中国仓鼠卵巢(CHO)细胞中产生的人GAA。

[0445] 实施方案I-56.根据实施方案I-55所述的方法,其中所述人GAA具有糖型α。

[0446] 实施方案I-57.根据实施方案I-56所述的方法,其中所述寡糖-蛋白质缀合物是艾瓦葡糖苷酶α。

[0447] 本申请还提供了以下示例性实施方案:

[0448] 实施方案II-1.一种用于治疗有需要的人个体中的晚发型庞贝病(LOPD)的方法,所述方法包括向所述个体施用药物组合物,所述药物组合物包含寡糖-蛋白质缀合物和药学上可接受的载体,其中所述寡糖-蛋白质缀合物具有式I的结构:

[0449] 

(I),

[0450] 其中GAA是酸性α-葡糖苷酶,L是连接所述寡糖与所述GAA的化学接头,并且n是1至10,

[0451] 其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用,

[0452] 其中所述个体具有以下特征中的一种或多种:

[0453] (a)所述个体在所述治疗开始时是约3岁至约18岁;

[0454] (b)所述个体在接受所述治疗之前具有约30%至约50%的用力肺活量(FVC)占预计值百分比;以及

[0455] (c)所述个体在接受所述治疗之前能够在不停止或不使用辅助装置的情况下行走约40米至约50米。

[0456] 实施方案II-2.根据实施方案II-1所述的方法,其中所述个体在所述治疗开始时是约3岁至约18岁。

[0457] 实施方案II-3.根据实施方案II-1或II-2所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗之前具有约30%至约50%的用力肺活量(FVC)占预计值百分比。

[0458] 实施方案II-4.根据前述实施方案II中任一项所述的方法,所述个体在接受所述治疗之前能够在不停止或不使用辅助装置的情况下行走约40米至约50米。

[0459] 实施方案II-5.根据前述实施方案II中任一项所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致以下中的一种或多种:

[0460] (a)至少约1.1%、至少约2.3%或至少约4.6%的直立姿势时FVC%平均增加;

[0461] (b)至少约12.5m、至少约23m或至少约50m的6分钟步行测试(6MWT)距离平均增加；

[0462] (c)至少约2％、至少约3.5％或至少约8％的6MWT占预计值百分比(6MWT％)平均增加；

[0463] (d)至少约4.5％、至少约8.7％或至少约12.5％的直立姿势时最大吸气压力占预计值百分比(MIP％)平均增加；

[0464] (e)至少约5.2％、至少约10.9％、至少约14.3％或至少约16.5％的直立姿势时最大呼气压力百分比(MEP％)平均增加；

[0465] (f)至少约170牛顿(N)、至少约250N或至少约350N的下肢手持式测力法(HHD)得分平均增加；

[0466] (g)至少约95N、至少约190N或至少约245N的上肢HHD得分平均增加；

[0467] (h)至少约2.7、至少约3.3或至少约5.2的快速运动功能测试(QMFT)总得分平均增加；

[0468] (i)至少约-0.9、至少约-0.35或至少约0.40的步态、登楼梯、高尔动作和椅子测试(GSGC)得分平均变化；

[0469] (j)至少约2.2、至少约3.3或至少约5.8的GMFM-88维度D得分平均增加；

[0470] (k)至少约0.7、至少约4.5或至少约5.2的GMFM-88维度E得分平均增加；

[0471] (l)至少约0.4％、至少约3.7％或至少约4.3％的健康相关生活质量健康调查12条简表(SF-12)躯体健康得分(PCS)平均增加；

[0472] (m)至少约0.45、至少约3.4或至少约5.3的SF-12精神健康得分(MCS)平均增加；

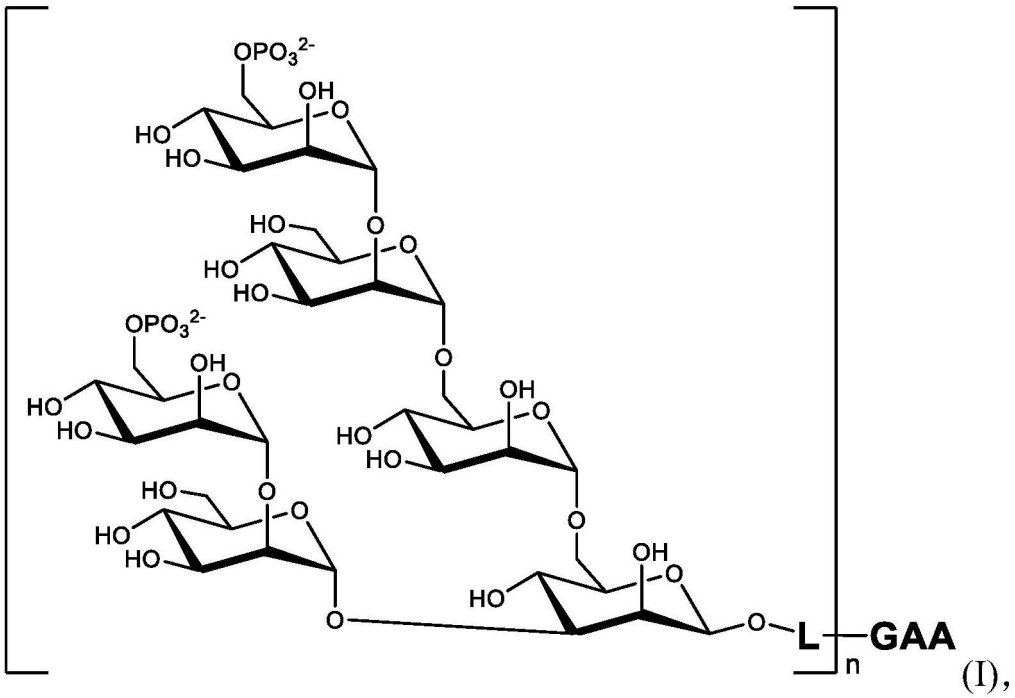
[0473] (n)至少约30％、至少约43％或至少约78％的尿HEX4水平平均降低；

[0474] (o)至少约13％、至少约39％或至少约63％的肌酸激酶水平平均降低；

[0475] (p)至少约19％、至少约38％或至少约68％的丙氨酸转氨酶(ALT)水平平均降低；以及

[0476] (q)至少约26％、至少约33％或至少约66％的天冬氨酸转氨酶(AST)水平平均降低。

[0477] 实施方案II-6.一种用于治疗有需要的人个体中的晚发型庞贝病(LOPD)的方法，所述方法包括向所述个体施用药物组合物，所述药物组合物包含寡糖-蛋白质缀合物和药学上可接受的载体，其中所述寡糖-蛋白质缀合物具有式I的结构：

[0478] 

(I),

[0479] 其中GAA是酸性α-葡糖苷酶,L是连接所述寡糖与所述GAA的化学接头,并且n是1至10,

[0480] 其中将所述药物组合物以约20mg/kg的剂量施用,并且其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致以下中的一种或多种:

[0481] (a)至少约1.1%、至少约2.3%或至少约4.6%的直立姿势时FVC%平均增加;

[0482] (b)至少约12.5m、至少约23m或至少约50m的6分钟步行测试(6MWT)距离平均增加;

[0483] (c)至少约2%、至少约3.5%或至少约8%的6MWT占预计值百分比(6MWT%)平均增加;

[0484] (d)至少约4.5%、至少约8.7%或至少约12.5%的直立姿势时最大吸气压力占预计值百分比(MIP%)平均增加;

[0485] (e)至少约5.2%、至少约10.9%、至少约14.3%或至少约16.5%的直立姿势时最大呼气压力百分比(MEP%)平均增加;

[0486] (f)至少约170牛顿(N)、至少约250N或至少约350N的下肢手持式测力法(HHD)得分平均增加;

[0487] (g)至少约95N、至少约190N或至少约245N的上肢HHD得分平均增加;

[0488] (h)至少约2.7、至少约3.3或至少约5.2的快速运动功能测试(QMFT)总得分平均增加;

[0489] (i)至少约-0.9、至少约-0.35或至少约0.40的步态、登楼梯、高尔动作和椅子测试(GSGC)得分平均变化;

[0490] (j)至少约2.2、至少约3.3或至少约5.8的GMFM-88维度D得分平均增加;

[0491] (k)至少约0.7、至少约4.5或至少约5.2的GMFM-88维度E得分平均增加;

[0492] (l)至少约0.4%、至少约3.7%或至少约4.3%的健康相关生活质量健康调查12条简表(SF-12)躯体健康得分(PCS)平均增加;

[0493] (m)至少约0.45、至少约3.4或至少约5.3的SF-12精神健康得分(MCS)平均增加;

[0494] (n)至少约30％、至少约43％或至少约78％的尿HEX4水平平均降低；

[0495] (o)至少约13％、至少约39％或至少约63％的肌酸激酶水平平均降低；

[0496] (p)至少约19％、至少约38％或至少约68％的丙氨酸转氨酶(ALT)水平平均降低；以及

[0497] (q)至少约26％、至少约33％或至少约66％的天冬氨酸转氨酶(AST)水平平均降低。

[0498] 实施方案II-7.根据实施方案II-6所述的方法，其中所述个体是至少约45岁。

[0499] 实施方案II-8.根据实施方案II-6所述的方法，其中所述个体在约18岁与约45岁之间。

[0500] 实施方案II-9.根据实施方案II-6所述的方法，其中所述个体不超过约18岁。

[0501] 实施方案II-10.根据实施方案II-6至II-8中任一项所述的方法，其中所述个体在至少约18岁的年龄被诊断患有庞贝病。

[0502] 实施方案II-11.根据实施方案II-6至II-8和II-10中任一项所述的方法，其中所述个体在至少约18岁的年龄显示庞贝病的第一症状。

[0503] 实施方案II-12.根据前述实施方案II中任一项所述的方法，其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致以下中的一种或多种：

[0504] (a)在约1.1％至约4.7％的95％置信区间内约2.89％的直立姿势时FVC％平均增加；

[0505] (b)在约12.4米至约52米的95％置信区间内约32.2米的6分钟步行测试(6MWT)距离平均增加；

[0506] (c)在约1.9％至约8.1％的95％置信区间内约5.0％的6MWT占预计值百分比(6MWT％)平均增加；

[0507] (d)在约4.5％至约12.9％的95％置信区间内约8.7％的直立姿势时最大吸气压力占预计值百分比(MIP％)平均增加；

[0508] (e)在约5.2％至约16.5％的95％置信区间内至少约10.9％的直立姿势时最大呼气压力百分比(MEP％)平均增加；

[0509] (f)在约169牛顿(N)至约352N的95％置信区间内约260N的下肢手持式测力法(HHD)得分平均增加；

[0510] (g)在约97.8N至约249N的95％置信区间内约174N的上肢HHD得分平均增加；

[0511] (h)在约2.7至约5.2的95％置信区间内约4.0的快速运动功能测试(QMFT)总得分平均增加；

[0512] (i)在约-0.94至约0.43的95％置信区间内约-0.25的步态、登楼梯、高尔动作和椅子测试(GSGC)得分平均变化；

[0513] (j)在约2.2至约5.8的95％置信区间内约4.0的GMFM-88维度D得分平均增加；

[0514] (k)在约0.72至约4.5的95％置信区间内约2.6的GMFM-88维度E得分平均增加；

[0515] (l)在约0.40至约4.4的95％置信区间内2.4的健康相关生活质量健康调查12条简表(SF-12)躯体健康得分(PCS)平均增加；

[0516] (m)在约0.45至约5.3的95％置信区间内2.9的SF-12精神健康得分(MCS)平均增加；

[0517] (n)约10.8%的尿HEX4水平平均降低,其标准差为约24.0%;

[0518] (o)约38.0%的肌酸激酶水平平均降低,其标准差为约24.9%;

[0519] (p)约43.3%的丙氨酸转氨酶(ALT)水平平均降低,其标准差为约24.7%;

[0520] 以及

[0521] (q)约46.1%的天冬氨酸转氨酶(AST)水平平均降低,其标准差约20.2%。

[0522] 实施方案II-13.根据前述实施方案II中任一项所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约1.1%、至少约2.3%或至少约4.6%的直立姿势时FVC%平均增加。

[0523] 实施方案II-14.根据实施方案II-13所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约1.1%至约4.7%的95%置信区间内约2.89%的直立姿势时FVC%平均增加。

[0524] 实施方案II-15.根据前述实施方案II中任一项所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约12.5m、至少约23m或至少约50m的6分钟步行测试(6MWT)距离平均增加。

[0525] 实施方案II-16.根据实施方案II-15所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约12.4米至约52米的95%置信区间内约32.2米的6分钟步行测试(6MWT)距离平均增加。

[0526] 实施方案II-17.根据前述实施方案II中任一项所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约2%、至少约3.5%或至少约8%的6MWT占预计值百分比(6MWT%)平均增加。

[0527] 实施方案II-18.根据实施方案II-15所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约1.9%至约8.1%的95%置信区间内约5.0%的6MWT占预计值百分比(6MWT%)平均增加。

[0528] 实施方案II-19.根据前述实施方案II中任一项所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约4.5%、至少约8.7%或至少约12.5%的直立姿势时最大吸气压力占预计值百分比(MIP%)平均增加。

[0529] 实施方案II-20.根据实施方案II-19所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约4.5%至约12.9%的95%置信区间内约8.7%的直立姿势时最大吸气压力占预计值百分比(MIP%)平均增加。

[0530] 实施方案II-21.根据前述实施方案II中任一项所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约5.2%、至少约10.9%、至少约14.3%或至少约16.5%的直立姿势时最大呼气压力百分比(MEP%)平均增加。

[0531] 实施方案II-22.根据实施方案II-21所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约5.2%至约16.5%的95%置信区间内至少约10.9%的直立姿势时最大呼气压力百分比(MEP%)平均增加。

[0532] 实施方案II-23.根据前述实施方案II中任一项所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约170牛顿(N)、至少约250N或至少约350N的下肢手持式测力法(HHD)得分平均增加。

[0533] 实施方案II-24.根据实施方案II-23所述的方法,其中向多名人个体施用药物组

合物持续49周导致在约169牛顿(N)至约352N的95％置信区间内约260N的下肢手持式测力法(HHD)得分平均增加。

[0534] 实施方案II-25.根据前述实施方案II中任一项所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约95N、至少约190N或至少约245N的上肢HHD得分平均增加。

[0535] 实施方案II-26.根据实施方案II-25所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约97.8N至约249N的95％置信区间内约174N的上肢HHD得分平均增加。

[0536] 实施方案II-27.根据前述实施方案II中任一项所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约2.7、至少约3.3或至少约5.2的快速运动功能测试(QMFT)总得分平均增加。

[0537] 实施方案II-28.根据实施方案II-27所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约2.7至约5.2的95％置信区间内约4.0的快速运动功能测试(QMFT)总得分平均增加。

[0538] 实施方案II-29.根据前述实施方案II中任一项所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约-0.9、至少约-0.35或至少约0.40的步态、登楼梯、高尔动作和椅子测试(GSGC)得分平均变化。

[0539] 实施方案II-30.根据实施方案II-29所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约-0.94至约0.43的95％置信区间内约-0.25的步态、登楼梯、高尔动作和椅子测试(GSGC)得分平均变化。

[0540] 实施方案II-31.根据前述实施方案II中任一项所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约2.2、至少约3.3或至少约5.8的GMFM-88维度D得分平均增加。

[0541] 实施方案II-32.根据实施方案II-31所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约2.2至约5.8的95％置信区间内约4.0的GMFM-88维度D得分平均增加。

[0542] 实施方案II-33.根据前述实施方案II中任一项所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约0.7、至少约4.5或至少约5.2的GMFM-88维度E得分平均增加。

[0543] 实施方案II-34.根据实施方案II-33所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约0.72至约4.5的95％置信区间内约2.6的GMFM-88维度E得分平均增加。

[0544] 实施方案II-35.根据前述实施方案II中任一项所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约0.4、至少约3.7或至少约4.3％的健康相关生活质量健康调查12条简表(SF-12)躯体健康得分(PCS)平均增加。

[0545] 实施方案II-36.根据实施方案II-35所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约0.40至约4.4的95％置信区间内2.4的健康相关生活质量健康调查12条简表(SF-12)躯体健康得分(PCS)平均增加。

[0546] 实施方案II-37.根据前述实施方案II中任一项所述的方法,其中向多名人个体施

用所述药物组合物持续49周导致至少约0.45、至少约3.4或至少约5.3的SF-12精神健康得分(MCS)平均增加。

[0547] 实施方案II-38.根据实施方案II-37所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致在约0.45至约5.3的95%置信区间内2.9的SF-12精神健康得分(MCS)平均增加。

[0548] 实施方案II-39.根据前述实施方案II中任一项所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约30%、至少约43%或至少约78%的尿HEX4水平平均降低。

[0549] 实施方案II-40.根据实施方案II-39所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致约10.8%的尿HEX4水平平均降低,其标准差为约24.0%。

[0550] 实施方案II-41.根据前述实施方案II中任一项所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约13%、至少约39%或至少约63%的肌酸激酶水平平均降低。

[0551] 实施方案II-42.根据实施方案II-41所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致约38.0%的肌酸激酶水平平均降低,其标准差为约24.9%。

[0552] 实施方案II-43.根据前述实施方案II中任一项所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约19%、至少约38%或至少约68%的丙氨酸转氨酶(ALT)水平平均降低。

[0553] 实施方案II-44.根据实施方案II-43所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致约43.3%的丙氨酸转氨酶(ALT)水平平均降低,其标准差为约24.7%

[0554] 实施方案II-45.根据前述实施方案II中任一项所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致至少约26%、至少约33%或至少约66%的天冬氨酸转氨酶(AST)水平平均降低。

[0555] 实施方案II-46.根据实施方案II-45所述的方法,其中向多名人个体施用所述药物组合物持续49周导致约46.1%的天冬氨酸转氨酶(AST)水平平均降低,其标准差为约20.2%。

[0556] 实施方案II-47.根据前述实施方案II中任一项所述的方法,其中所述个体先前未接受过用重组GAA的治疗。

[0557] 实施方案II-48.根据实施方案II-1至II-46中任一项所述的方法,其中所述个体先前已接受过用重组GAA的治疗。

[0558] 实施方案II-49.根据实施方案II-47或II-48所述的方法,其中所述重组GAA是阿葡糖苷酶α。

[0559] 实施方案II-50.根据实施方案II-6至II-49中任一项所述的方法,其中在所述治疗之前,所述个体具有在约30%与约85%之间的直立姿势时用力肺活量占预计值百分比(FVC%)。

[0560] 实施方案II-51.根据实施方案II-6至II-50中任一项所述的方法,其中在所述治疗之前,所述个体能够在不停止和没有行走辅助装置的情况下行走至少约40米。

[0561] 实施方案II-52.根据前述实施方案II中任一项所述的方法,其中所述个体未患有

庞贝特异性心脏肥大。

[0562] 实施方案II-53.根据前述实施方案II中任一项所述的方法,其中所述个体患有来自任何组织来源的已证实GAA酶缺乏症和/或具有至少2个已证实GAA基因变体。

[0563] 实施方案II-54.根据前述实施方案II中任一项所述的方法,其中向所述个体施用所述药物组合物,持续至少约49周。

[0564] 实施方案II-55.根据前述实施方案II所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗持续约49周后具有至少约1.13%的直立姿势时FVC%增加。

[0565] 实施方案II-56.根据实施方案II-54或II-55所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗持续约49周后的情况相比高至少约2.43%的直立姿势时FVC%增加。

[0566] 实施方案II-57.根据实施方案II-54至II-56中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗持续约49周后具有至少约12.47米的6分钟步行测试(6MWT)距离增加。

[0567] 实施方案II-58.根据实施方案II-54至II-57中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗持续约49周后的情况相比长至少约30.01米的6MWT距离增加。

[0568] 实施方案II-59.根据实施方案II-54至II-58中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗持续约49周后具有至少约1.95%的6MWT占预计值百分比(6MWT%)增加。

[0569] 实施方案II-60.根据实施方案II-54至II-59中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗持续约49周后的情况相比长至少约4.71%的6MWT%增加。

[0570] 实施方案II-61.根据实施方案II-54至II-60中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗持续约49周后具有至少约8.70%的直立姿势时最大吸气压力占预计值百分比(MIP%)增加。

[0571] 实施方案II-62.根据实施方案II-54至II-60中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗持续约49周后的情况相比高至少约4.40%的直立姿势时MIP%增加。

[0572] 实施方案II-63.根据实施方案II-54至II-62中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗持续约49周后具有至少约10.89%的直立姿势时最大呼气压力百分比(MEP%)增加。

[0573] 实施方案II-64.根据实施方案II-54至II-63中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗持续约49周后的情况相比高至少约2.51%的直立姿势时MEP%增加。

[0574] 实施方案II-65.根据实施方案II-54至II-64中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗持续约49周后具有至少约169.11牛顿的下肢手持式测力法(HHD)得分增加。

[0575] 实施方案II-66.根据实施方案II-54至II-65中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗持续约49周后的情况相比高至少约106.97牛顿的下肢HHD得分增加。

[0576] 实施方案II-67.根据实施方案II-54至II-66中任一项所述的方法,其中所述个体

在用阿葡糖苷酶α治疗持续约49周后具有至少约97.84牛顿的上肢HHD得分增加。

[0577] 实施方案II-68.根据实施方案II-54至II-67中任一项所述的方法,其中所述个体具有与用阿葡糖苷酶α治疗持续约49周后的情况相比高至少约63.87牛顿的上肢HHD得分增加。

[0578] 实施方案II-69.根据实施方案II-54至II-68中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗持续约49周后具有至少约2.72的快速运动功能测试(QMFT)总得分增加。

[0579] 实施方案II-70.根据实施方案II-54至II-69中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗持续约49周后的情况相比高至少约2.08的QMFT总得分增加。

[0580] 实施方案II-71.根据实施方案II-54至II-70中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗持续约49周后具有至少约0.40的健康相关生活质量健康调查12条简表(SF-12)躯体健康得分(PCS)增加。

[0581] 实施方案II-72.根据实施方案II-54至II-71中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗持续约49周后的情况相比高至少约0.77的SF-12PCS增加。

[0582] 实施方案II-73.根据实施方案II-54至II-72中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗持续约49周后具有至少约0.47的SF-12精神健康得分(MCS)增加。

[0583] 实施方案II-74.根据实施方案II-54至II-73中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗持续约49周后的情况相比高至少约2.12的SF-12MCS增加。

[0584] 实施方案II-75.根据实施方案II-54至II-74中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗持续约49周后具有至少约53.90%的尿HEX4水平降低。

[0585] 实施方案II-76.根据实施方案II-54至II-75中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗持续约49周后的情况相比低至少约43.14%的尿HEX4水平降低。

[0586] 实施方案II-77.根据实施方案II-54至II-76中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗持续约49周后具有至少约38.02%的肌酸激酶水平降低。

[0587] 实施方案II-78.根据实施方案II-54至II-77中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗持续约49周后的情况相比低至少约23.89%的肌酸激酶水平降低。

[0588] 实施方案II-79.根据实施方案II-54至II-78中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗持续约49周后的情况相比低至少约33.9%的丙氨酸转氨酶(ALT)水平降低。

[0589] 实施方案II-80.根据实施方案II-54至II-79中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗持续约49周后具有至少约43.32%的ALT水平降低。

[0590] 实施方案II-81.根据实施方案II-54至II-80中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗持续约49周后的情况相比低至少约32.28%的天冬氨酸转氨酶(AST)水平降低。

[0591] 实施方案II-82.根据实施方案II-54至II-81中任一项所述的方法,其中所述个体

在接受所述治疗持续约49周后具有至少约46.12%的AST水平降低。

[0592] 实施方案II-83.根据前述实施方案II中任一项所述的方法,其中根据骨骼肌磁共振成像(MRI),所述个体在所述治疗过程中具有稳定的Mercuri得分、3点Dixon脂肪分数和/或进行或不进行B1校正的T2水。

[0593] 实施方案II-84.根据前述实施方案II中任一项所述的方法,其中所述个体在接受所述治疗后具有与用阿葡糖苷酶α治疗后的情况相比更低的输注相关反应(IAR)风险。

[0594] 实施方案II-85.根据前述实施方案II中任一项所述的方法,其中所述个体具有随时间渐减的针对所述寡糖-蛋白缀合物的抗药物抗体(ADA)水平。

[0595] 实施方案II-86.根据前述实施方案II中任一项所述的方法,其中将所述药物组合物每两周一次施用至所述个体。

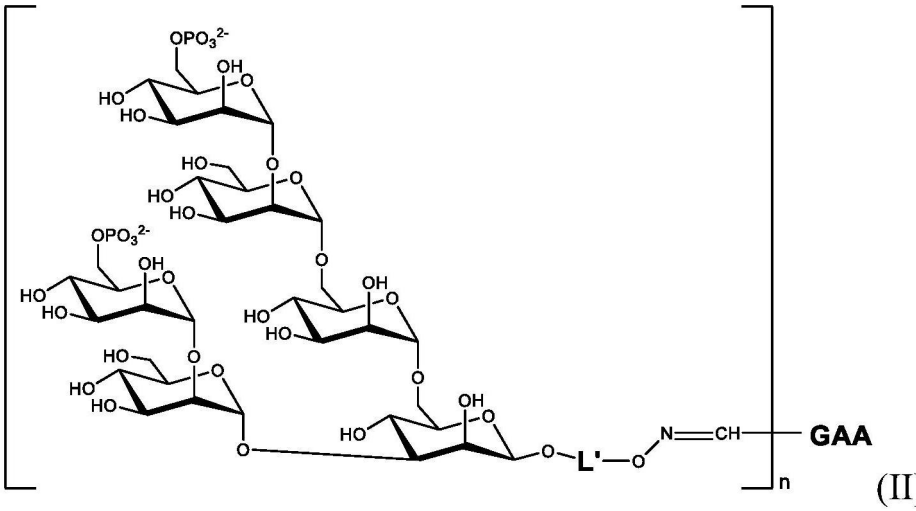
[0596] 实施方案II-87.根据前述实施方案II中任一项所述的方法,其中所述药物组合物是静脉内施用的。

[0597] 实施方案II-88.根据前述实施方案II中任一项所述的方法,其中所述药物组合物是从包含所述寡糖-蛋白质缀合物的冻干配制品重构的。

[0598] 实施方案II-89.根据实施方案II-88所述的方法,其中所述药学上可接受的载体包含约10-50mM组氨酸、约0.25%-2%甘氨酸、约1%-4%甘露醇和约0.005%-0.05%聚山梨醇酯80。

[0599] 实施方案II-90.根据实施方案II-89所述的方法,其中所述药学上可接受的载体包含约10mM组氨酸、约2%甘氨酸、约2%甘露醇和约0.01%聚山梨醇酯80。

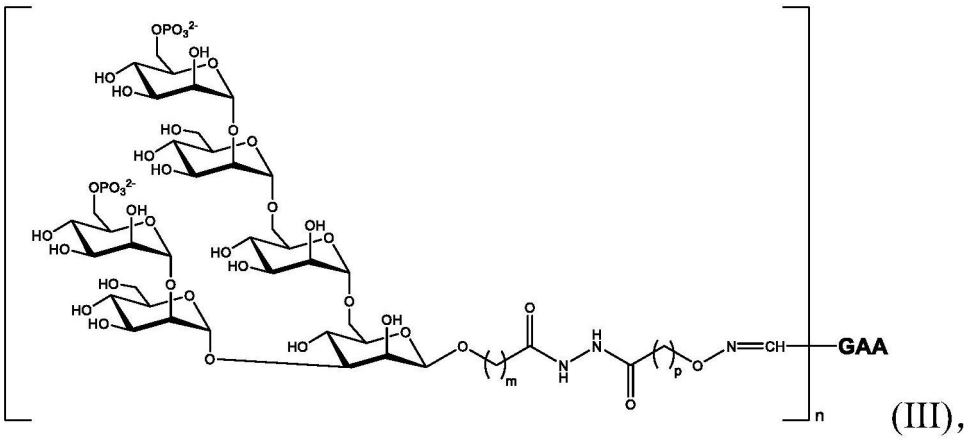
[0600] 实施方案II-91.根据前述实施方案II中任一项所述的方法,其中所述寡糖-蛋白质缀合物具有式II的结构:

[0601] 

(II),

[0602] 其中GAA是酸性α-葡糖苷酶,L'是化学接头,并且n是1至10。

[0603] 实施方案II-92.根据实施方案II-91所述的方法,其中所述寡糖-蛋白质缀合物具有式III的结构:

[0604] 

[0605] 其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，n是1至10，并且其中m和p独立地选自范围为1至10的整数。

[0606] 实施方案II-93.根据实施方案II-92所述的方法，其中m是3并且p是1。

[0607] 实施方案II-94.根据实施方案II-92或II-93所述的方法，其中n是5-7。

[0608] 实施方案II-95.根据实施方案II-1至II-94中任一项所述的方法，其中所述GAA是在中国仓鼠卵巢(CHO)细胞中产生的人GAA。

[0609] 实施方案II-96.根据实施方案II-95所述的方法，其中所述人GAA具有糖型α。

[0610] 实施方案II-97.根据前述实施方案II中任一项所述的方法，其中所述寡糖-蛋白质缀合物是艾瓦葡糖苷酶α。

[0611] 本说明书中公开的所有特征可以以任何组合进行组合。本说明书中公开的每个特征可以由用于相同、等同或类似目的的替代特征代替。因此，除非另有明确说明，否则所公开的每个特征仅是通用系列的等同或类似特征的例子。

[0612] 通过以下非限制性实施例说明本发明的进一步细节。

[0613] 实施例

[0614] 下文的实施例意图仅是本发明技术的示例，并且因此不应视为以任何方式限制本发明技术。通过说明的方式而不是通过限制的方式，提供以下实施例和详细描述。

[0615] 实施例1.用neoGAA与rhGAA的对比性酶替代试验

[0616] 以下实施例描述了一项3期、多中心、多国、随机、双盲试验，其比较了静脉内艾瓦葡糖苷酶α(也称为neoGAA或GZ402666)与阿葡糖苷酶α(也称为rhGAA)在治疗患有晚发型庞贝病(LOPD)的患者方面的功效和安全性。

[0617] A.研究设计

[0618] 目的

[0619] 该研究的主要目的是确定与阿葡糖苷酶α相比，艾瓦葡糖苷酶α治疗对呼吸肌强度的影响，所述呼吸肌强度如通过直立姿势时占预计用力肺活量％(FVC)所测量。次要目的是确定艾瓦葡糖苷酶α治疗的安全性和对功能耐久性(6分钟步行测试[6MWT])、吸气肌强度(最大吸气压力[MIP])、呼气肌强度(最大呼气压力[MEP])、下肢肌肉强度(手持式测力法[HHD])、运动功能(快速运动功能测试[QMFT])和健康相关生活质量(简表12[SF-12])的影响。

[0620] 其他目的是确定艾瓦葡糖苷酶α治疗的药代动力学、探究性药效动力学、药物遗传

学和对运动功能(粗大运动功能测量-88[GMFM-88]和步态、登楼梯、高尔动作和椅子测试[GSGC])、上肢肌肉强度(HHD)、健康相关生活质量(5个维度的EuroQoL[EQ-5D-5L]和儿童生活质量[PedsQL]普通适用核心量表)和患者报告结局(庞贝病症状量表[PDSS]、庞贝病影响量表[PDIS]、Rasch建立的庞贝特异性活动量表[R-PAct]和患者总体变化印象[PGIC])的影响。

[0621] 还测量了庞贝病的关键临床实验室参数和生物标记(尿己糖四糖[Hex4]、血清肌酸激酶[CK]和肝酶丙氨酸转氨酶[ALT]和天冬氨酸转氨酶[AST]。基于历史结果,或者对于那些没有可用历史结果的参与者基于作为研究的一部分的分析来报告基因型。

[0622] 方法学

[0623] 本研究是一项3期、多中心、多国、随机、双盲、12个月的主要分析期(PAP)研究,其比较了艾瓦葡糖苷酶α与阿葡糖苷酶α(两者均为20mg/kg qow)在3岁及以上的治疗初治LOPD患者中的功效和安全性。本研究包括针对所有患者的开放标签艾瓦葡糖苷酶α长期随访期(延长治疗期,ETP),其中在12个月后将阿葡糖苷酶α组中的患者转换为艾瓦葡糖苷酶α治疗。关于基于基线占预计FVC%(<55%,≥55%)、性别,年龄(<18y,≥18y)和国家(日本或日本除外)的分层因素,以1:1比率进行随机化。为了控制具有高基线FVC的参与者的数量,将基线直立FVC占预计值≥80%-85%的随机化参与者的百分比保持在总群体的15%。本研究的纳入和排除标准汇总在图1中,并且本研究的示意图示出在图2中。

[0624] 在盲法治疗期中,通过每2周静脉内(IV)输注施用艾瓦葡糖苷酶α或阿葡糖苷酶α,从随机化访视(第1天/第2天)开始持续直至第49周(W49),共25个剂量。

[0625] 在开放标签艾瓦葡糖苷酶α长期随访期中,通过每2周IV输注施用艾瓦葡糖苷酶α,从W51开始持续至V76/W145,共48个剂量。

[0626] 在延长开放标签艾瓦葡糖苷酶α延长期中,通过每2周IV输注施用艾瓦葡糖苷酶α,从V77/W147开始并持续多至另外的144周(或直到艾瓦葡糖苷酶α在患者所在国家中所批准的,以时间先到者为准),多至72个另外的剂量。

[0627] 对于直接招募在开放标签长期随访期中的3岁至<18岁的儿科患者,通过每2周IV输注施用艾瓦葡糖苷酶α,从随机化访视(第1天/第2天)开始持续至W97,共49个剂量。对于这些患者,在延长开放标签艾瓦葡糖苷酶α延长期中,通过每2周IV输注施用艾瓦葡糖苷酶α,从V53/W99开始并持续多至另外的144周(或直到艾瓦葡糖苷酶α在患者所在国家中所批准的,以时间先到者为准),多至72个另外的剂量。

[0628] 纳入和排除标准

[0629] 本研究的诊断和纳入标准如下:(1)患者年龄≥3岁,并且患有来自任何组织来源的已证实酸性α-葡糖苷酶(GAA)酶缺乏症和/或具有2个已证实GAA基因突变,并且(2)患者能够成功地完成占预计值≥30%且占预计值≤85%的直立姿势时的重复FVC测量,并且能够在不停止和没有辅助装置的情况下行走至少40米(大约130英尺)。

[0630] 将患者排除在研究之外的标准如下:(1)庞贝特异性心脏肥大;(2)需要有创通气(允许无创通气);(3)轮椅依赖;(4)除庞贝病相关症状外的临床显著器质性疾病;(5)先前或目前使用免疫耐受诱导疗法;(6)怀孕或母乳喂养;(7)没有通过高效避孕节育方法保护和/或不愿或不能进行妊娠检测的有生育能力女性患者;(8)患者(如果患者在法律上是当地法规所定义的未成年人,则为患者的法定监护人)不能遵从临床方案;(9)患者同时参加

使用研究性治疗的另一项临床研究，或在从随机化开始的30天或5个半衰期(以较长者为准)内或随机化内服用了其他研究性药物或禁止的伴随药物；以及(10)在筛选时间前的6个月内已知有药物或酒精滥用史。

[0631] 主要关键终点和主次要关键终点

[0632] 对于功效，主要终点是直立姿势时占预计FVC％从基线到12个月(第49周)的变化。次要终点(以下参数从基线到12个月[第49周]的变化)是6MWT步行距离、MIP和MEP(占预计值％)、下肢肌肉强度(HHD)、运动功能(QMFT)和健康相关生活质量(SF-12)。

[0633] 对于安全性，终点是不良事件(AE)/治疗中出现的不良事件(TEAE)(包括输液相关反应(IAR))、临床实验室(包括标准生物化学、血液学和尿分析)、体格检查、生命体征、身高和体重测量、12导联心电图(ECG)测量和免疫原性评估。

[0634] 通过测量抗药物抗体(ADA)和中和抗体(NAb)反应来评估PAP期间的免疫原性。

[0635] 三级终点

[0636] 三级终点包括运动功能(GMFM-88和GSGC)、上肢肌肉强度(HHD)、健康相关生活质量(EQ-5D-5L和PedsQL)以及药代动力学、药物遗传学和药效动力学评估。

[0637] 患者报告结局的探究性终点包括庞贝病症状量表(PDSS)、庞贝病影响量表(PDIS)、Rasch建立的庞贝特异性活动量表(R-Pact)和患者总体变化印象(PGIC)。

[0638] 庞贝病的关键临床实验室参数和生物标记包括尿己糖四糖(Hex4)、血清肌酸激酶(CK)和肝酶丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)。

[0639] 统计学方法

[0640] 修改的意向治疗(mITT)群体定义为接受至少1次输注(部分或全部)的所有随机化患者。mITT群体是所有功效终点的主要分析群体。在患者被随机化进入的治疗组中分析所述患者。

[0641] 符合方案(PP)群体定义为mITT群体的亚组，其排除了具有可能影响主要功效终点的严重方案偏离的患者。在数据库锁定之前，确定并记录将患者排除在PP群体之外的标准。将PP群体用于敏感性分析目的。

[0642] 所有安全性分析均是对定义为接受至少1次输注(部分或全部)的所有患者的安全性群体进行。基于患者接受的治疗对他们进行汇总。

[0643] 此项研究的被估量(即，有待在统计分析中估计的变量)定义为艾瓦葡糖苷酶α与阿葡糖苷酶α之间在从基线到第49周(W49)的占预计FVC％均值变化方面的差异，无论是否发生了间发事件。此被估量对应于“治疗政策策略”。被估量(估计器)的分析方法是基于重复测量的混合模型(MMRM)，其假定丢失数据是随机丢失的(MAR)。MMRM模型包括作为连续变量的基线占预计FVC％，以及作为固定效应的性别、年龄、治疗组、访视和治疗与访视交互作用。使用跨治疗组共享的非结构化协方差矩阵对患者内误差进行建模，使用Kenward Roger近似估计自由度，并且使用约束最大似然对模型进行拟合。在分析中使用了研究期间的所有观察数据，其包括研究治疗中止后收集的数据。对次要终点进行类似分析。

[0644] 使用安全性群体和“接受治疗”群体进行安全性分析。所有AE均使用最新版本的国际医学用语词典(Medical Dictionary for Regulatory Activities)(MedDRA)进行编码。不良事件发生率表通过对于每个治疗组的按国际商定顺序分选的系统器官类别(SOC)和按字母顺序分选的首选术语(PT)，通过经历AE的患者的数量和百分比呈现。同一患者中同一

事件的多次发生仅在表中计数为一次。用于计算百分比的分母是每个治疗组内的安全性群体。按治疗组描述性汇总所有TEAE、所有可能与研究药物相关的TEAE、所有导致治疗中止的TEAE、所有为IAR的TEAE、所有治疗中出现的严重不良事件(SAE)(包括治疗相关SAE)、所有具有致命结局的AE、特别关注的不良事件(AESI)。还按治疗组描述性汇总另外的安全性数据,包括临床实验室检查、生命体征、ECG和免疫原性。

[0645] 研究持续时间

[0646] 每名患者的研究的持续时间至少长达大约3年(151周)或对于直接招募在开放标签长期随访期中的3岁至<18岁的儿科患者亚组为2年[99周]。

[0647] 研究期包括:(1)多至14天的筛选期;(2)49周的盲法治疗期(PAP),除了直接招募在开放标签长期随访期中的3至<18岁的儿科患者亚组;(3)针对所有患者的多至96周的开放标签治疗期(开放标签艾瓦葡糖苷酶α长期随访期),而与先前的随机化组无关;(4)延长开放标签艾瓦葡糖苷酶α长期随访期将持续多至另外的144周(或直到艾瓦葡糖苷酶α在患者所在国家中所批准的(以时间先到者为准));以及(5)多至4周的治疗后观察期将结束患者的参与。

[0648] B.结果

[0649] 群体特征

[0650] 如图2中所绘示,将100名患者随机化,并且所有患者均经治疗:艾瓦葡糖苷酶α组中51名,以及阿葡糖苷酶α组中49名。基线时的患者人口统计学和特征代表LOPD群体,并且在2个治疗组中大体相似。参与者的均值±SD年龄在艾瓦葡糖苷酶α组中是46.0±14.5岁,并且在阿葡糖苷酶α组中是50.3±13.7岁。大多数参与者≥45岁:艾瓦葡糖苷酶α组中27名(52.9%)并且阿葡糖苷酶α组中30名(61.2%)。艾瓦葡糖苷酶α组中的一名参与者年龄<18岁。与艾瓦葡糖苷酶α组(5.9%,n=3)相比,阿葡糖苷酶α组中的更多参与者(24.5%,n=12)是西班牙裔/拉丁裔。与阿葡糖苷酶α组(42.9%,n=21)相比,艾瓦葡糖苷酶α组中的更多参与者在欧洲招募(60.8%,n=31)。首次症状发作的年龄(均值±SD,岁)是32.94±16.58(艾瓦葡糖苷酶α)和37.73±15.74(阿葡糖苷酶α)。从首次症状到首次研究药物输注的时间(均值±SD,年)是13.36±10.98(艾瓦葡糖苷酶α)和12.65±10.08(阿葡糖苷酶α),并且从诊断到首次输注的时间(均值±SD,年)是1.3±2.67(艾瓦葡糖苷酶α)和2.21±4.99(阿葡糖苷酶α)。

[0651] 由于不良事件(4)或其他原因(1),五名患者在PAP中永久中止(全部在阿葡糖苷酶α组中)。95名患者进入ETP,并且4名患者在ETP中中止(3名在PAP中的艾瓦葡糖苷酶α组中[2名由于不良事件,并且1名因其他原因],1名在PAP中的阿葡糖苷酶α组中[不良事件])。在数据截止时,其余91名患者正在ETP中进行。

[0652] 在总共89名参与者中的两个等位基因中的至少一个中发现了最常见的变体c.-32-13T>G:艾瓦葡糖苷酶α参与者中的43名(84.3%)和阿葡糖苷酶α参与者中的46名(93.9%)。由于区域分布,在具有c.32-13T>G变体的参与者中,阿葡糖苷酶α组(23.9%)中的西班牙裔/拉丁裔参与者比艾瓦葡糖苷酶α组中(7.0%)的多。

[0653] 占预计FVC%和6MWT的均值基线值在艾瓦葡糖苷酶α组中分别是62.5%和399.3m并且在阿葡糖苷酶α组中分别是61.6%和378.1m。MIP占预计值%对于艾瓦葡糖苷酶α是51.74±24.85,并且对于阿葡糖苷酶α是53.71±23.47。在阿葡糖苷酶α组中的MEP占预计

值％(70.21±27.32)高于艾瓦葡糖苷酶α组(59.17±21.60)。在阿葡糖苷酶α组中的HHD(下肢)复合得分(1466.16±604.91)高于艾瓦葡糖苷酶α组(1330.45±625.44)。相比于艾瓦葡糖苷酶α(1535.95±673.60)，阿葡糖苷酶α的HHD(上肢)复合得分也更高(1608.56±633.95)。

[0654] 正如在治疗初治LOPD群体中所预期的那样，CK、ALT和AST在两组中在基线时均升高，在艾瓦葡糖苷酶α组中均更高。尿Hex4在两组中的所有参与者中在基线时均升高，但与阿葡糖苷酶α组相比，在艾瓦葡糖苷酶α组中更高：分别为12.71±10.10与8.74±5.04mmol/mol/Cr(正常：0.194-3.36[年龄13-18岁]；0.142-1.92[年龄>18岁])。

[0655] 图3和图19示出了患者处置和分析群体。图4和图20A至图20B汇总了患者群体的人口统计学和基线特征。图21A至图21D示出了基线时的疾病特征，而图5、图6和图22A至图22C示出了患者群体的关键功效参数的基线值。图34示出了庞贝病生物标记和实验室参数的基线水平。主要分析期期间的暴露持续时间的汇总如图7和图23A至图23B中所示。

[0656] 功效结果

[0657] 占预计FVC％从基线到第49周的最小二乘(LS)均值变化(标准差或SE)在艾瓦葡糖苷酶α组中是2.89％(0.88％)，并且在阿葡糖苷酶α组中是0.46％(0.93％)(参见图8A至图8B和图24)。在第49周时，与用阿葡糖苷酶α治疗的患者相比，用艾瓦葡糖苷酶α治疗的患者显示预计FVC的大2.43％的增加(95％CI：-0.13％，4.99％；p＝0.0626)(参见图9A至图9B和图10)。

[0658] 另外，FVC占预计值％的反应者分析显示，艾瓦葡糖苷酶α组中报告在第49周时相对于基线≥15％的相对增加的参与者(n＝10，19.6％)比阿葡糖苷酶α组(n＝3，6.1％)更多，其中来自逻辑回归的优势比(OR)为3.47(95％CI：0.86，13.98)。

[0659] 在第49周时6MWT(米)相对于基线的LS均值变化(SE)在艾瓦葡糖苷酶α组中是32.21m(9.93m)，并且在阿葡糖苷酶α组中是2.19m(10.40m)。与阿葡糖苷酶α相比，艾瓦葡糖苷酶α治疗导致6MWT距离的大30.01-m(SE＝14.43m；95％ CI：1.33m，58.69m)的增加(p值＝0.0405)，这显示出与阿葡糖苷酶α相比，在艾瓦葡糖苷酶α情况下的改善。与阿葡糖苷酶α相比，艾瓦葡糖苷酶α治疗导致6MWT距离占预计值％的大4.71％(SE＝2.24％)的增加(p值＝0.0386)。参见图11、图12和图26A至图26B。

[0660] 6MWT距离(米)的反应者分析显示，艾瓦葡糖苷酶α组中报告在第49周时相对于基线≥54米的增加的参与者(n＝12[23.5％])比阿葡糖苷酶α组(n＝6[12.2％])更多，其中来自逻辑回归的OR为2.09(95％ CI：0.70，6.25)

[0661] 对占预计MIP％和占预计MEP％(参见图13A至图13B和图28)、HHD(下肢)(参见图14和图29)、QMFT(参见图15和图30)和SF-12(PCS和MCS两者；参见图15A至图15B和图31A至图31B)进行类似的测试。表1、表2和图41A至图41B汇总了其他次要终点值的趋势。

[0662] 表1：其他次要终点

[0663]

在W49时相对于基线的LS均值变化(SE)	**艾瓦葡糖苷酶α**	**阿葡糖苷酶α**	**p值(无多重性调整)**
MIP(占预计值%)	-0.29 (3.84)	-2.87 (4.04)	0.6451
MEP(占预计值%)	2.39 (4.00)	5.00 (4.20)	0.6557
HHD(总结性得分，占预计值%)	6.97 (1.34)	4.78 (1.41)	0.2681
QMFT(总得分)	3.98 (0.63)	1.89 (0.69)	0.0288
SF-12 PCS得分	2.37 (0.99)	1.60 (10.7)	0.5996
SF-12 MCS得分	2.88 (1.22)	0.76 (1.32)	0.2427

[0664] 表2:其他二级和三级终点的LS均值变化(SE)。

[0665]

参数	**艾瓦葡糖苷酶α (N=51)**	**阿葡糖苷酶α (N=49)**
MIP占预计值% 均值(SE) 95% CI	 8.70 (2.09) 4.54, 12.85	 4.29 (2.19) -0.07, 8.65
MEP占预计值% LS均值(SE) 95% CI	 10.89 (2.84) 5.24, 16.54	 8.38 (2.96) 2.49, 14.26
HHD，下肢 LS均值(SE)	 260.69 (46.07) 169.11, 352.27	 153.72 (48.54) 57.22, 250.22

[0666]

95% CI		
HHD，上肢 LS均值(SE) 95% CI	173.54 (38.04) 97.84, 249.25	109.67 (38.98) 32.11, 187.24
SF-12 MCS LS均值(SE) 95% CI	2.88 (0.76) 0.47, 5.30	0.76 (1.32) -1.86, 3.39
R-PAct总结性得分 LS均值(SE) 95% CI	2.55 (1.29) -0.07, 5.17	1.49 (1.21) -0.95, 3.93
PGIC日常活动 LS均值(SE) 95% CI	4.97 (0.17) 4.63, 5.30	4.40 (0.18) 4.04, 4.76
PGIC疾病相关症状 LS均值(SE) 95% CI	5.37 (0.16) 5.05, 5.69	4.59 (0.18) 4.04, 4.76
PGIC呼吸能力 LS均值(SE) 95% CI	4.98 (0.16) 4.66, 5.31	4.60 (0.17) 4.26, 4.94
PGIC移动性 LS均值(SE) 95% CI	4.84 (0.16) 4.66, 5.31	4.19 (0.17) 3.85, 4.54
GSCS总得分 LS均值(SE) 95% CI	-0.25 (0.35) -0.94, 0.43	-1.31 (0.48) -2.25, -0.37
GMFM-88维度D LS均值(SE) 95% CI	4.02 (0.89) 2.24, 5.80	1.44 (0.95) -0.45, 3.32
GMFM-88维度E LS均值(SE) 95% CI	2.63 (0.96) 0.72, 4.54	2.54 (1.32) -0.09, 5.18
EQ-5D-5L，移动性 LS均值(SE) 95% CI	-0.47 (0.11) -0.68, -0.26	-0.15 (0.11) -0.38, 0.07
EQ-5D-5L，自我护理得分 LS均值(SE) 95% CI	-0.13 (0.10) -0.33, 0.07	0.06 (0.11) -0.15, 0.28
EQ-5D-5L，惯常活动得分 LS均值(SE) 95% CI	-0.30 (0.11) -0.51, -0.08	-0.07 (0.12) -0.29, 0.16
EQ-5D-5L，疼痛/不适得分 LS均值(SE) 95% CI	-0.27 (0.11) -0.50, -0.04	-0.29 (0.12) -0.53, -0.05
EQ-5D-5L，焦虑/抑郁得分 LS均值(SE) 95% CI	-0.36 (0.09) -0.53, -0.19	-0.33 (0.09) -0.52, -0.15
EQ-5D-5L，VAS得分 LS均值(SE)	7.49 (1.99)	2.20 (2.14)

[0667]

95% CI	3.53, 11.44	-2.04, 6.44

[0668] 对于占预计MIP％和占预计MEP％，在由于基线时的MIP占预计值％和MEP占预计

值%不可信而排除四名患者(每组中2名)后,对数据重新分析。图33A至图33B示出了在重新分析后,占预计MIP%和占预计MEP%在第49周时相对于基线的均值变化。表3汇总了在重新分析后,基线时的占预计MIP%和占预计MEP%。在重新分析后,占预计MIP%的相对于基线的变化(LS均值±SE)的差异是4.40%±3.04%(95% CI:1.63,10.44;p=0.1505),并且占预计MEP%的相对于基线的变化(LS均值±SE)差异是2.51%±4.14%(95% CI:-5.70,10.73;p=0.5449)。

[0669] 表3:基线时的MIP占预计值%和MEP占预计值%(在重新分析后)。

[0670]

参数	艾瓦葡糖苷酶α (N=51)	阿葡糖苷酶α (N=49)	总计 (N=100)
直立MIP占预计值% 均值(SD) 中值(Min, Max)	n=48 51.74 (24.85) 46.60 (9, 116.5)	n=47 53.71 (23.47) 48.57 (17.7, 106.5)	— —
直立MEP占预计值% 均值(SD) 中值(Min, Max)	n=48 59.17 (21.60) 54.12 (28.7, 117.9)	n=47 70.21 (27.32) 66.54 (19.7, 136.2)	— —

[0671] 在庞贝病生物标记和所有参数中,随着时间的推移看到相对于基线的降低(均值±SD),其中在第49周时看到艾瓦葡糖苷酶α组中的患者相比于阿糖苷酶组中的患者具有更大的降低,在第49周时的一些值接近正常范围。在艾瓦葡糖苷酶α的情况下,CK降低306.78±577.66IU/L(从739.9±577.62至442.32±411.03IU/L),并且在阿葡糖苷酶α的情况下,CK降低103.58±154.78IU/L(从566.35±431.46至484.42±387.03IU/L)。在艾瓦葡糖苷酶α的情况下,尿Hex4降低53.9±24.03%(从12.71±10.10至4.85±3.38mmol/mol),并且在阿葡糖苷酶α的情况下,尿Hex4降低10.73±32.33%(从8.74±5.04至7.82±6.15mmol/mol)。图35A至图35D示出了庞贝病生物标记尿HEX4和肌酸激酶(CK)水平的均值变化百分比。

[0672] 对于在49周后从阿葡糖苷酶α治疗组转换为艾瓦葡糖苷酶α治疗组的患者,占预计FVC%从W49到W97的LS均值变化(SE)是0.15%(1.06%)(p=0.8854;参见图25和图18A),并且6MWT(米)的LS均值变化(SE)是23.32m(13.69m)(p=0.0918;参见图27和图18B)。

[0673] 安全性结果

[0674] 在PAP中,治疗中出现的不良事件(TEAE)的发生率在艾瓦葡糖苷酶α组中是86.3%,而在阿葡糖苷酶α组中是91.8%(参见图17和图32A至图32B)。在艾瓦葡糖苷酶α组中的15.7%的患者(包括2.0%相关)中和在阿葡糖苷酶α组中的24.5%的患者(包括6.1%相关)中发生了治疗中出现的严重AE(SAE)。在PAP中,一名用阿葡糖苷酶α治疗的患者由于急性心肌梗塞(不相关)的SAE而死亡。另一名从阿葡糖苷酶α转换为ETP中的艾瓦葡糖苷酶α的患者由于胰腺腺癌的SAE(不相关)而死亡。在阿葡糖苷酶α组中四名患者在PAP期间由于不良事件而永久中止(包括2名具有IAR的患者),在艾瓦葡糖苷酶α组中无。用艾瓦葡糖苷酶α治疗的患者中的27.5%和用阿葡糖苷酶α治疗的患者中的32.7%在PAP中经历了至少一种由方案定义的IAR。

[0675] 在PAP中,丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)升高的AE分别在3.9%和0%的艾瓦葡糖苷酶α治疗的患者中报告(分别在2.0%和0%中报告为AESI),并且分别在

6.1%和4.1%的阿葡糖苷酶α治疗的患者中报告(分别在6.1%和2.0%中报告为AESI)。在两组中均观察到实验室或ECG相关的潜在临床显著异常(PCSA)的相似发生率。

[0676] 抗药物抗体(ADA)反应在两个治疗组中是相似的。每个治疗组中的所有两名患者报告为在基线时呈ADA阳性。治疗诱导的ADA(即在研究期间在基线时呈ADA阴性的患者中产生的ADA)在艾瓦葡糖苷酶α组中的96.1%患者中报告,而在艾瓦葡糖苷酶α组中的95.8%患者中报告。艾瓦葡糖苷酶组中报告ADA峰值滴度≥12,800的患者(19.6%,n=10)少于阿葡糖苷酶α组中这样的患者(33.3%,n=19)。相比于阿葡糖苷酶α(34.8%,n=16),在艾瓦葡糖苷酶α的情况下观察到较低比例的具有持续性高滴度的参与者(24.4%,n=10)。在具有持续性ADA的参与者中,高峰值滴度水平倾向于保持在较高水平,而中度滴度和低滴度倾向于降低和耐受。艾瓦葡糖苷酶α情况下的峰值滴度范围是100-51,200,并且阿葡糖苷酶α情况下的峰值滴度范围是100-409,600,而艾瓦葡糖苷酶α情况下的最后滴度范围是100-51,200,并且阿葡糖苷酶α情况下的最后滴度范围是100-204,800。艾瓦葡糖苷酶α组中的两名参与者具有51,200的峰值滴度和最后滴度,而阿葡糖苷酶组中的一名参与者具有409,600的峰值滴度和204,800的最后滴度。艾瓦葡糖苷酶α组中的3(6.1%)名患者耐受,与其相比,阿葡糖苷酶α组中的4(8.7%)名患者耐受。对于阿葡糖苷酶α的基于酶活性抑制或酶活性摄取的中和抗体(NAb)反应比艾瓦葡糖苷酶α情况下更常见地报告。图36和表4汇总了ADA和NAb反应。

[0677] 表4:抗药物抗体(ADA)反应。

[0678]

	艾瓦葡糖苷酶α N = 51	**阿葡糖苷酶α N = 49**
ADA状态, n(%)		
总是阴性的	2 (3.9)	2 (4.2)
曾经阳性, 具有阴性基线	47 (92.2)	44 (91.7)
基线时阳性	2 (3.9)	2 (4.2)
治疗中出现的ADA, n(%)	49 (96.1)	46 (95.8)
治疗诱导的ADA, n(%)	47 (95.9)	44 (95.7)
瞬时ADA	1 (2.0)	1 (2.2)
持久性ADA	43 (87.8)	39 (84.8)
耐受性ADA	3 (6.1)	4 (7.7)
治疗加强的ADA, n(%)	2 (100)	2 (100)
ADA峰值滴度, n(%)		
100-800	17 (33.3)	8 (16.7)
1600-6400	20 (39.2)	20 (41.7)
≥12,800	10 (19.6)	16 (33.3)
ADA最后滴度, n(%)		
100-800	26 (55.3)	13 (29.5)
1600-6400	11 (23.4)	17 (38.6)
≥12,800	10 (21.3)	14 (31.8)

[0679] 对于具有可评价ADA的参与者:艾瓦葡糖苷酶α,n=47;阿葡糖苷酶α,n=44。

[0680] C.结论

[0681] 相比于阿葡糖苷酶α,对于艾瓦葡糖苷酶α观察到主要终点和关键次要终点6MWT的实质性改善。在肌肉测量(即MIP、HHD、QMFT)和健康相关生活质量(即SF-12MCS、PCS)中也观察到一致的积极数值趋势。

[0682] 具体地,在第49周时的主要终点占预计FVC%显示出艾瓦葡糖苷酶α相比于阿葡糖苷酶α的数值改善(2.89%相比于0.46%,p=0.0626)。在第49周时相对于基线的次要终点6MWT变化显示出艾瓦葡糖苷酶α相比于阿葡糖苷酶α的数值改善(32.21相比于2.19,p=0.0405)。另外的次要终点显示出艾瓦葡糖苷酶α在MIP、HHD、QMFT和SF-12(在第49周时相对于基线的变化)方面相似的积极数值趋势,而对于MEP(在第49周时相对于基线的变化),趋势更有利于阿葡糖苷酶α。

[0683] 在仍对其初始治疗为盲法的同时,在延长期期间对在第49周后将治疗从阿葡糖苷酶α转换为艾瓦葡糖苷酶α的效果的评价展示出在第97周时占预计FVC%和6MWT的数值改善。值得注意的是,在数据截止时,分别有20/49(41%)和21/49(43%)患者在第97周时具有占预计FVC%和6MWT的可用数据。

[0684] 与阿葡糖苷酶α相比,艾瓦葡糖苷酶α的安全性概况可能更有利。观察到两个治疗组之间的TEAE的发生率相似。与阿葡糖苷酶α治疗组相比,方案定义的IAR在艾瓦葡糖苷酶α治疗组中发生的频率较低。

[0685] 实施例2:在长期艾瓦葡糖苷酶α治疗后,患有庞贝病的患者中肌肉的磁共振成像

[0686] 此实施例描述了一项正在进行的临床研究,其用于通过定性和定量磁共振成像(MRI)测量来评估患有晚发型庞贝病(LOPD)的参与者的疾病负担,并评价艾瓦葡糖苷酶α对正在进行的研究中参与者的中的肌肉结构的影响。

[0687] A.研究设计

[0688] 本研究具有两个不同的开放标签、多中心、多国研究期(图37A):(1)在招募在本研究中的先前治疗过和治疗初治的LOPD参与者中对艾瓦葡糖苷酶α的递增剂量研究(NEO1,NTC01898364);和(2)在招募在NEO1研究中的先前治疗过和治疗初治的LOPD参与者中对艾瓦葡糖苷酶α的研究(NEO-EXT,NTC02032524)。

[0689] 在NEO-EXT研究中,在患有LOPD的成年参与者中评估了艾瓦葡糖苷酶α的长期安全性和功效。骨骼肌磁共振成像(MRI)是药效动力学的次要终点。次要功效终点还包括肺部和运动功能测量(用力肺活量占预计值%[占预计FVC%]、最大吸气压力[MIP]、最大呼气压力[MEP]和6分钟步行测试[6MWT])。

[0690] 在招募在NEO1中时,参与者是治疗初治的(初治组,n=10)或者先前接受过阿葡糖苷酶α≥9个月(转换组,n=14)。在第一研究期中,使参与者每2周(qow)接受5、10或20mg/kg静脉内剂量的艾瓦葡糖苷酶α,持续6个月。随后进入NEO-EXT期的参与者(初治组,n=8;转换组,n=11)继续接受他们的第一研究期剂量,直到在2016年全部转换为20mg/kg qow。(图37A至图37B)。使用定性和定量骨骼肌MRI(具有从1级[正常外观]到4级[重度受累]的Mercuri分级的T1加权[T1W]MRI成像;在0-100%量表上的3点Dixon脂肪分数;进行和没有进行B2校正的T2加权[T2]水MRI成像)测量第一研究期中参与者在招募时的疾病负担。

[0691] 在NEO1期完成时(第27周)以及此后在NEO-EXT研究中每2年评估艾瓦葡糖苷酶α对肌肉结构的不同组分的影响。

[0692] 在NEO1研究中,在所有参与者中在基线和第27周(W27)时获取的骨骼肌活检中测量糖原含量。在NEO-EXT研究中,活检仅在肌糖原含量≥5%的参与者中取样(初治组,n=0;转换组,n=3)。由于显著的临床下降,没有患者进行采样。

[0693] B.结果

[0694] MRI可高效地鉴定与临床最弱肌肉相对应的具有结构变化的肌肉，并与临床试验中的功能性肌肉量表的结果良好地相关。使用定性和定量MRI来测量招募至NEO1研究(NCT01898364)中时患有LOPD的参与者的疾病负担，并且评价艾瓦葡糖苷酶α对NEO-EXT研究(NCT02032524)(正在进行的NEO1研究延长期)中参与者中的肌肉结构的影响。

[0695] 共有24名参与者招募至NEO1研究中，并且在NEO1与NEO-EXT研究期之间的中期数据截止时，17名参与者仍在研究中。由于评价MRI和肌肉活检的时间滞后，对于这些参与者可获得多至4.5年的数据。

[0696] 基线时的参与者特征示出在图37C中。在招募在NEO1研究中时，发现运动评估、肌糖原含量、T1加权(T1W)MRI Mercuri分级和3点Dixon定量MRI脂肪分数与先前的自然史数据一致(图38)。在基线时，大多数参与者的糖原水平<5％，并且运动功能中度受损，并且与初治组相比，转换组中的基线3点Dixon脂肪组分更高(图38)。基线Mercuri得分与糖原水平(组织面积％)逆相关(图39)：Mercuri得分为1(正常)的股四头肌具有较高糖原含量，而Mercuri得分≥2的股四头肌具有较低糖原含量。

[0697] 脂肪分数的进展可能取决于基线均值大腿脂肪分数，并且基线时分数在20％-50％之间的参与者是可能变化最大的参与者(Nuñez-Peralta,C.等人(2020)J Cachexia Sarcopenia Muscle 11(4):1032-46)。股四头肌3点Dixon脂肪分数大部分开始并保持为<20％(图40A和图40C)。腘绳肌3点Dixon脂肪分数(图4B和图40D)高于股四头肌。两名初治组参与者和三名转换组参与者具有在20％-50％之间的基线腘绳肌脂肪分数，并且在NEO-EXT研究中经历了最大的变化。每组中一名参与者的腘绳肌脂肪分数随时间渐增，而其他参与者稳定。两名初治组参与者和两名转换组参与者具有>50％的基线腘绳肌脂肪分数，其中每组中一个稳定，而其他随时间降低腘绳肌脂肪分数。

[0698] 在NEO-EXT研究期间，股四头肌和腘绳肌3点Dixon脂肪分数、水T2(进行和没有进行B1异质性校正)和肌肉质量指数在大多数参与者中在长达4.5年的艾瓦葡糖苷酶α内通常是稳定的。脂肪分数％每年相对于基线的变化在初治组和转换组的股四头肌中分别是0.3和-0.02，并且在初治和转换组的腘绳肌中分别是1.2和-1.8。

[0699] C.结论

[0700] 在研究开始时，定量MRI评估成功地确定了受活动性庞贝病累及的肌肉，并且显现与临床运动功能终点关联。艾瓦葡糖苷酶α在治疗初治(初治组)和有治疗经历的(转换组)研究参与者中显示出肌肉保持的潜力，如通过稳定的MRI脂肪分数所指示的。这与未经治疗的LOPD和某些阿葡糖苷酶α受体中进行性脂肪替代的报告形成对比。如关于从糖原积累到脂肪替代的疾病演变所预期的那样，糖原含量和脂肪分数的明显反向关系值得在更大群体中进行进一步的病理生理学研究。定量MRI脂肪分数和肌肉功能测试还提供了用于临床试验中的分层和纵向评价的效用。

纳入标准	排除标准
• 年龄≥ 3岁 • 诊断为庞贝病* • 对用阿葡糖苷酶α或庞贝病的任何研究性疗法的治疗初治 • 能够成功完成≥占预计值30%且≤占预计值85%的重复FVC测量(直立) • 在不停止和没有行走辅助装置的情况下能够行走约40米(约130英尺)。	• 庞贝特异性心脏肥大 • 需要有创通气（允许无创通气） • 轮椅依赖 • 除庞贝病相关症状外的临床显著器质性疾病 • 先前或目前使用免疫耐受诱导疗法 • 怀孕或母乳喂养 • 没有通过高效避孕节育方法保护和/或不愿或不能进行妊娠检测的有生育能力女性患者

*通过来自任何组织来源的GAA酶缺乏症和/或至少2个已证实GAA基因变体而证实。

图1

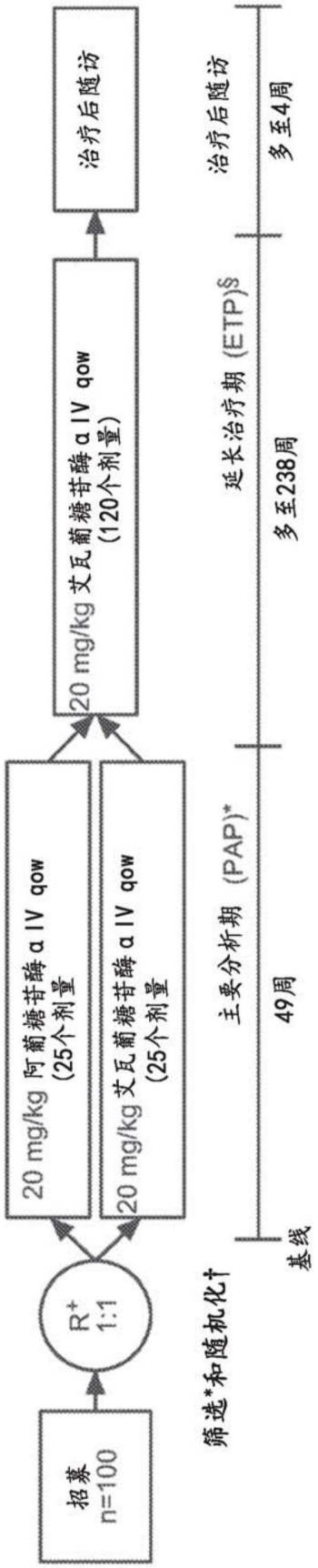

筛选*和随机化†
基线
主要分析期 (PAP)*
49周
延长治疗期 (ETP)§
多至238周
治疗后随访
多至4周
招募
n=100
R+
1:1
20 mg/kg 阿葡糖苷酶α IV qow
(25个剂量
20 mg/kg 艾瓦葡糖苷酶α IV qow
(25个剂量
20 mg/kg 艾瓦葡糖苷酶α IV qow
(120个剂量)
治疗后随访

图2

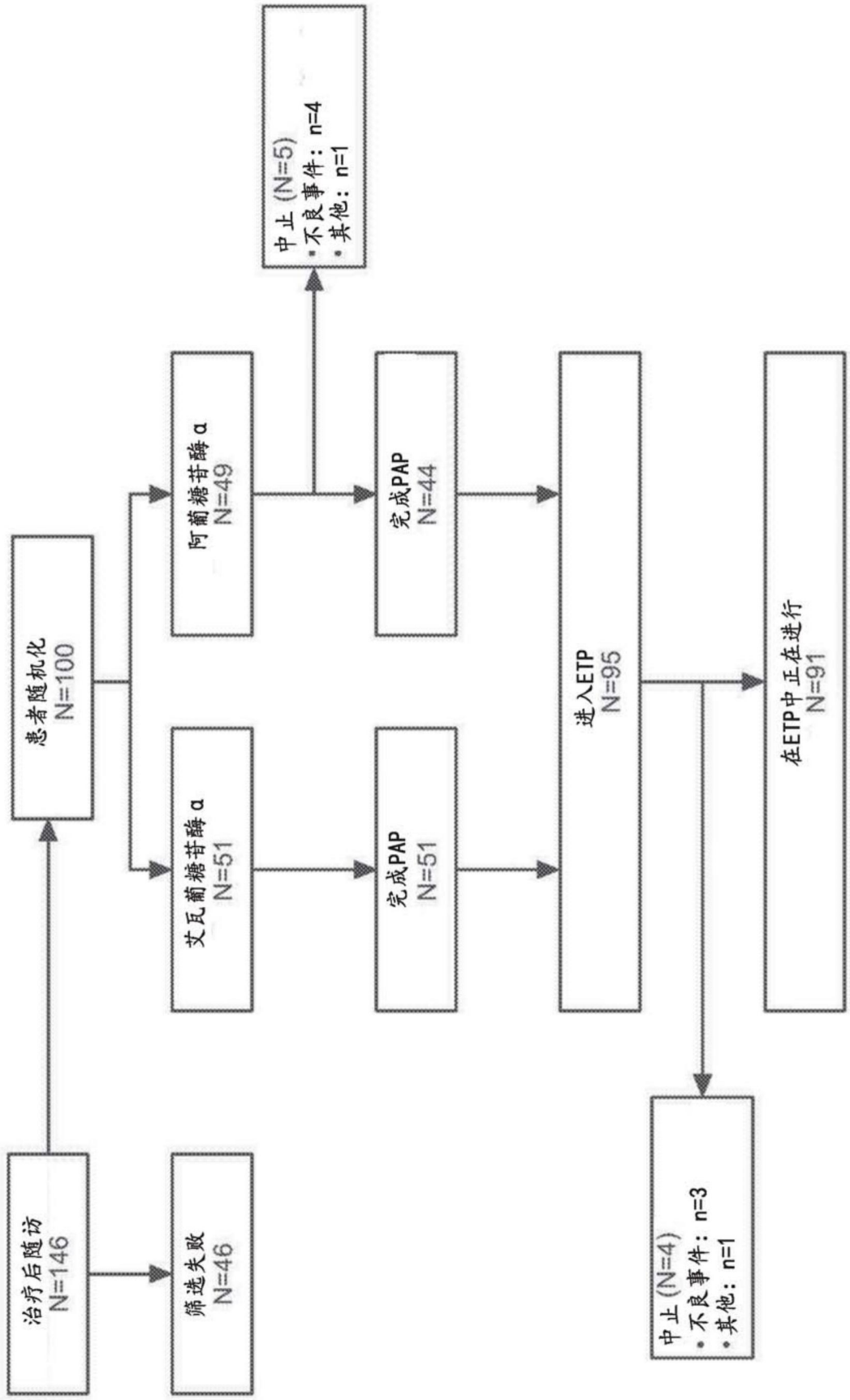

治疗后随访
N=146
筛选失败
N=46
患者随机化
N=100
艾瓦葡糖苷酶α
N=51
阿葡糖苷酶α
N=49
完成PAP
N=51
完成PAP
N=44
中止 (N=5)
•不良事件：n=4
•其他：n=1
进入ETP
N=95
中止 (N=4)
•不良事件：n=3
•其他：n=1
在ETP中正在进行
N=91

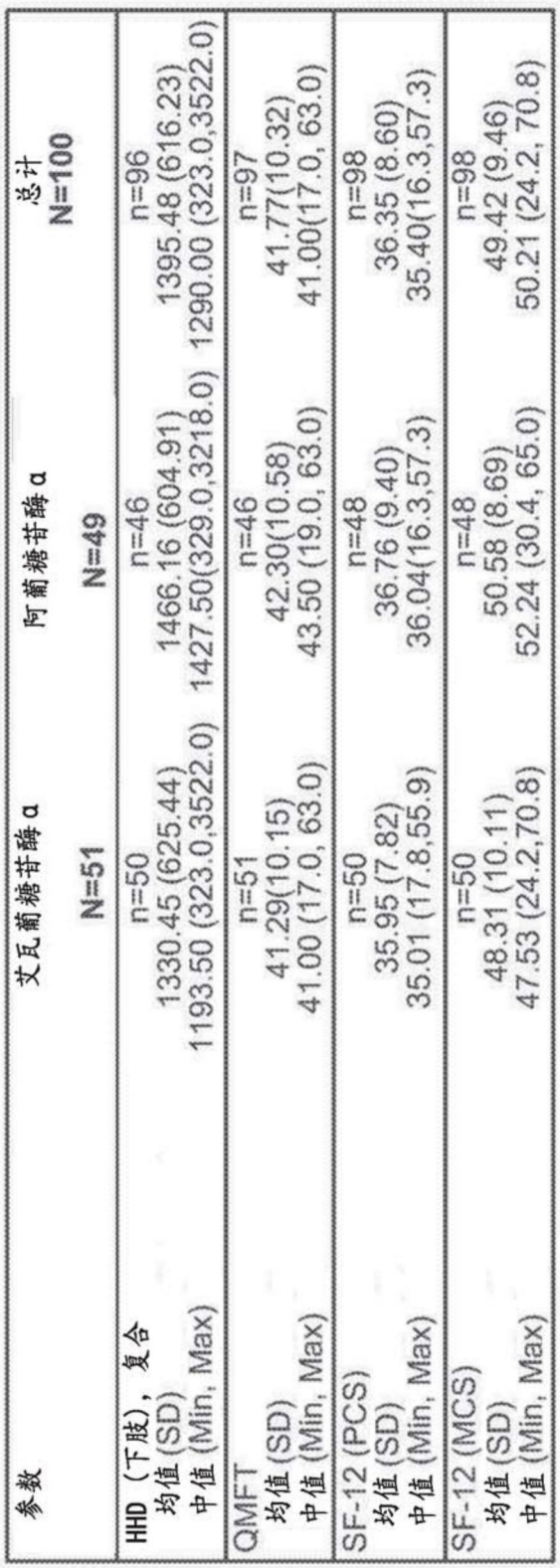
图3

参数	艾瓦葡糖苷酶α N=51	阿葡糖苷酶α N=49	总计 N=100
年龄(岁)			
均值 (SD)	46.0(14.5)	50.3(13.7)	48.1(14.2)
中值 (Min, Max)	47.7 (16, 78)	48.9 (20, 78)	48.5 (16, 78)
性别，n(%)			
男性	27 (52.9)	25 (51.0)	52 (52.0)
女性	24 (47.1)	24 (49.0)	48 (48.0)
人种，n(%)			
亚洲人	3 (5.9)	0	3 (3.0)
黑种人/非裔美国人	1 (2.0)	2 (4.1)	3 (3.0)
白种人	47 (92.2)	47 (95.9)	94 (94.0)
种族，n (%)			
西班牙裔或拉丁裔	3 (5.9)	12 (24.5)	15 (15.0)
不是西班牙裔或拉丁裔	44 (86.3)	32 (65.3)	76 (76.0)
未报告	4 (7.8)	5 (10.2)	9 (9.0)
区域，n (%)			
欧洲	31 (60.8)	21 (42.9)	52 (52.0)
北美	14 (27.5)	20 (40.8)	34 (34.0)
拉丁美洲	2 (3.9)	7 (14.3)	9 (9.0)
亚太平洋	4 (7.8)	1 (2.0)	5 (5.0)

图4

参数	艾瓦葡糖苷酶α N=51	阿葡糖苷酶α N=49	总计 N=100
直立FVC占预计值%			
均值 (SD)	62.5(14.4)	61.6(12.4)	62.1(13.4)
中值(Min, Max)	65.5 (32, 85)	60.8 (39, 85)	63.2 (32, 85)
6MWT (步行距离)，m			
均值(SD)	399.3(110.9)	378.1(116.2)	388.9(113.5)
中值 (Min, Max)	415.7(118, 630)	387.0 (138, 592)	403.5 (118, 630)
6MWT占预计值%			
均值(SD)	57.3(15.0)	55.3 (16.6)	56.3(15.8)
中值 (Min, Max)	61.0(19, 86)	56.6(23,102)	59.1(19,102)
直立MIP占预计值%*			
均值(SD)	59.9(47.1)	60.6 (41.0)	60.3 (44.0)
中值 (Min, Max)	47.6 (9, 263)	51.1(18,234)	48.1(9,263)
直立MEP占预计值%*			
均值 (SD)	65.77(38.97)	74.83 (35.22)	70.25 (37.25)
中值 (Min, Max)	54.21 (28.7,232.5)	68.00(19.7, 201.1)	59.56 (19.7, 232.5)

图5



参数	艾瓦葡糖苷酶 α N=51	阿葡糖苷酶 α N=49	总计 N=100
HHD（下肢），复合	n=50	n=46	n=96
均值 (SD)	1330.45 (625.44)	1466.16 (604.91)	1395.48 (616.23)
中值 (Min, Max)	1193.50 (323.0,3522.0)	1427.50(329.0,3218.0)	1290.00 (323.0,3522.0)
QMFT	n=51	n=46	n=97
均值 (SD)	41.29(10.15)	42.30(10.58)	41.77(10.32)
中值 (Min, Max)	41.00 (17.0, 63.0)	43.50 (19.0, 63.0)	41.00(17.0, 63.0)
SF-12 (PCS)	n=50	n=48	n=98
均值 (SD)	35.95 (7.82)	36.76 (9.40)	36.35 (8.60)
中值 (Min, Max)	35.01 (17.8,55.9)	36.04(16.3,57.3)	35.40(16.3,57.3)
SF-12 (MCS)	n=50	n=48	n=98
均值 (SD)	48.31 (10.11)	50.58 (8.69)	49.42 (9.46)
中值 (Min, Max)	47.53 (24.2,70.8)	52.24 (30.4, 65.0)	50.21 (24.2, 70.8)

图6



	艾瓦葡糖苷酶 α N=51	阿葡糖苷酶 α N=49
研究药物暴露的平均(SD)持续时间，月	11.56(0.14)	10.69 (2.69)
平均输注次数(SD)	24.8(0.5)	22.8(5.8)
平均患者年	0.96	0.91

图7

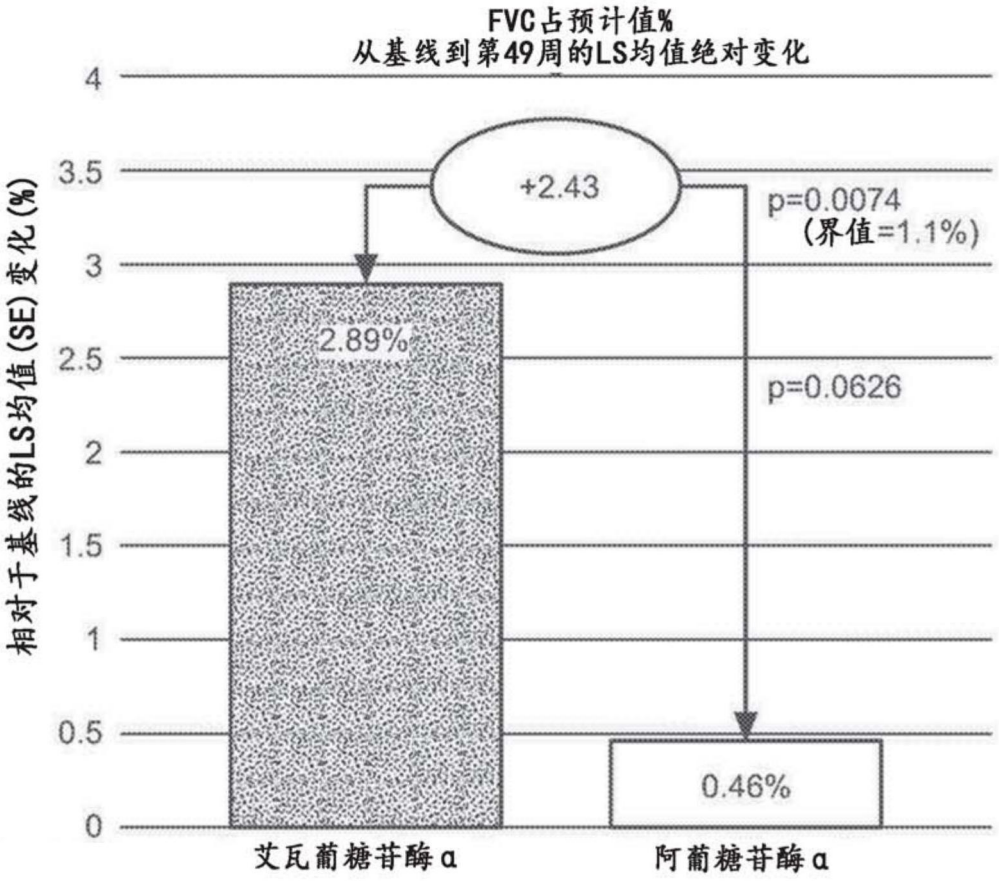

FVC占预计值%
从基线到第49周的LS均值绝对变化
相对于基线的LS均值(SE)变化(%)
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
+2.43
p=0.0074
(界值=1.1%)
2.89%
p=0.0626
0.46%
艾瓦葡糖苷酶α
阿葡糖苷酶α

图8A

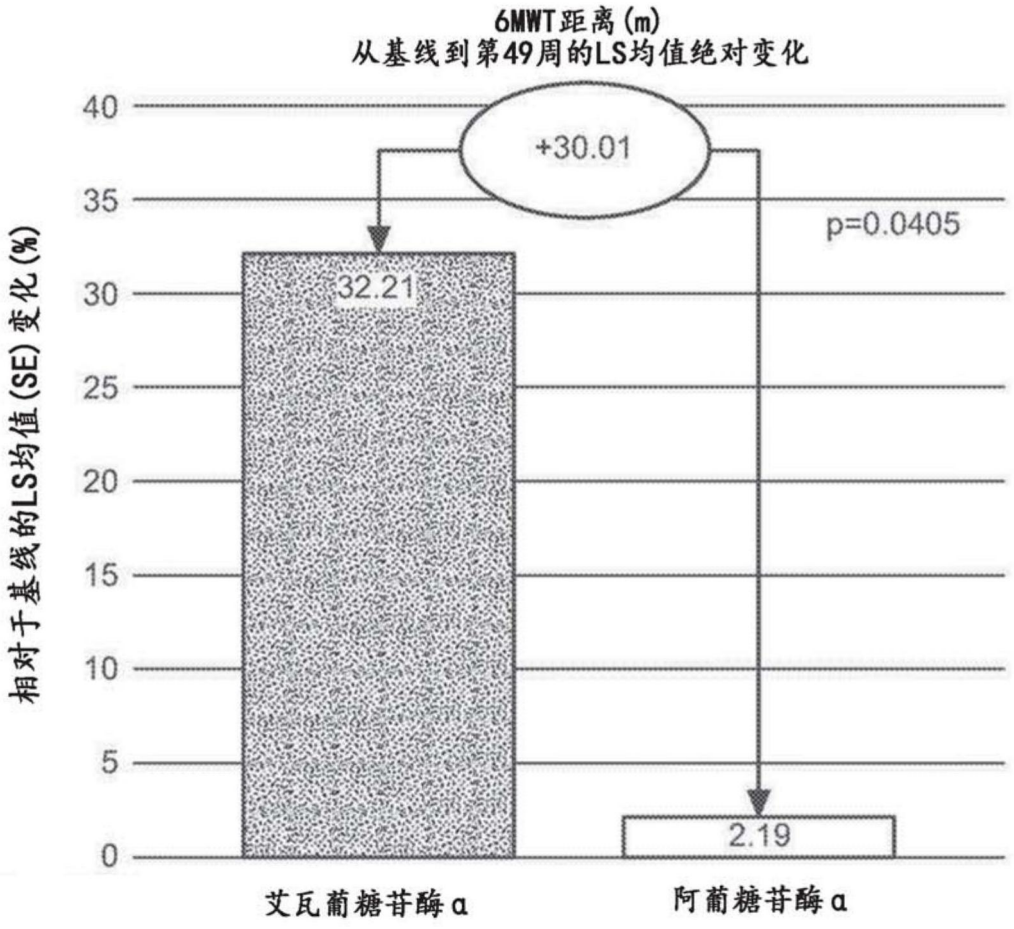

6MWT距离(m)
从基线到第49周的LS均值绝对变化
相对于基线的LS均值(SE)变化(%)
40
35
30
25
20
15
10
5
0
+30.01
p=0.0405
32.21
2.19
艾瓦葡糖苷酶α
阿葡糖苷酶α

图8B

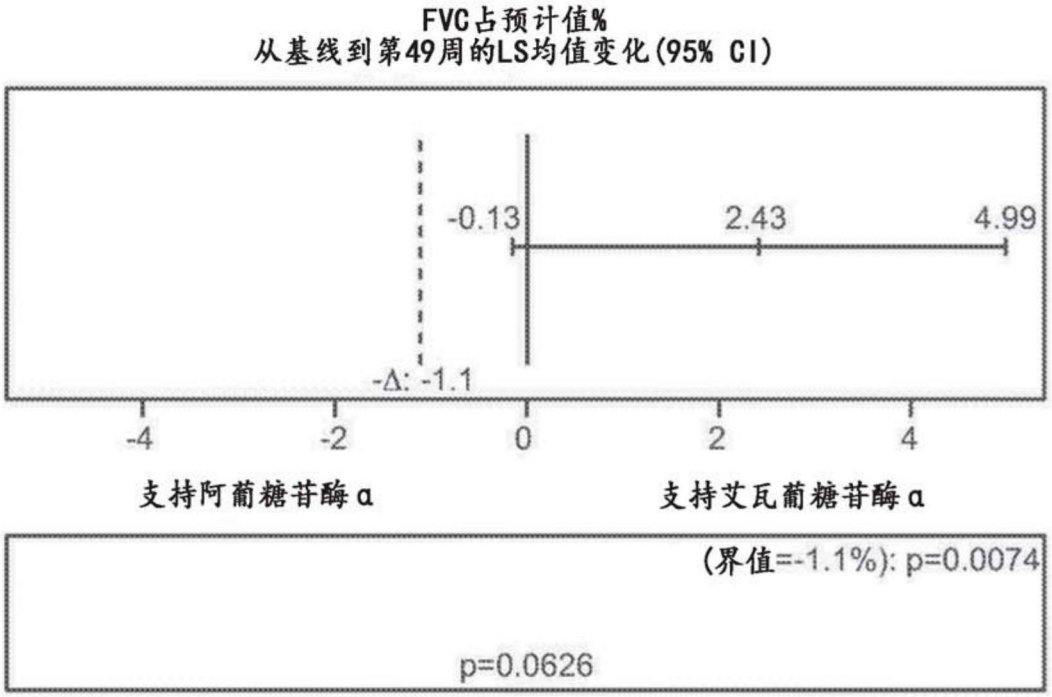

FVC占预计值%
从基线到第49周的LS均值变化(95% CI)
-0.13
2.43
4.99
-Δ: -1.1
-4
-2
0
2
4
支持阿葡糖苷酶α
支持艾瓦葡糖苷酶α
(界值=-1.1%): p=0.0074
p=0.0626

图9A

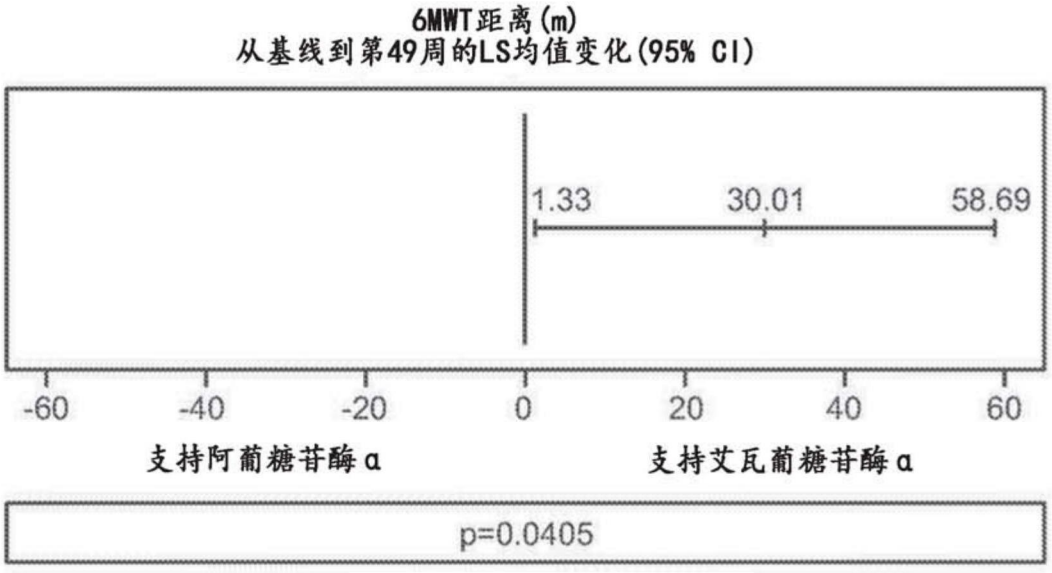

6MWT距离(m)
从基线到第49周的LS均值变化(95% CI)
1.33
30.01
58.69
-60
-40
-20
0
20
40
60
支持阿葡糖苷酶α
支持艾瓦葡糖苷酶α
p=0.0405

图9B

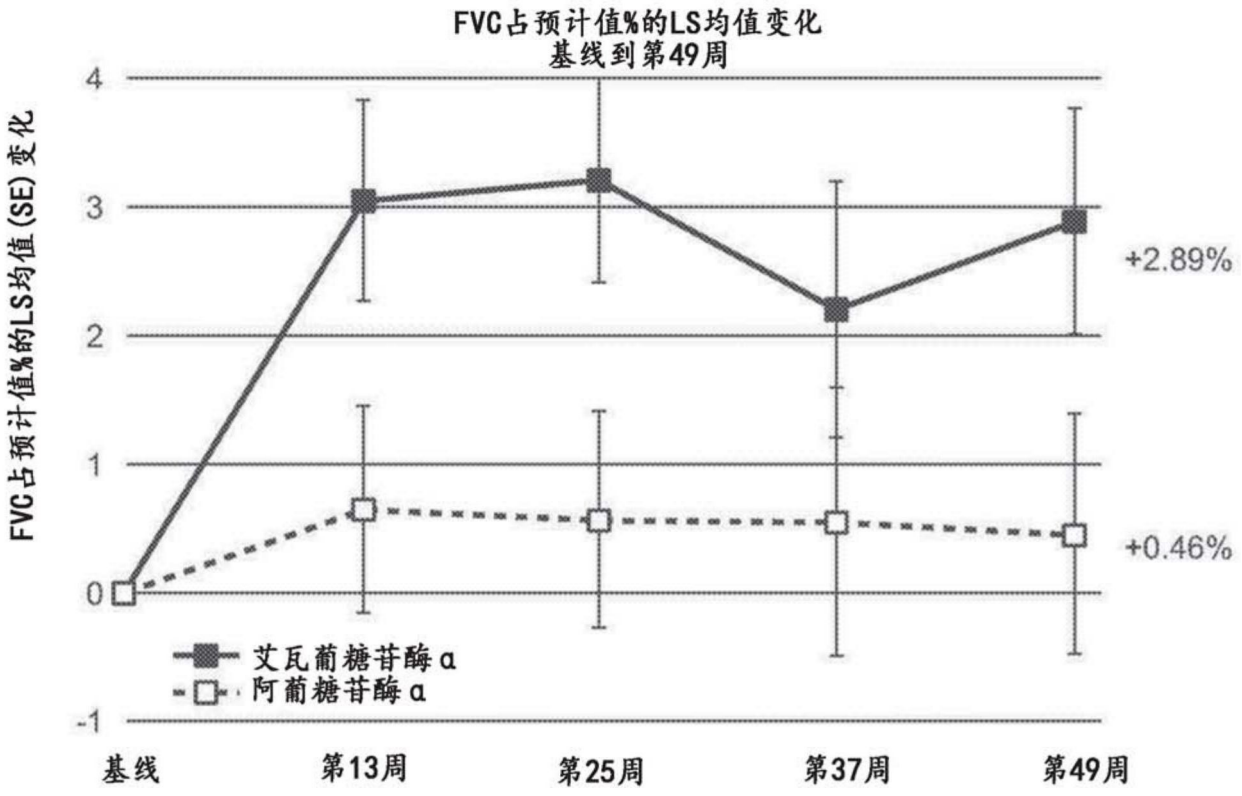

FVC占预计值%的LS均值变化
基线到第49周
FVC占预计值%的LS均值(SE)变化
4
3
2
1
0
-1
+2.89%
+0.46%
艾瓦葡糖苷酶α
阿葡糖苷酶α
基线
第13周
第25周
第37周
第49周

图10

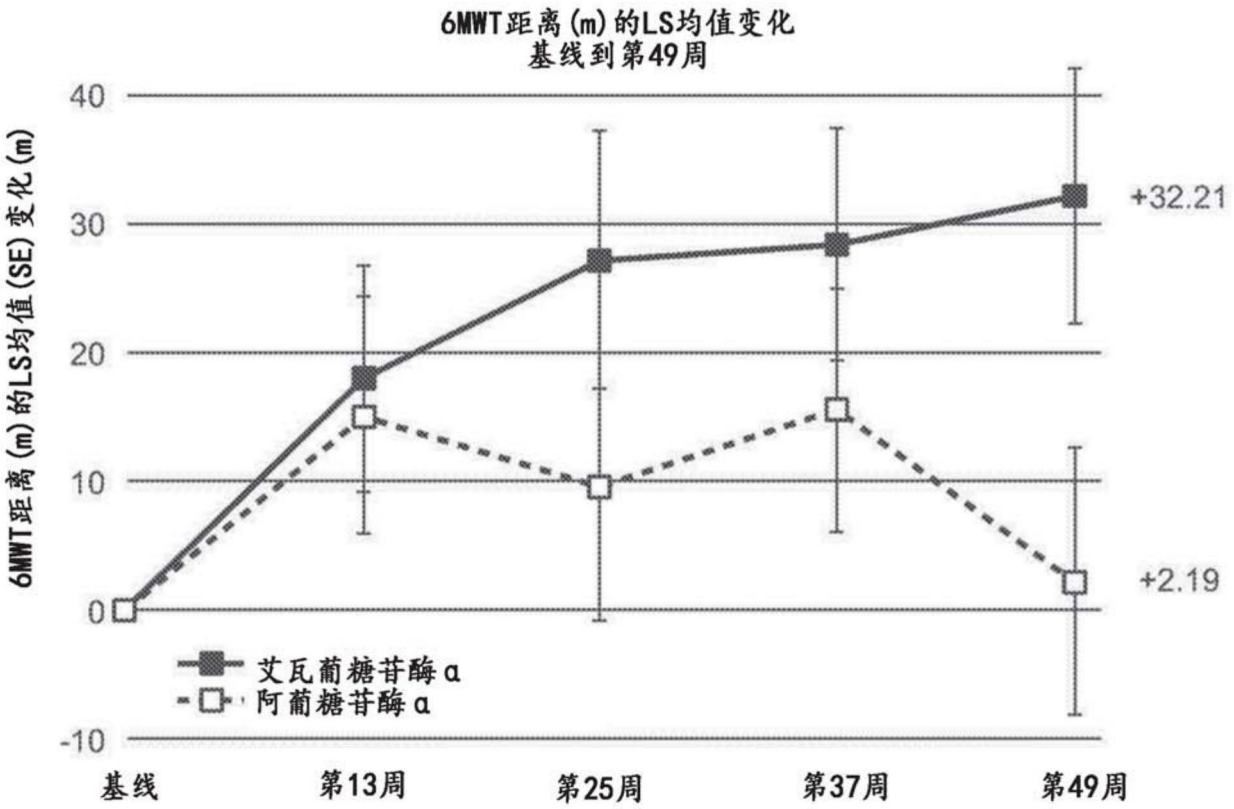

6MWT距离(m)的LS均值变化
基线到第49周
6MWT距离(m)的LS均值(SE)变化(m)
40
30
20
10
0
-10
+32.21
+2.19
艾瓦葡糖苷酶α
阿葡糖苷酶α
基线
第13周
第25周
第37周
第49周

图11

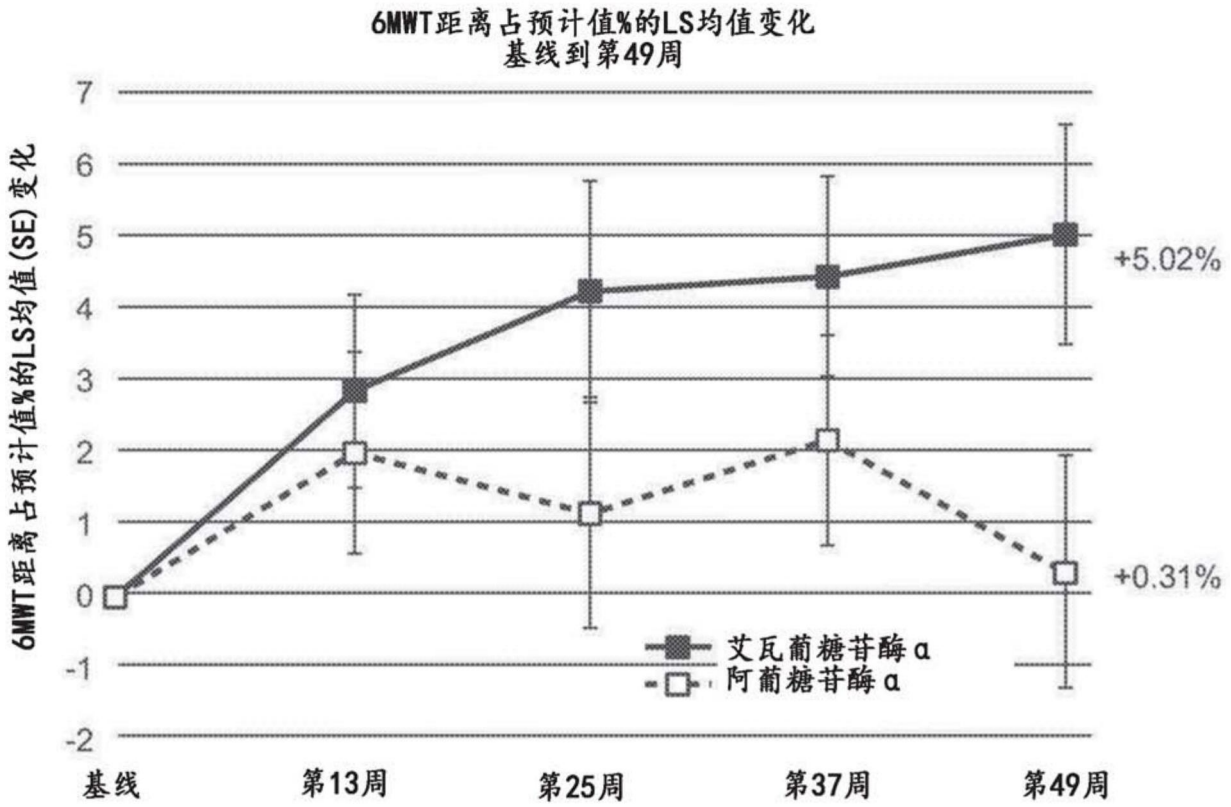

6MWT距离占预计值%的LS均值变化
基线到第49周
6MWT距离占预计值%的LS均值(SE)变化
7
6
5
4
3
2
1
0
-1
-2
+5.02%
+0.31%
艾瓦葡糖苷酶α
阿葡糖苷酶α
基线
第13周
第25周
第37周
第49周

图12

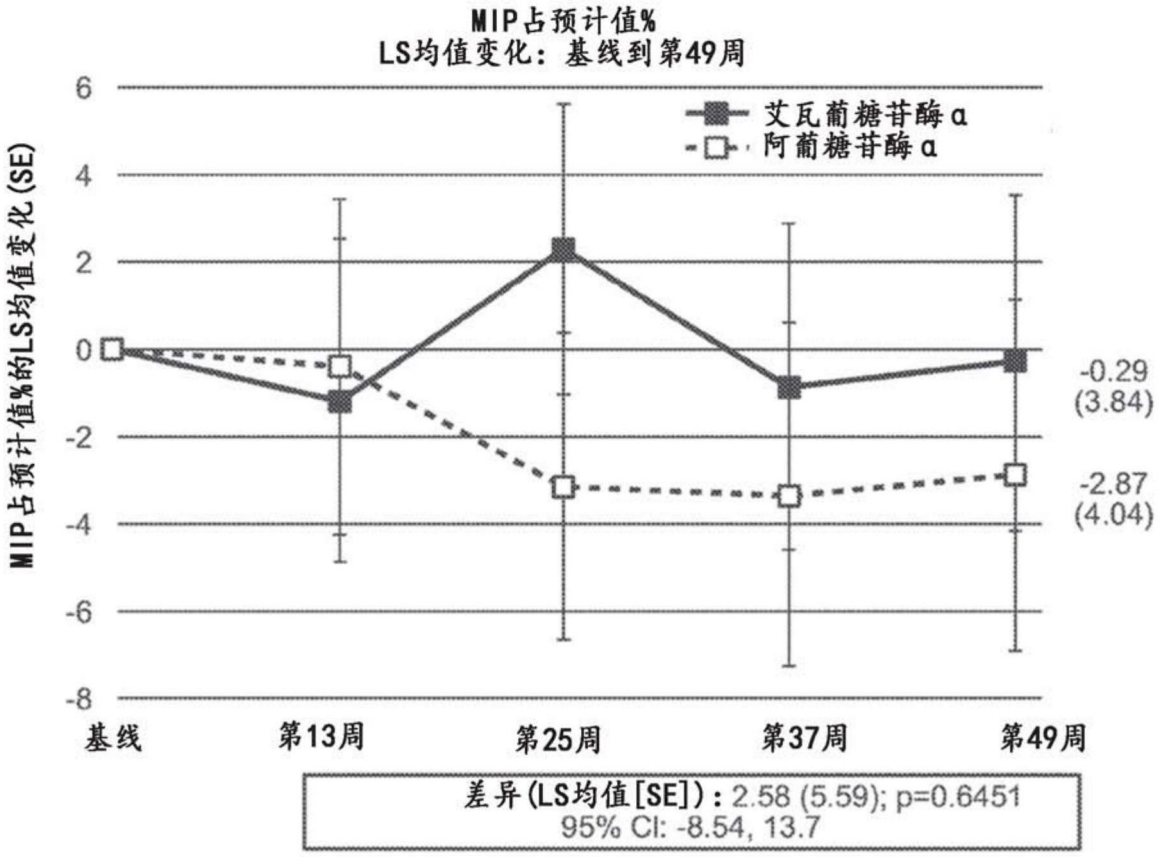

MIP占预计值%
LS均值变化：基线到第49周
艾瓦葡糖苷酶α
阿葡糖苷酶α
MIP占预计值%的LS均值变化(SE)
6
4
2
0
-2
-4
-6
-8
基线
第13周
第25周
第37周
第49周
-0.29
(3.84)
-2.87
(4.04)
差异(LS均值[SE])：2.58 (5.59); p=0.6451
95% CI: -8.54, 13.7

图13A

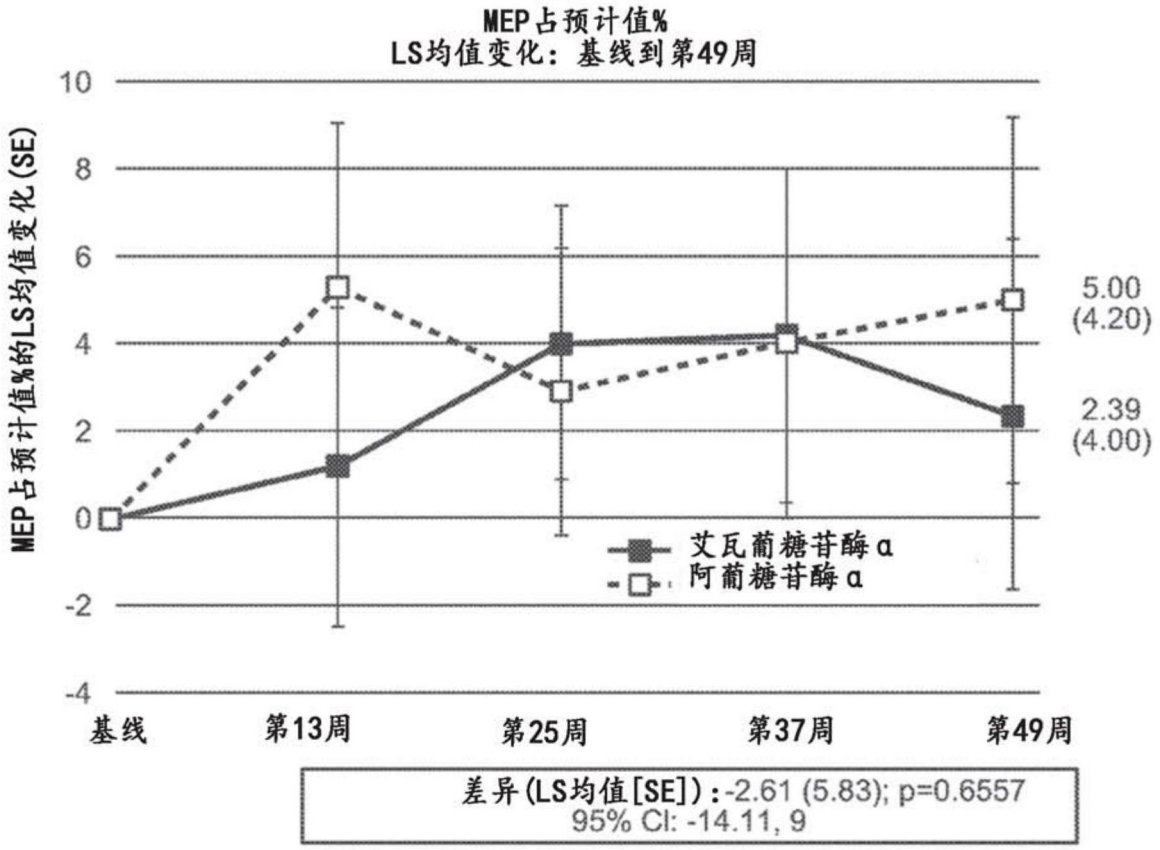

MEP占预计值%
LS均值变化：基线到第49周
MEP占预计值%的LS均值变化(SE)
10
8
6
4
2
0
-2
-4
基线
第13周
第25周
第37周
第49周
5.00
(4.20)
2.39
(4.00)
艾瓦葡糖苷酶α
阿葡糖苷酶α
差异(LS均值[SE])：-2.61 (5.83); p=0.6557
95% CI: -14.11, 9

图13B

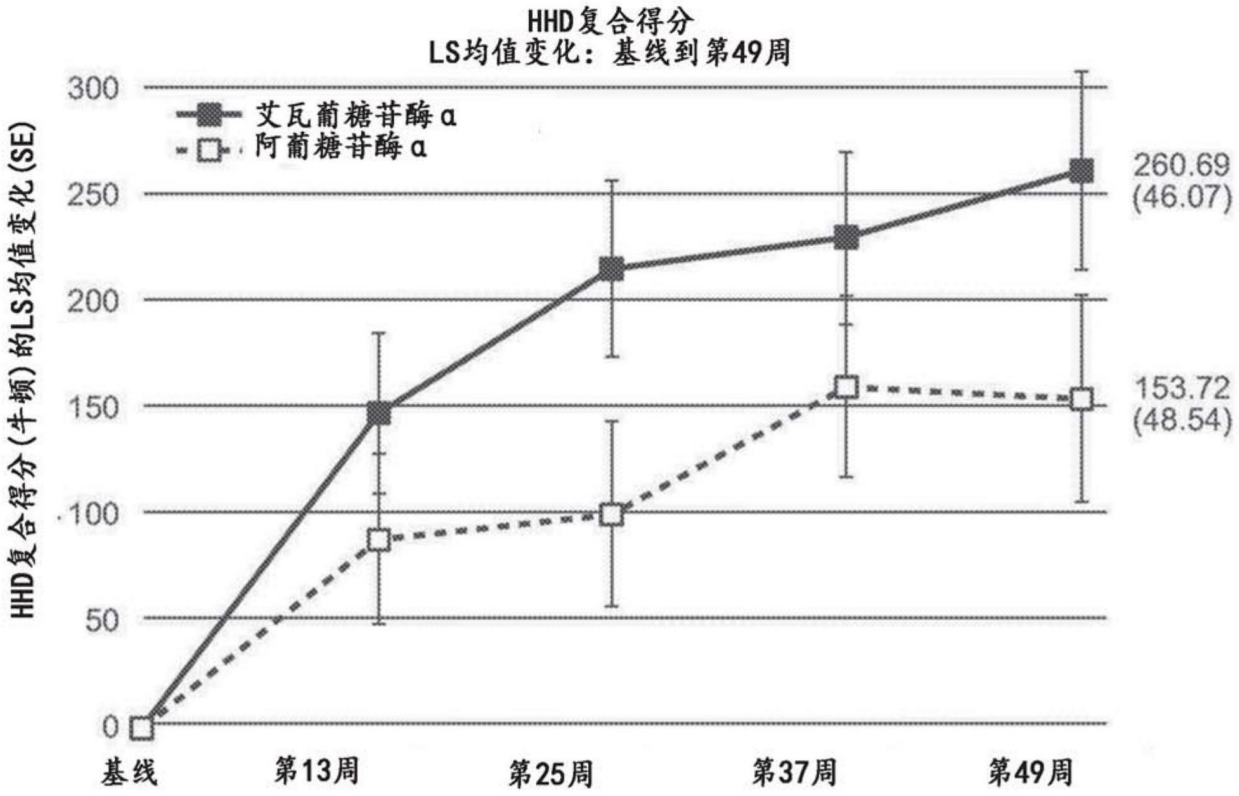

HHD复合得分
LS均值变化：基线到第49周
HHD复合得分(牛顿)的LS均值变化(SE)
300
250
200
150
100
50
0
艾瓦葡糖苷酶α
阿葡糖苷酶α
260.69
(46.07)
153.72
(48.54)
基线
第13周
第25周
第37周
第49周

图14

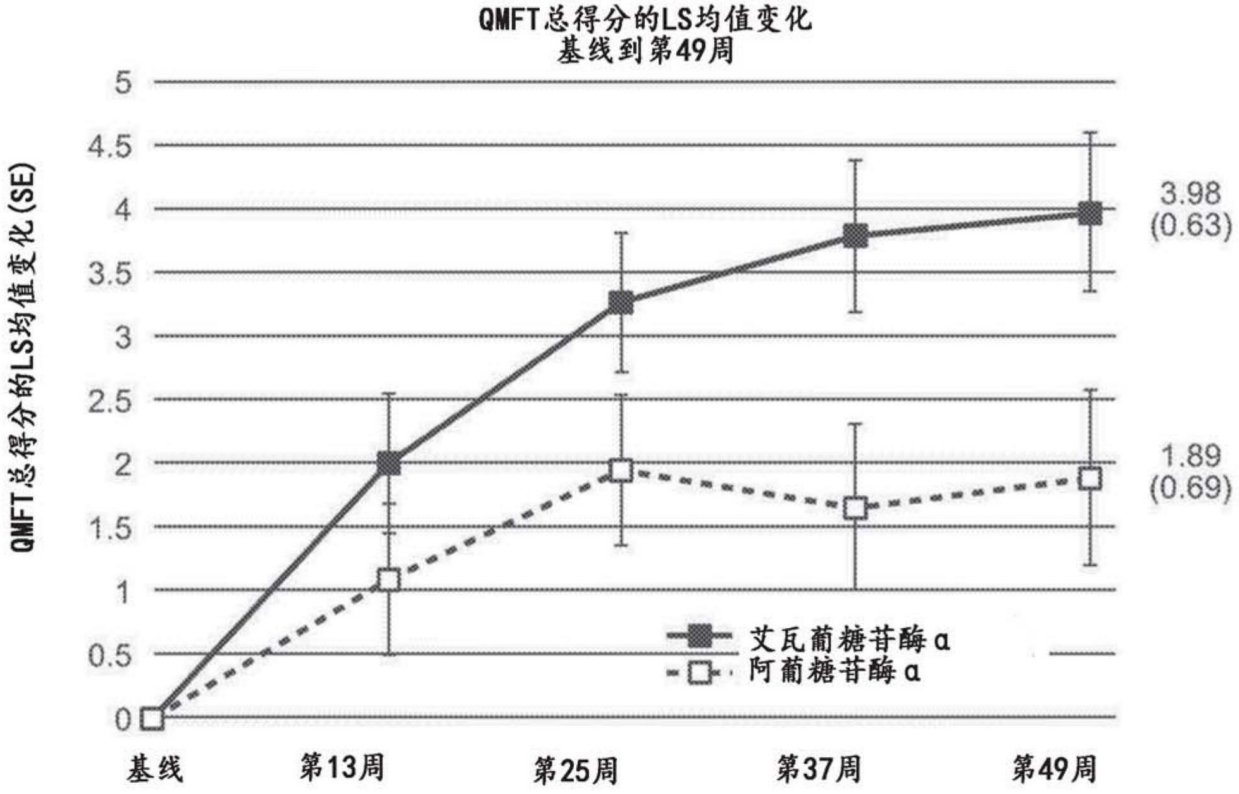

QMFT总得分的LS均值变化
基线到第49周
QMFT总得分的LS均值变化(SE)
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
艾瓦葡糖苷酶α
阿葡糖苷酶α
3.98
(0.63)
1.89
(0.69)
基线
第13周
第25周
第37周
第49周

图15

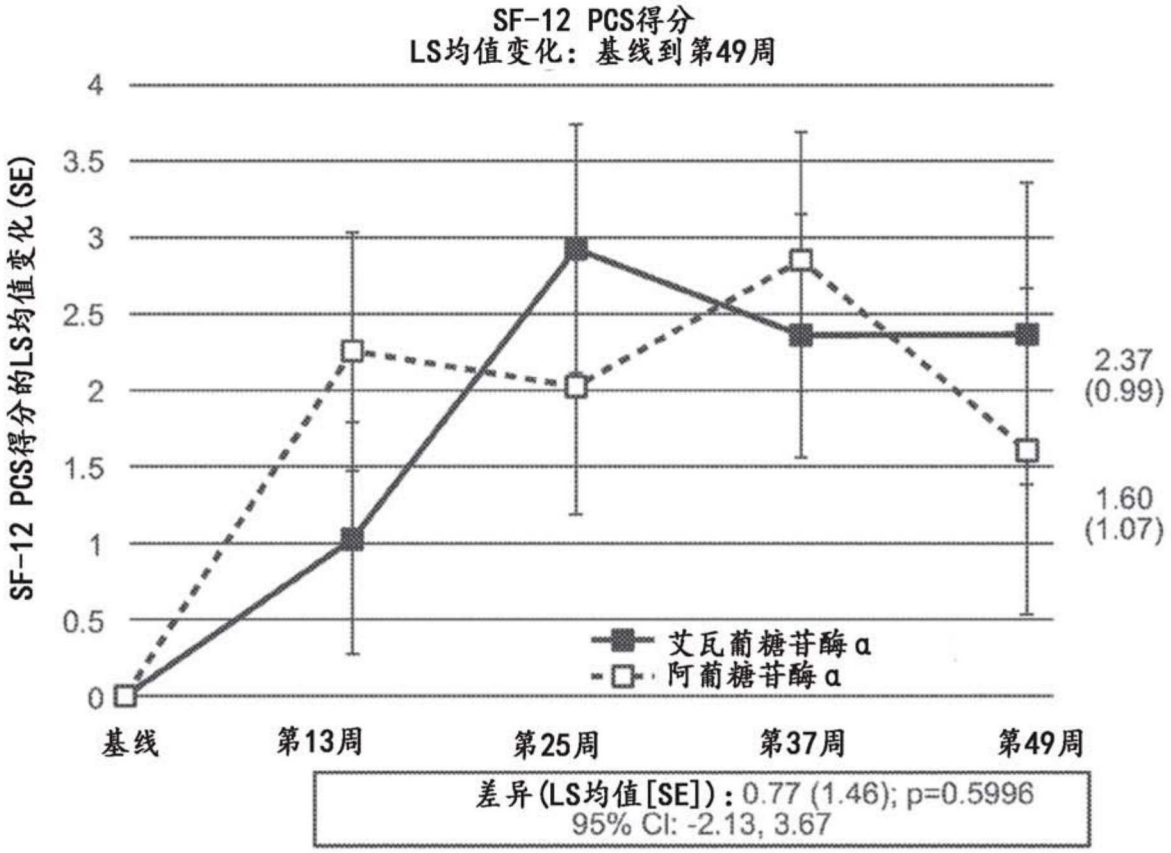

SF-12 PCS得分
LS均值变化：基线到第49周
SF-12 PCS得分的LS均值变化(SE)
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
基线
第13周
第25周
第37周
第49周
艾瓦葡糖苷酶α
阿葡糖苷酶α
2.37
(0.99)
1.60
(1.07)
差异(LS均值[SE])：0.77 (1.46); p=0.5996
95% CI: -2.13, 3.67

图16A

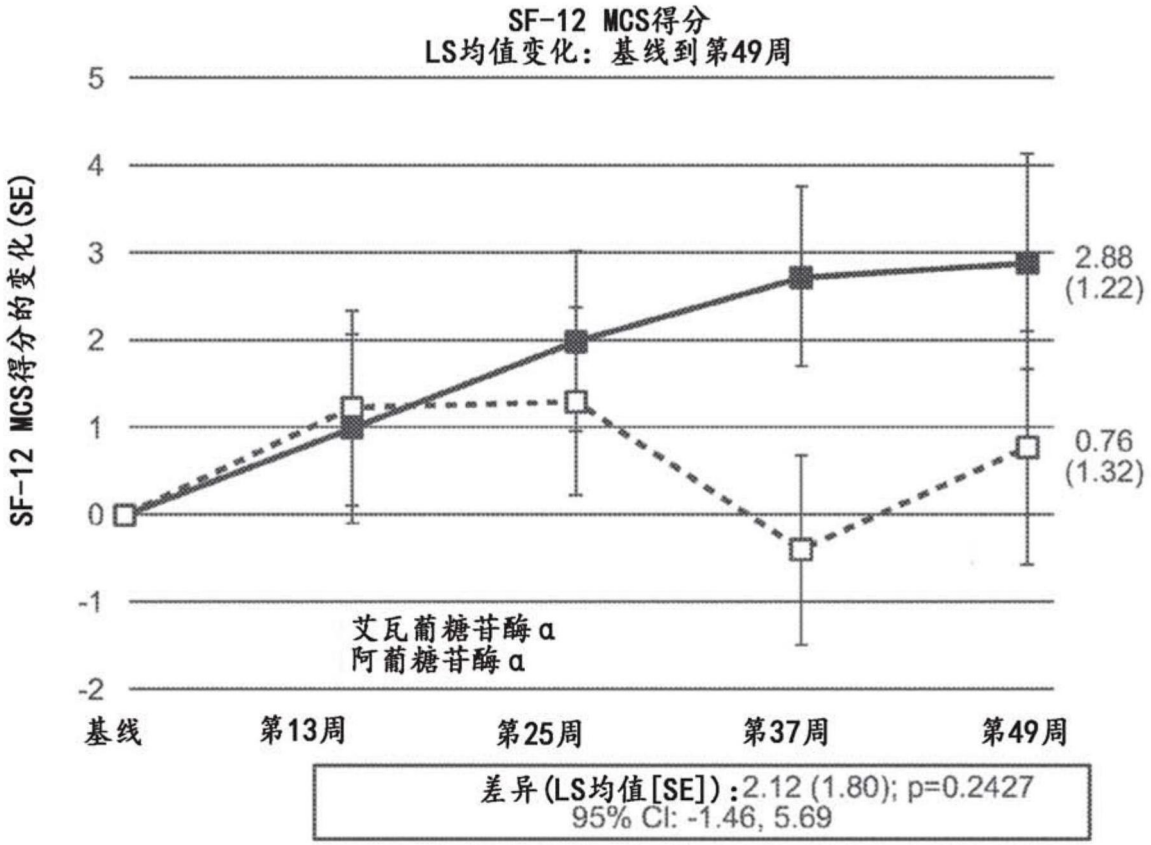

SF-12 MCS得分
LS均值变化：基线到第49周
SF-12 MCS得分的变化(SE)
5
4
3
2
1
0
-1
-2
2.88
(1.22)
0.76
(1.32)
艾瓦葡糖苷酶α
阿葡糖苷酶α
基线
第13周
第25周
第37周
第49周
差异(LS均值[SE])：2.12 (1.80); p=0.2427
95% CI: -1.46, 5.69

图16B

	艾瓦葡糖苷酶α N=51	阿葡糖苷酶α N=49
TEAE	44 (86.3)	45 (91.8)
可能与治疗相关的TEAE	23 (45.0)	24 (49.0)
严重TEAE	8 (15.7)	12 (24.5)
可能与治疗相关的严重TEAE	1 (2.0)	3(6.1)
重度TEAE	6 (11.8)	7 (14.3)
导致退出研究的TEAE	0	4(8.2)
导致死亡的TEAE	0	1 (2.0)
IAR（方案定义的)*	13 (25.5)	16 (32.7)

图17

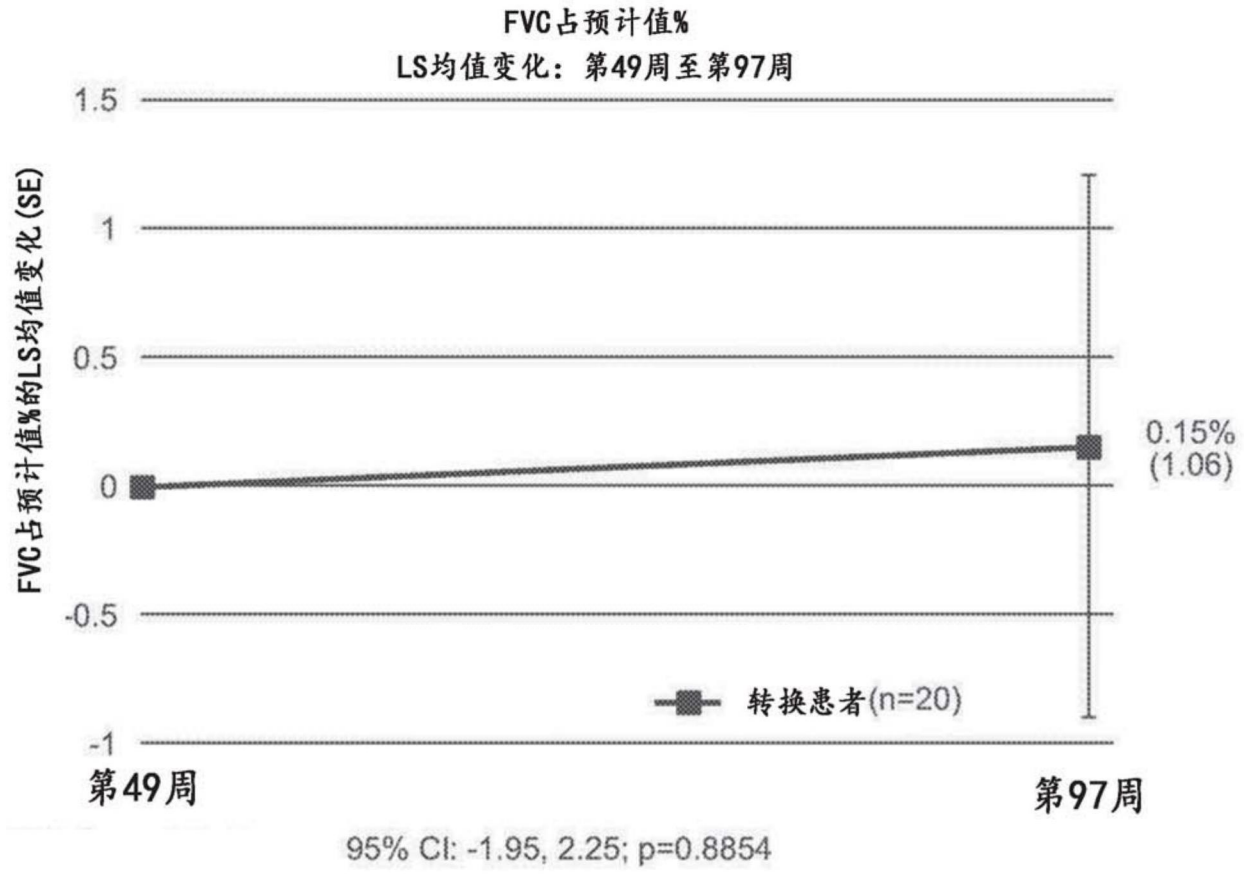

FVC占预计值%
LS均值变化：第49周至第97周
FVC占预计值%的LS均值变化(SE)
1.5
1
0.5
0
-0.5
-1
0.15%
(1.06)
转换患者(n=20)
第49周
第97周
95% CI: -1.95, 2.25; p=0.8854

图18A

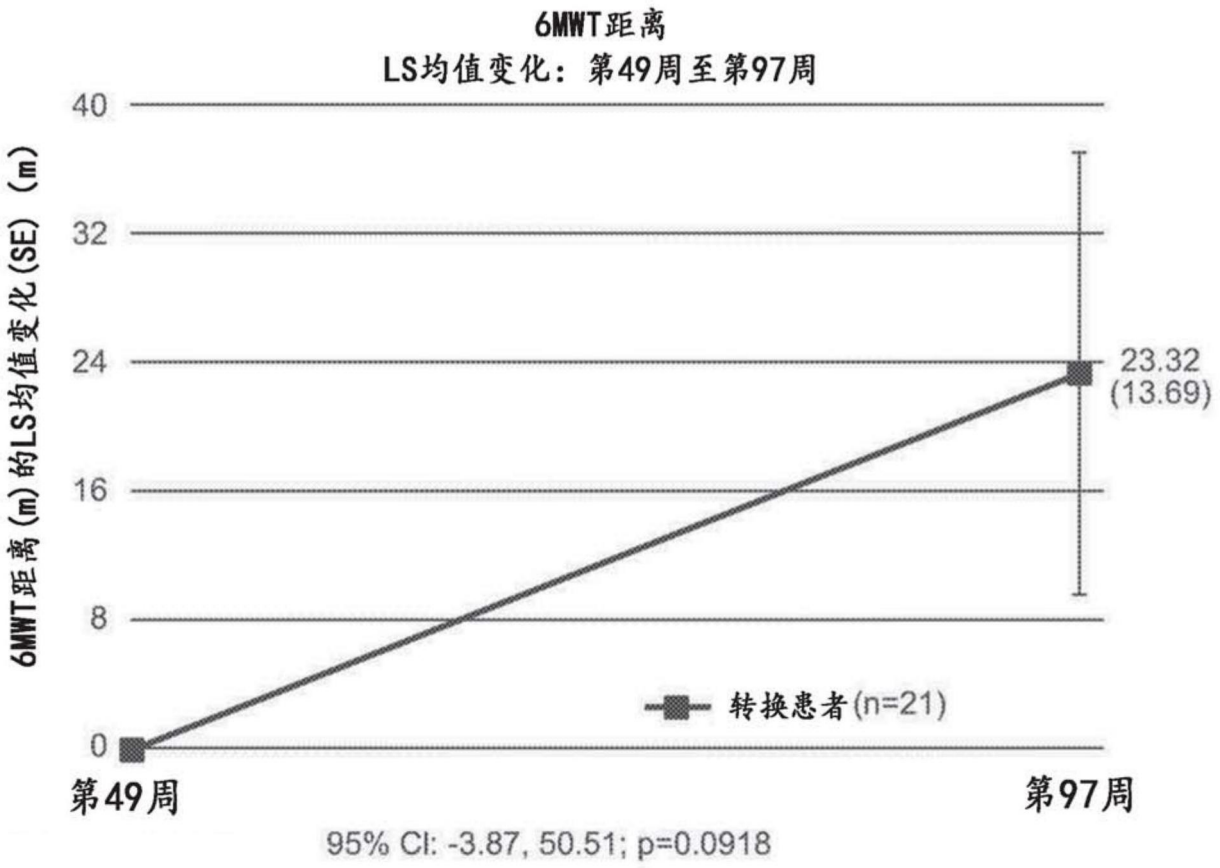

6MWT距离
LS均值变化：第49周至第97周
6MWT距离(m)的LS均值变化(SE)（m）
40
32
24
16
8
0
23.32
(13.69)
转换患者(n=21)
第49周
第97周
95% CI: -3.87, 50.51; p=0.0918

图18B

参数，n（%）	艾瓦葡糖苷酶α (N=51)	阿葡糖苷酶α (N=49)	总计 (N=100)
随机化但未经治疗的患者数量[a]	0	0	0
随机化且经治疗的患者数量[a]	51 (100)	49 (100)	100 (100)
永久中止PAP中的治疗	0	5 (10.2)	5(5.0)
PAP提前中止的原因			
不良事件	0	4(8.2)	4 (4.0)
其他	0	1 (2.0)	1 (1.0)
完成PAP中的治疗	51 (100)	44 (89.8)	95 (95.0)
未进入ETP中	0	0	0
进入ETP中	51 (100)	44 (89.8)	95 (95.0)
正在进行ETP中的治疗	48(94.1)	43 (87.8)	91 (91.0)
完成ETP中的治疗	0	0	0
永久中止ETP中的治疗	3(5.9)	1 (2.0)	4 (4.0)
ETP提前中止的原因			
不良事件	2(3.9)	1 (2.0)	3(3.0)
其他	1 (2.0)	0	1 (1.0)
功效群体			
mITT[b]	51 (100)	49 (100)	100 (100)
符合方案	46(90.2)	39 (79.6)	85 (85.0)
安全性群体[c]	51 (100)	49 (100)	100 (100)
在第97周时随机化且经治疗的患者数量	24(47.1)	22 (44.9)	46 (46.0)

百分比是使用被随机化的患者数量作为分母来计算的。

a. 对于被随机化多于一次的任何受试者，仅将与第一次随机化相关的数据用于任何分析群体中。

b. MITT群体包括接受至少1次输注（部分或全部）的随机化患者。

c. 安全性群体包括接受至少1次输注（部分或全部）的患者。

d. 符合方案群体包括没有预期干扰主要终点评估的严重方案偏离的mITT群体。

图19

参数	统计学	艾瓦葡糖苷酶α (N=51)	阿葡糖苷酶α (N=49)	总计 (N=100)
年龄(岁)	数量	51	49	100
	均值(SD)	46.0(14.5)	50.3(13.7)	48.1 (14.2)
	中值	47.7	48.9	48.5
	Min; Max	16; 78	20; 78	16; 78
年龄(岁)-分类	数量	5l	49	100
	<18	1 (2.0)	0	1 (1.0)
	≥18 且 <45	23 (45.1)	19(38.8)	42 (42.0)
	≥45	27 (52 9)	30(61.2)	57(57.0)
性别，n(%)	数量	51	49	100
	男性	27 (52.9)	25(51.0)	52 (52.0)
	女性	24 (47.1)	24 (49.0)	48 (48.0)
人种，n(%)	数量	51	49	100
	美洲印第安人或阿拉斯加土著人	0	0	0
	亚洲人	3(5.9)	0	3(3.0)
	黑种人或非裔美国人	1 (2.0)	2(4.1)	3(3.0)
	夏威夷土著或其他太平洋岛人	0	0	0
	白种人	47 (92.2)	47 (95.9)	94 (94.0)
	未报告	0	0	0
种族，n(%)	数量	51	49	100
	西班牙裔或拉丁裔	3(5.9)	12(24.5)	15(15.0)
	不是西班牙裔或拉丁裔	44 (86.3)	32 (65.3)	76 (76.0)
	未知	0	0	0
	未报告	4(7.8)	5(10.2)	9 (9.0)
区域，n(%)	数量	51	49	100
	欧洲	31(60.8)	21 (42.9)	52 (52.0)
	北美	14 (27.5)	20(40.8)	34 (34.0)
	拉丁美洲	2(3.9)	7(14.3)	9 (9.0)
	亚太平洋	4(7.8)	1(2.0)	5(5.0)
体重 (kg)	数量	51	49	100
	均值(SD)	77.8(22.1)	79.3(18.2)	78 5 (20.2)
	中值	75.9	78.6	76.4
	Min; Max	38; 129	46; 139	38; 139
高度 (cm)	数量	51	49	100
	均值(SD)	170.9(9.7)	172.0(8.9)	171.5 (9.3)
	中值	169.8	171.5	170.3

图20A

参数	统计学	艾瓦葡糖苷酶α (N=51)	阿葡糖苷酶α (N=49)	总计 (N=100)
	Min; Max	145;193	158; 191	145; 193
BMI (kg/m2)	数量	51	49	100
	均值(SD)	26.39 (6.79)	26.69(5.42)	26.54 (6.13)
	中值	25.40	27.40	26.45
	Min; Max	14.0; 42.7	16.9; 44.6	14.0; 44.6
酒精习惯，n(%)	数量	51	49	100
	从未	21 (41.2)	17(34.7)	38 (38.0)
	偶尔	18 (35.3)	20 (40.8)	38 (38.0)
	至少每月一次	4(7.8)	3(6.1)	7(7.0)
	至少每周一次	5(9.8)	5(10.2)	10 (10.0)
	至少每日一次	3(5.9)	4(8.2)	7(7.0)
随机化分层，n(%)	数量	51	49	100
	年龄<18	1 (2.0)	0	1 (1.0)
	年龄≥ 18，日本	1 (2.0)	0	1 (1.0)
	年龄≥ 18，男性且 FVC < 55%，日本除外	10 (19.6)	11(22.4)	21 (21.0)
	年龄≥ 18，女性性且 FVC < 55%，日本除外	5(9.8)	5(10.2)	10 (10.0)
	年龄≥ 18，男性且 FVC ≥ 55%，日本除外	15 (29.4)	14(28.6)	29(29.0)
	年龄≥ 18，女性性且 FVC ≥ 55%，日本除外	19 (37.3)	19 (38.8)	38 (38.0)

图20B

参数	统计学	艾瓦葡糖苷酶α (N=51)	阿葡糖苷酶α (N=49)	总计 (N=100)
心血管病史				
充血性心力衰竭 [n(%)]	数量	51	49	100
	是	1(2.0)	2(4.1)	3(3.0)
	否	50 (98.0)	47(95.9)	97(97.0)
NYHA心力衰竭分类 [n(%)]	数量	51	49	100
	I级	0	2(4.1)	2(2.0)
	II级	1(2.0)	0	1 (1.0)
	III级	0	0	0
	IV级	0	0	0
	否	50 (98.0)	47(95.9)	97(97.0)
心脏受累的证据 [n(%)]	数量	51	49	100
	是	0	4(8.2)	4(4.0)
	否	51 (100)	45 (91.8)	96 (96.0)

图21A

参数	统计学	艾瓦葡糖苷酶α (N=51)	阿葡糖苷酶α (N=49)	总计 (N=100)
指定心脏受累 [n(%)]	数量	0	3	3
	心率不齐	0	2(66.7)	2(66.7)
	心脏肥大	0	0	0
	其他	0	1 (33.3)	1 (33.3)
耳部/鼻部/喉咙病史				
舌头增大[n(%)]	数量	51	49	100
	是	2(3.9)	4(8.2)	6 (6.0)
	否	49(96.1)	45 (91.8)	94(94.0)
听力损失[n(%)]	数量	51	48	99
	是	6(11.8)	4(8.3)	10(10.1)
	否	45 (88.2)	44(91.7)	89 (89.9)
胃肠病史				
肝肿大[n(%)]	数量	51	49	100
	是	0	2(4.1)	2 (2.0)
	否	51 (100)	47 (95.9)	98 (98.0)
胃食管反流[n(%)]	数量	51	49	100
	是	6(11.8)	6(12.2)	12(12.0)
	否	45 (88.2)	43 (87.8)	88 (88.0)
呼吸病史				
气管造口术[n(%)]	数量	51	49	100
	是	1(2.0)	0	1 (1.0)
	否	50 (98.0)	49 (100)	99 (99.0)
肺炎[n(%)]	数量	51	49	100
	是	10(19.6)	9 (18.4)	19(19.0)
	否	41 (80.4)	40(81.6)	81 (81.0)
在过去一年中肺炎				
发作次数[n(%)]	数量	10	9	19
	<5	10(100)	9 (100)	19(100)
	5-10	0	0	0
	>10	0	0	0
睡眠紊乱 [n(%)]	数量	51	49	100
	是	12(23.5)	18 (36.7)	30(30.0)
	否	39 (76.5)	31 (63.3)	70(70.0)
如果睡眠紊乱，曾经				
是否进行睡眠研究？	数量	12	18	30
	是	9 (75.0)	10(55.6)	19(63.3)
	否	3(25.0)	8 (44.4)	11(36.7)
睡眠呼吸暂停[n(%)]	数量	51	49	100
	是	10(19.6)	13 (26.5)	23 (23.0)
	否	41 (80.4)	36 (73.5)	77 (77.0)
无创呼吸支持的使用[n(%)]				
	数量	51	49	100
	是	13(25.5)	11(22.4)	24(24.0)
	否	38 (74.5)	38 (77.6)	76(76.0)

图21B

参数	统计学	艾瓦葡糖苷酶α (N=51)	阿葡糖苷酶α (N=49)	总计 (N=100)
肌肉骨骼病史				
上肢的肌肉无力[n(%)]				
	数量	51	49	100
	是	31 (60.8)	24 (49.0)	55 (55.0)
	否	20 (39.2)	25(51.0)	45 (45.0)
下肢的肌肉无力[n(%)]				
	数量	51	49	100
	是	48(94.1)	42 (85.7)	90 (90.0)
	否	3 (5.9)	7(14.3)	10(10.0)
脊柱侧凸[n(%)]	数量	50	49	99
	是	13 (26.0)	9 (18.4)	22 (22.2)
	否	37 (74.0)	40(81.6)	77 (77.8)
脊柱侧凸的手术干预[n(%)]	数量	17	15	32
	是	0	0	0
	否	17(100)	15(100)	32 (100)
当前对于脊柱侧凸使用矫形装置[n(%)]	数量	17	13	30
	是	0	1(7-7)	1 (3.3)
	否	17(100)	12 (92.3)	29 (96.7)
关节挛缩[n(%)]	数量	51	49	100
	是	0	2(4.1)	2(2.0)
	否	51(100)	47 (95.9)	98 (98.0)
对于关节挛缩需要手术修复[n(%)]	数量	4	7	11
	是	0	0	0
	否	4 (100)	7(100)	11(100)
当前对于关节挛缩使用矫形装置[n(%)]	数量	4	8	12
	是	0	0	0
	否	4 (100)	8 (100)	12(100)
当前能行走[n(%)]	数量	50	49	99
	是	48 (96.0)	48 (98.0)	96 (97.0)
	否	2(4.0)	1 (2.0)	3(3.0)
	曾经能行走?	0	0	0
辅助步行装置和轮椅使用[n(%)]	数量	51	49	100
	没有	41 (80.4)	38 (77.6)	79 (79.0)
	手杖	7(13.7)	9 (18.4)	16(16.0)
	助行器	2(3.9)	3(6.1)	5(5.0)
	轮椅	0	1 (2.0)	1 (10)
	其他	4(7.8)	4(8.2)	8 (8.0)
庞贝病史				
庞贝病诊断时的年龄(岁)	数量	51	49	100

图21C

参数	统计学	艾瓦葡糖苷酶α (N=51)	阿葡糖苷酶α (N=49)	总计 (N=100)
	均值(SD)	44.73 (14.74)	48.16 (14.64)	46.41 (14.72)
	中值	47.05	47.34	47.14
	Min; Max	10.8; 77.7	17.1; 76.7	10.8; 77.7
庞贝病的第一症状时的年龄(岁)				
	数量	50	49	99
	均值(SD)	32.94 (16.58)	37.73 (15.74)	35.31 (16.27)
	中值	32.35	39.42	38.89
	Min; Max	3.8;66.3	6.1; 73.2	3.8; 73.2
从庞贝病诊断到研究药物的第一次输注的时间(月)				
	数量	51	49	100
	均值(SD)	15.60 (32.06)	26.52 (59.86)	20.95 (47.82)
	中值	6.08	7.85	6.92
	Min; Max	0.5; 155.2	0.3; 328.4	0.3; 328.4
从庞贝病的第一症状到研究药物的第一次输注的时间(月)				
	数量	50	49	99
	均值(SD)	160.36 (131.71)	151.78 (120.90)	156.11 (125.91)
	中值	137.91	124.91	128.92
	Min; Max	10.5; 698.9	5.0; 458.4	5.0;698.9
庞贝病的家族史[n(%)]				
	数量	51	49	100
	是	13 (25.5)	15 (30.6)	28 (28.0)
	否	38 (74.5)	34(69.4)	72(72.0)
与受试者的关系[n(%)]	数量	13	15	28
	兄弟姊妹	12 (92.3)	15 (100)	27(96.4)
	母亲	0	0	0
	父亲	0	0	0
	堂/表亲	1(7.7)	0	1(3.6)
	孩子	0	0	0

图21D

参数	统计学	艾瓦葡糖苷酶α (N=51)	阿葡糖苷酶α (N=49)	总计 (N=100)
直立占预计FVC(%)	数量	51	49	100
	均值(SD)	62.5 (14.4)	61.6(12.4)	62.1 (13.4)
	中值	65.5	60.8	63.2
	Min; Max	32; 85	39; 85	32; 85
来自6MWT的步行距离(m)	数量	51	49	100
	均值(SD)	399.3 (110.9)	378.1 (116.2)	388.9 (113.5)
	中值	415.7	387.0	403.5
	Min; Max	118; 630	138; 592	118; 630
6MWT (占预计值%)	数量	51	49	100

图22A

参数	统计学	艾瓦葡糖苷酶α (N=51)	阿葡糖苷酶α (N=49)	总计 (N=100)
	均值(SD)	57.3 (15.0)	55.3 (16.6)	56.3 (15.8)
	中值	61.0	56.6	59.1
	Min; Max	19;86	23; 102	19; 102
直立占预计MIP %(%)[a]	数量	50	49	99
	均值(SD)	59.9(47.1)	60.6(41.0)	60.3 (44.0)
	中值	47.6	51.1	48.1
	Min; Max	9; 263	18;234	9; 263
直立占预计MEP %(%)[a]	数量	50	49	99
	均值(SD)	65.77(38.97)	74.83 (35.22)	70.25 (37.25)
	中值	54.21	68.00	59.56
	Min; Max	28.7; 232.5	19.7; 201.1	19.7; 232.5
HHD (下肢) 复合得分	数量	50	46	96
	均值(SD)	1330.45 (625.44)	1466.16 (604.91)	1395.48 (616.23)
	中值	1193.50	1427.50	1290.00
	Min; Max	323.0; 3522.0	329.0; 3218.0	323.0; 3522.0
占预计HHD % (下肢)复合得分	数量	50	46	96
	均值(SD)	40.05 (21.76)	45.02 (23.27)	42.43 (22.52)
	中值	30.51	40.60	38.61
	Min; Max	7.1; 112.7	9.6; 119.4	7.1; 119.4
HHD (上肢)复合得分	数量	46	47	93
	均值(SD)	1535.95 (673.60)	1608.56(633.95)	1572.65 (651.32)
	中值	1380.00	1501.00	1439.00
	Min; Max	350.5; 3869.0	347.0; 3102.0	347.0; 3869.0
占预计HHD % (上肢)复合得分	数量	46	47	93
	均值(SD)	131.57(59.26)	142.08 (65.59)	136.88 (62.42)
	中值	104.92	131.10	123.00
	Min; Max	42.1 ; 269.8	34.7; 265.6	34.7; 269.8
QMFT	数量	51	46	97
	均值(SD)	41.29(10.15)	42.30(10.58)	41.77(10.32)
	中值	41.00	43.50	41.00
	Min; Max	17.0; 63.0	19.0; 63.0	17.0; 63.0
SF-12 (PCS)	数量	50	48	98
	均值(SD)	35.95 (7.82)	36.76(9.40)	36.35 (8.60)
	中值	35.01	36.04	35.40
	Min; Max	17.8; 55.9	16.3; 57.3	16.3; 57.3
SF-12 (MCS)	均值(SD)	50	48	98
	中值	48.31(10.11)	50.58 (8 69)	49.42 (9.46)
	Min; Max	47.53	52.24	50.21

图22B

参数	统计学	艾瓦葡糖苷酶α (N=51)	阿葡糖苷酶α (N=49)	总计 (N=100)
	Min; Max	24.2; 70.8	30.4; 65.0	24.2; 70.8
GMFCS [n(%)]	数量	51	49	100
	I级	10(19.6)	14 (28.6)	24 (24.0)
	II级	36 (70.6)	27(55.1)	63 (63.0)
	III级	5(9.8)	8(16.3)	13 (13.0)
	IV级	0	0	0
	V级	0	0	0
6MWT时的步行装置[n(%)]	数量	51	49	100
	直的手杖	4(7.8)	3 (6 .1)	7(7.0)
	宽基手杖	1(2.0)	1(2.0)	2(2.0)
	一个拐杖	0	2(4.1)	2(2.0)
	两个拐杖	0	0	0
	标准助行器	0	0	0
	滚动助行器	0	3 (6.1)	3(3.0)
	矫正术	0	0	0
	其他	2(3.9)	1(2.0)	3(3.0)
	没有	44 (86.3)	39 (79.6)	83 (83.0)

注释：基线值定义为第一次治疗之前的最后未丢失值。

a. 因为参考值将仅用于年龄7岁或以上的患者，所以对于年龄< 7岁的患者将不推导占预计MIP和MEP %。

图22C

参数	统计学	艾瓦葡糖苷酶α (N=51)	阿葡糖苷酶α (N=49)
研究药物暴露的持续时间(月)	数量	51	49
	均值(SD)	11.56 (0.14)	10.69 (2.69)
	中值	11.53	11.50
	Min;Max	11.4;12.4	0.5;11.8
研究药物暴露的持续时间，n (%)	数量	51	49
	<=3 个月	0	3 (6.1)
	<3-<=6 个月	0	1 (2.0)
	<6-<=9 个月	0	1 (2.0)
	<9-<=12 个月	50 (98.0)	44 (89.8)
	>12 个月	1 (2.0)	0
每名患者的总输注次数	数量	51	49
	均值(SD)	24.8 (0.5)	22.8 (5.8)
	中值	25.0	25.0
	Min; Max	23;25	1;25

图23A

参数	统计学	艾瓦葡糖苷酶α (N=51)	阿葡糖苷酶α (N=49)
患者年	数量	51	49
	均值(SD)	0.96 (0.01)	0.91 (0.19)
	中值	0.96	0.96
	Min;Max	1.0;1.0	0.0;1.0

暴露的持续时间：对于进入ETP中的那些：ETP中的第1次输注日期 - PAP中的第1次输注日期；
对于未进入ETP中的那些：PAP中的最后输注日期+ 14 - PAP中的第1次输注日期。

艾瓦葡糖苷酶α组包括在mITT群体中并且在PAP期间接受至少一次艾瓦葡糖苷酶α输注的患者。

阿葡糖苷酶α组包括在mITT群体中并且在PAP期间仅接受阿葡糖苷酶α的患者。

患者年是从第一次输注日期到最后随访访视日期计算的。

图23B

	统计学[a]	艾瓦葡糖苷酶α (N=51)	阿葡糖苷酶α (N=49)	差异
第13周	估计值	3.05	0.65	2.40
	SE	0.78	0.81	1.13
	95% CI	1.50,4.59	-0.95,2.26	0.16,4.63
	非劣效性的p值[b]			0.0026
	优效性的p值			0.0363
第25周	估计值	3.21	0.57	2.64
	SE	0.80	0.84	1.17
	95% CI	1.62,4.80	-1.10,2.24	0.32,4.96
	非劣效性的p值[b]			0.0018
	优效性的p值			0.0259
第37周	估计值	2.21	0.55	1.66
	SE	1.00	1.05	1.45
	95% CI	0.23,4.19	-1.53,2.64	-1.22,4.54
	非劣效性的p值[b]			0.0603
	优效性的p值			0.2556
第49周	估计值	2.89	0.46	2.43
	SE	0.88	0.93	1.29
	95% CI	1.13,4.65	-1.39,2.31	-0.13,4.99
	非劣效性的p值[b]			0.0074
	优效性的p值			0.0626

a.基于MMRM模型，模型包括基线FVC（占预计值%，作为连续），作为固定效应的性别、年龄(以岁计，基线时)、治疗组、访视、治疗组与访视之间的交互作用项。

b.非劣效性界值是-1.1%

图24

统计学	第97周与第49周之间的差异
具有第49周和第97周时的值的受试者数量	20
估计值	0.15
SE	1.06
95% CI	-1.95,2.25
p值	0.8854

分析将基于来自第49周和ETP中的随后访视的占预计FVC %数据，
并且MMRM包括作为固定效应的访视和作为随机效应的受试者。

图25

分析访视	统计学	艾瓦葡糖苷酶α (N=51)	阿葡糖苷酶α (N=49)	差异
第13周				
相对于基线的6MWT总距离变化	估计值	18.02	15.11	2.91
	SE	8.79	9.16	12.75
	95% CI	0.57,35.47	-3.09,33.30	-22.41,28.24
	优效性的p值			0.8198
相对于基线的6MWT占预计值%变化	估计值	2.84	1.96	0.88
	SE	1.35	1.41	1.96
	95% CI	0.16,5.52	-0.84,4.76	-3.02,4.77
	优效性的p值			0.6559
第25周				
相对于基线的6MWT总距离变化	估计值	27.26	9.58	17.67
	SE	9.98	10.41	14.48
	95% CI	7.43,47.09	-11.10,30.27	-11.08,46.42
	优效性的p值			0.2253
相对于基线的6MWT占预计值%变化	估计值	4.23	1.13	3.09
	SE	1.54	1.61	2.23
	95% CI	1.17,7.28	-2.06,4.32	-1.34,7.53
	优效性的p值			0.1697
第37周				
相对于基线的6MWT总距离变化	估计值	28.43	15.49	12.94
	SE	9.06	9.48	13.17
	95% CI	10.44,46.42	-3.34,34.31	-13.20,39.09
	优效性的p值			0.3282

图26A

分析访视	统计学	艾瓦葡糖苷酶α (N=51)	阿葡糖苷酶α (N=49)	差异
相对于基线的6MWT占预计值%变化	估计值	4.44	2.14	2.30
	SE	1.40	1.47	2.04
	95% CI	1.66,7.23	-0.77,5.05	-1.74,6.35
	优效性的p值			0.2612
第49周相对于基线的6MWT总距离变化	估计值	32.21	2.19	30.01
	SE	9.93	10.40	14.43
	95% CI	12.47,51.94	-18.48,22.86	1.33,58.69
	优效性的p值			0.0405
相对于基线的6MWT占预计值%变化	估计值	5.02	0.31	4.71
	SE	1.54	1.62	2.24
	95% CI	1.95,8.09	-2.90,3.52	0.25,9.17
	优效性的p值			0.0386

6MWT：6分钟步行测试，MMRM：重复测量的混合模型。
6MWT距离的MMRM模型针对基线时6MWT距离、基线占预计FVC %和基线6MWT（以米计的步行距离）、作为固定效应的年龄（以岁计，基线时）、性别、治疗组、访视和治疗与访视交互作用进行调整。
6MWT占预计值%的MMRM模型针对基线时6MWT占预计值%、基线占预计FVC %和基线6MWT（占预计值%）、作为固定效应的年龄（以岁计，基线时）、性别、治疗组、访视和治疗与访视交互作用进行调整。

图26B

统计学	第97周与第49周之间的差异
具有第49周和第97周时的值的受试者数量	21
估计值	23.32
SE	13.69
95% CI	-3.87,50.51
p值	0.0918

分析将基于来自第49周和ETP中的随后访视的6MWT数据，并且MMRM包括作为固定效应的访视和作为随机效应的受试者。

图27

分析访视	统计学	艾瓦葡糖苷酶α (N=51)	阿葡糖苷酶α (N=49)	差异
第13周				
直立MIP占预计值%相对于基线的变化	估计值	-1.18	-0.39	-0.78
	SE	3.70	3.84	5.35
	95% CI	-8.55,6.19	-8.03,7.25	-11.43,9.86
	p值			0.8837
直立MIP占预计值%相对于基线的变化	估计值	1.19	5.28	-4 09
	SE	3.65	3.78	5.29
	95% CI	-6.07,8.44	-2.23,12.79	-14.60,6.41
	p值			0.4412
第25周				
直立MIP占预计值%相对于基线的变化	估计值	2.29	-3.15	5.44
	SE	3.35	3.52	4.88
	95% CI	-4.37,8.95	-10.16,3.85	-4.26,15.14
	p值			0.2676
直立MEP占预计值%相对于基线的变化	估计值	4.03	2.90	1.14
	SE	3.12	3.28	4.56
	95% CI	-2.18,10.24	-3.64,9.43	-7.94,10.22
	p值			0.8034
第37周				
直立MIP占预计值%相对于基线的变化	估计值	-0.85	3.31	2.45
	SE	3.73	3.92	5.43
	95% CI	-8.28,6.57	-11.12,4.50	-8.35,13.25
	p值			0.6527
直立MEP占预计值%相对于基线的变化	估计值	4.19	4.02	0.17
	SE	3.79	3.97	5.52
	95% CI	-3.34,11.72	-3.88,11.92	-10.80,11.14
	p值			0.9758
第49周				
直立MIP占预计值%相对于基线的变化	估计值	-0.29	-2.87	2.58
	SE	3.84	4.04	5.59
	95% CI	-7.94,7.36	-10.92,5.17	-8.54,13.71
	p值			0.6451
直立MEP占预计值%相对于基线的变化	估计值	2.39	5.00	-2.61
	SE	4.00	4.20	5.83
	95% CI	-5.59,10.36	-3.36,13.36	-14.22,9.00
	p值			0.6557

MMRM：重复测量的混合模型
MIP占预计值%的MMRM模型针对基线时MIP占预计值%、作为固定效应的年龄（以岁计，基线时）、性别、治疗组、访视和治疗与访视交互作用进行调整。
MEP占预计值%的MMRM模型针对基线时MEP占预计值%、作为固定效应的年龄（以岁计，基线时）、性别、治疗组、访视和治疗与访视交互作用进行调整。

图28

分析访视	统计学	艾瓦葡糖苷酶α (N=51)	阿葡糖苷酶α (N=49)	差异
第13周				
复合得分 相对于基线的变化	估计值	146.80	87.29	59.51
	SE	38.26	40.18	55.80
	95% CI	70.75,222.86	7.41,167.17	-51.40,170.42
	p值			0.2891
总结性得分，占预计值% 相对于基线的变化	估计值	3.88	2.39	1.49
	SE	1.16	1.20	1.68
	95% CI	1.58,6.18	0.01,4.77	-1.84,4.82
	p值			0.3767
第25周				
复合得分 相对于基线的变化	估计值	214.54	99.16	115.38
	SE	41.42	43.64	60.43
	95% CI	132.22,296.87	12.44,185.89	-4.71,235.48
	p值			0.0595
总结性得分，占预计值% 相对于基线的变化	估计值	5.21	3.13	2.08
	SE	1.26	1.32	1.83
	95% CI	2.70,7.72	0.50,5.75	-1.56,5.73
	p值			0.2590
第37周				
复合得分 相对于基线的变化	估计值	229.41	158.83	70.57
	SE	40.53	42.49	59.01
	95% CI	148.84,309.98	74.37,243.29	-46.71,187.86
	p值			0.2350
总结性得分，占预计值% 相对于基线的变化	估计值	5.61	4.80	0.81
	SE	1.23	1.29	1.79
	95% CI	3.16,8.07	2.24,7.37	-2.76,4.37
	p值			0.6536
第49周				
复合得分 相对于基线的变化	估计值	260.69	153.72	106.97
	SE	46.07	48.54	67.17
	95% CI	169.11,352.27	57.22,250.22	-26.56,240.50
	p值			0.1150
总结性得分，占预计值% 相对于基线的变化	估计值	6.97	4.78	2.18
	SE	1.34	1.41	1.96
	95% CI	4.30,9.63	1.98,7.59	-1.71,6.08
	p值			0.2681

MMRM：重复测量的混合模型；HHD：手持式测力法；
肌肉强度以牛顿计来采集。
HHD下肢肌肉强度复合得分的MMRM模型针对基线时总结性HHD下肢得分、基线占预计FVC %、作为固定效应的年龄（以岁计，基线时）、性别、治疗组、访视和治疗与访视交互作用进行调整。
HHD总结性得分占预计值%的MMRM模型针对基线时总结性得分占预计值%、基线占预计FVC %、作为固定效应的年龄（以岁计，基线时）、性别、治疗组、访视、基线占预计HHD得分%与访视交互作用和治疗与访视交互进行调整。

图29

分析访视	统计学	艾瓦葡糖苷酶α (N=51)	阿葡糖苷酶α (N=49)	差异
第13周				
相对于基线的QMFT总得分变化	估计值	2.00	1.09	0.90
	SE	0.55	0.59	0.81
	95% CI	0.91,3.09	-0.08,2.27	-0.70,2.51
	p值			0.2673
第25周				
相对于基线的QMFT总得分变化	估计值	3.27	1.95	1.32
	SE	0.55	0.59	0.81
	95% CI	2.18,4.35	0.77,3.12	-0.29,2.92
	p值			0.1062
第37周				
相对于基线的QMFT总得分变化	估计值	3.79	1.66	2.13
	SE	0.60	0.65	0.89
	95% CI	2.60,4.99	0.38,2.95	0.37,3.89
	p值			0.0183
第49周				
相对于基线的QMFT总得分变化	估计值	3.98	1.89	2.08
	SE	0.63	0.69	0.94
	95% CI	2.72,5.23	0.52,3.26	0.22,3.95
	p值			0.0288

QMFT：快速运动功能测试，MMRM：重复测量的混合模型
MMRM模型针对基线时总QMFT得分、基线占预计FVC %、作为固定效应的年龄（以岁计，基线时）、性别、治疗组、访视和治疗与访视交互作用进行调整。

图30

分析访视	统计学	艾瓦葡糖苷酶α (N=50)	阿葡糖苷酶α (N=49)	差异
第25周				
相对于基线的SF-12 PCS得分变化	估计值	1.03	2.25	-1.21
	SE	0.76	0.78	1.09
	95% CI	-0.48,2.54	0.69,3.80	-3.39,0.96
	p值			0.2700
相对于基线的SF-12 MCS得分变化	估计值	0.99	1.22	-0.22
	SE	1.08	1.11	1.56
	95% CI	-1.15,3.14	-0.99,3.42	-3.32,2.87
	p值			0.8864

图31A

分析访视	统计学	艾瓦葡糖苷酶α (N=50)	阿葡糖苷酶α (N=49)	差异
第25周				
相对于基线的SF-12 PCS得分变化	估计值	2.93	2.03	0.90
	SE	0.81	0.85	1.18
	95% CI	1.32,4.54	0.34,3.72	-1.44,3.24
	p值			0.4479
相对于基线的SF-12 MCS得分变化	估计值	1.98	1.29	0.69
	SE	1.02	1.07	1.48
	95% CI	-0.04,4.00	-0.83,3.41	-2.25,3.63
	p值			0.6428
第37周				
相对于基线的SF-12 PCS得分变化	估计值	2.36	284	-0.48
	SE	0.80	085	1.17
	95% CI	0.77,3.95	1.15,4.52	-2.80,1.84
	p值			0.6816
相对于基线的SF-12 MCS得分变化	估计值	2.72	-0.41	3.13
	SE	1.02	1.08	1.49
	95% CI	0.69,4.74	-2.56,1.73	0.17,6.09
	p值			0.0388
第49周				
相对于基线的SF-12 PCS得分变化	估计值	2.37	1.60	0.77
	SE	0.99	1.07	1.46
	95% CI	0.40,4.34	-0.52,3.72	-2.13,3.67
	p值			0.5996
相对于基线的SF-12 MCS得分变化	估计值	2.88	0.76	2.12
	SE	1.22	1.32	1.80
	95% CI	0.47,5.30	-1.86,3.39	-1.46,5.69
	p值			0.2427

SF-12：健康调查12项简表，PCS：躯体健康总评，MCS：精神健康总评，
MMRM：重复测量的混合模型
MMRM模型针对基线得分（PCS或MCS）、基线占预计FVC %、作为固定效应的年龄（以岁计，基线时）、性别、治疗组、访视和治疗与访视交互作用进行调整。

图31B

参数，n（%）	艾瓦葡糖苷酶α (N=51)	阿葡糖苷酶α (N=49)
TEAE	45(88.2)	45 (91.8)
可能与研究治疗相关的TEAE	24 (47.1)	24 (49.0)

图32A

参数，n（%）	艾瓦葡糖苷酶α (N=51)	阿葡糖苷酶α (N=49)
严重TEAE	8(15.7)	12 (24.5)
可能与研究治疗相关的严重TEAE	1 (20)	3 (6.1)
重度TEAE	6(11.8)	7(14.3)
导致永久治疗中止的TEAE	0	4(8.2)
导致死亡的TEAE	0	1 (2.0)
方案定义的IAR	14 (27.5)	16(32.7)
算法定义的IAR	15(29.4)	20 (40.8)

TEAE：治疗中出现的不良事件，IAR：输注相关反应

n（%）= 在每种类别中具有至少一次TEAE的患者/受试者的数量和百分比。

包括在PAP中研究药物的第1次输注时或之后发展、恶化或变得严重的不良事件并且（1）对于未进入ETP的患者，多至在PAP中的最后一次输注后的28天或（2）对于进入ETP中的患者，多至在PAP中的最后一次输注后的28天或临ETP中第1次输注前的日期和时间（以较早发生者为准）。

方案定义的IAR：IAR定义为在输注或输注后的观察期期间发生、与IMP相关或可能与IMP相关的AESI。由研究人员判断，评估为相关的在输注后观察期完成后发生的AE也被视为IAR。

算法定义的IAR：从输注开始加24小时窗口发生的任何IMP相关TEAE或满足以下标准的任何TEAE：如果AE开始日期未丢失，但时间成分丢失，则比较AE开始日期与输注开始日期(仅日期成分)和输注结束日期(仅日期成分)。如果AE开始日期在输注开始日期与输注结束日期加1天之间，则在AE与研究药物相关(丢失相关性假定为相关的)时，将这种AE视为算法定义的IAR。

IAR报告的方案规则：在患者在输注或后观察期期间经历IAR、变应性或过敏反应的情况下，将包括反应的个体体征和/或症状中的每一种获取为个体AE项。

图32B

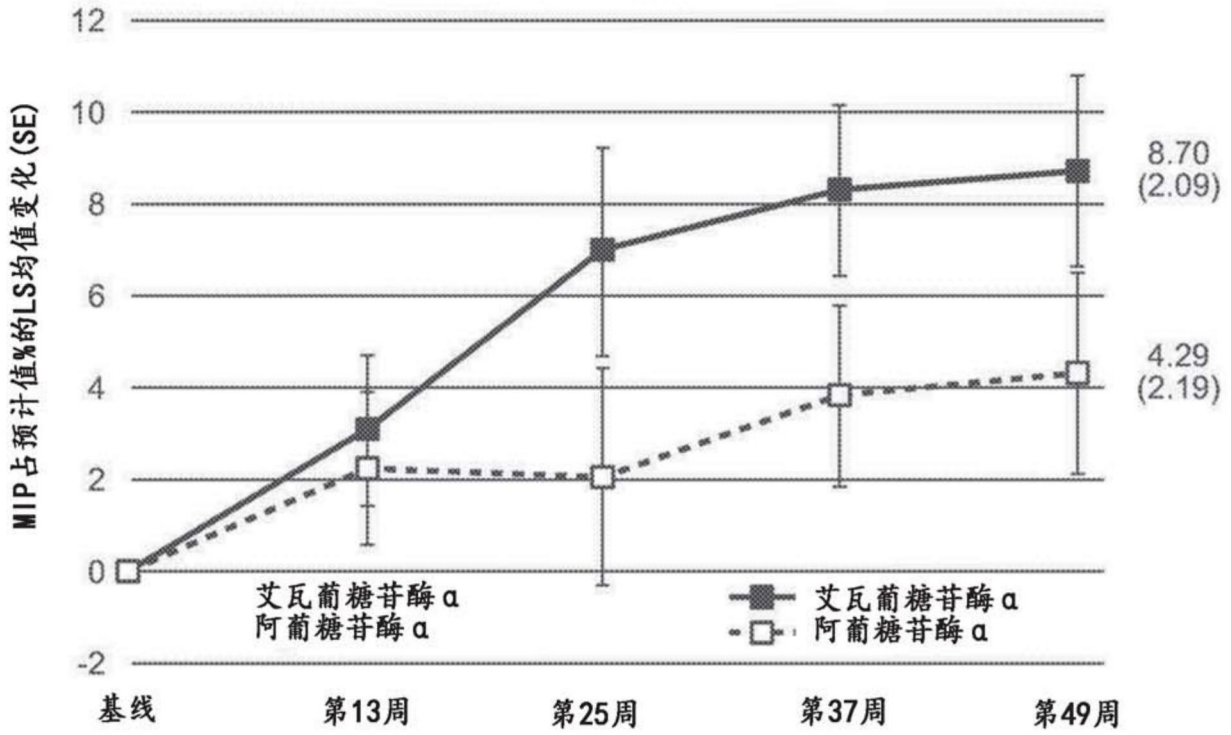

12
10
8
6
4
2
0
-2
MIP占预计值%的LS均值变化(SE)
8.70
(2.09)
4.29
(2.19)
艾瓦葡糖苷酶α
阿葡糖苷酶α
艾瓦葡糖苷酶α
阿葡糖苷酶α
基线
第13周
第25周
第37周
第49周

图33A

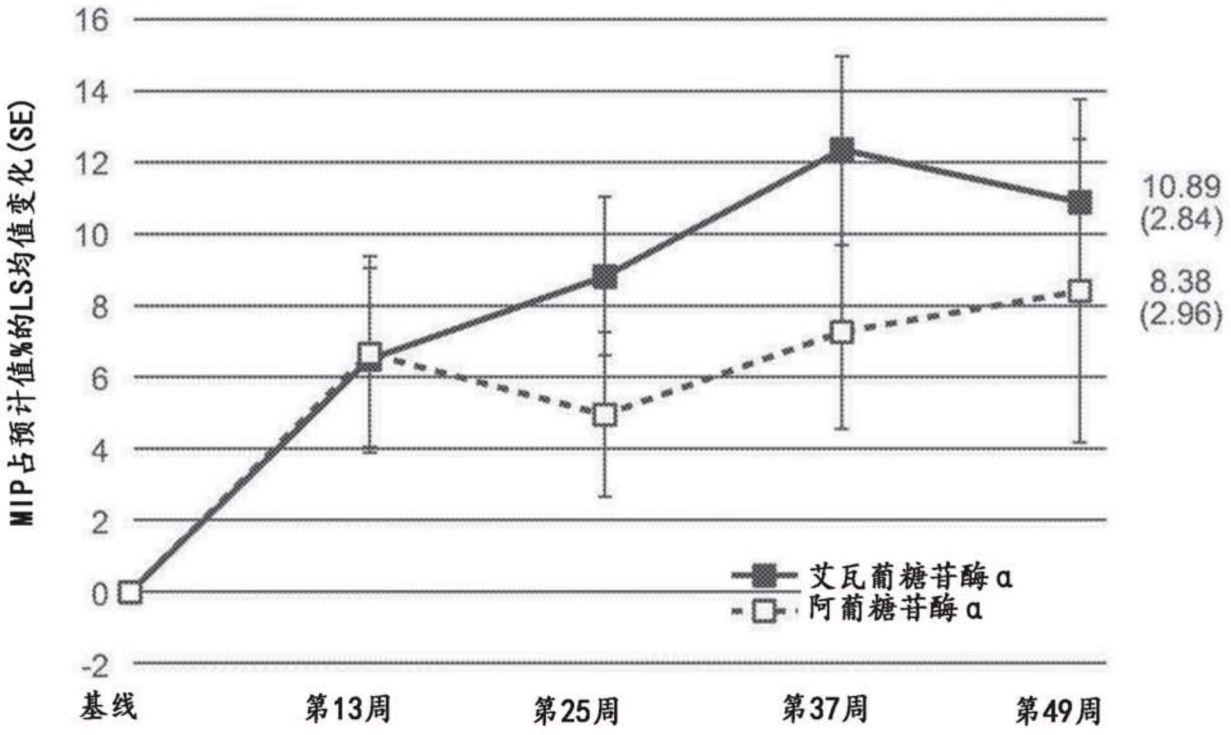

16
14
12
10
8
6
4
2
0
-2
MIP占预计值%的LS均值变化(SE)
10.89
(2.84)
8.38
(2.96)
艾瓦葡糖苷酶α
阿葡糖苷酶α
基线
第13周
第25周
第37周
第49周

图33B

参数	艾瓦葡糖苷酶α N=51	阿葡糖苷酶α N=49	总计 N=100
尿 Hex4 (mmol/mol) 均值(SD) 中值 (Min, Max)	n=51 12.71 (10.10) 8.55 (3.0, 48.0)	n=49 8.74 (5.04) 7.30 (2.0, 25.3)	 - -
ALT (IU/L) 均值(SD) 中值 (Min, Max)	n=50 81.30(56.51) 66.50 (24.0, 319.0)	n=49 60.76 (30.28) 58.0 (12.0, 186.0)	 - -
AST (IU/L) 均值(SD) 中值 (Min, Max)	n=50 79.64 (55.58) 59.0 (27.0, 285.0)	n=49 57.73 (25.49) 54.0(16.0,141.0)	 - -
肌酸激酶 (IU/L) 均值(SD) 中值 (Min, Max)	n=50 739.9 (577.62) 583.0(158.0, 3128.0)	n=48 566.35 (431.46) 471.0 (66.0, 2545.0)	 - -
肌酸激酶 MB (μg/L) 均值(SD) 中值 (Min, Max)	n=49 15.64(10.49) 12.9 (2.4, 42.7)	n=48 16.69 (12.98) 13.65 (1.1, 55.1)	 - -

图34

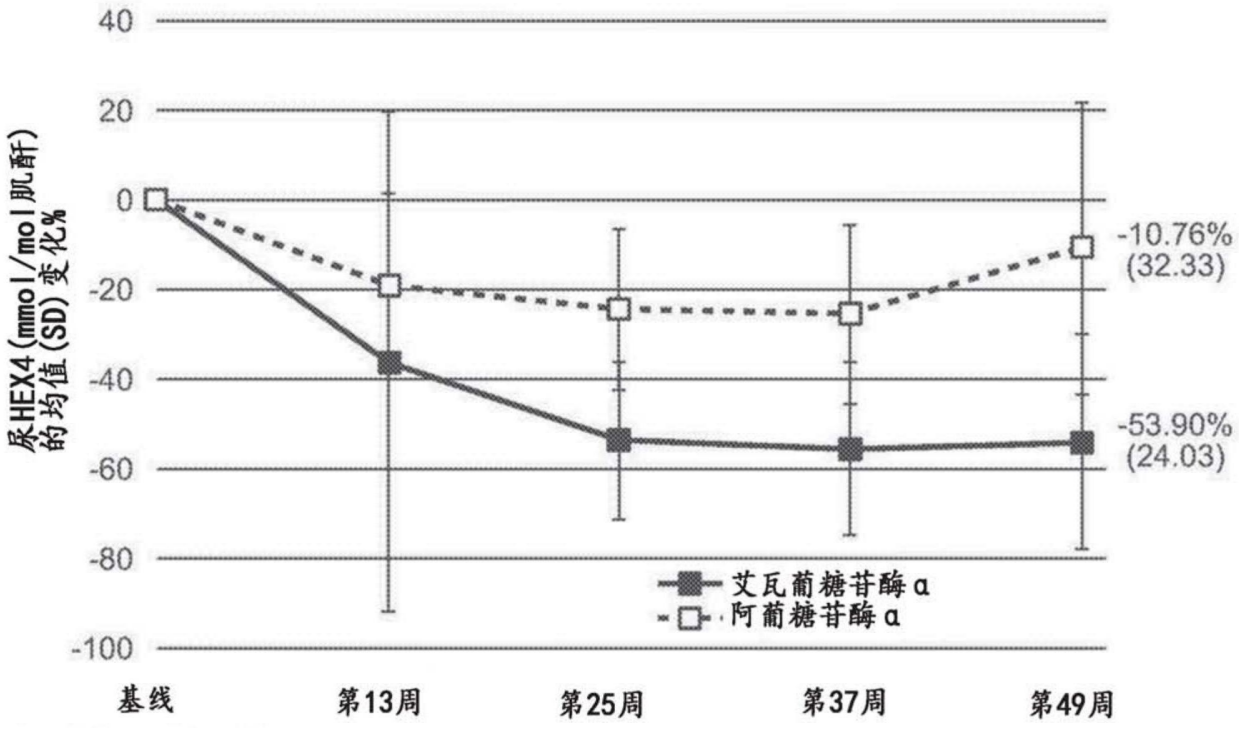


图35A

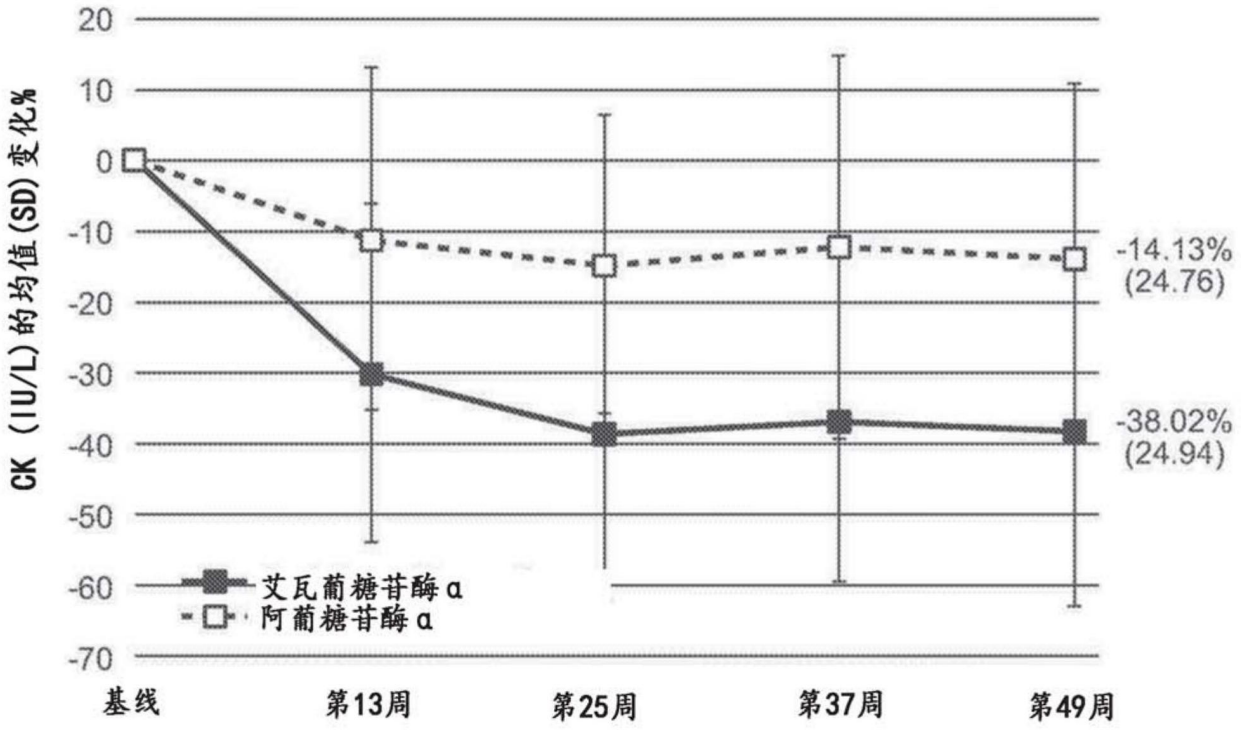

20
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
-70
CK（IU/L）的均值(SD)变化%
-14.13%
(24.76)
-38.02%
(24.94)
艾瓦葡糖苷酶α
阿葡糖苷酶α
基线
第13周
第25周
第37周
第49周

图35B

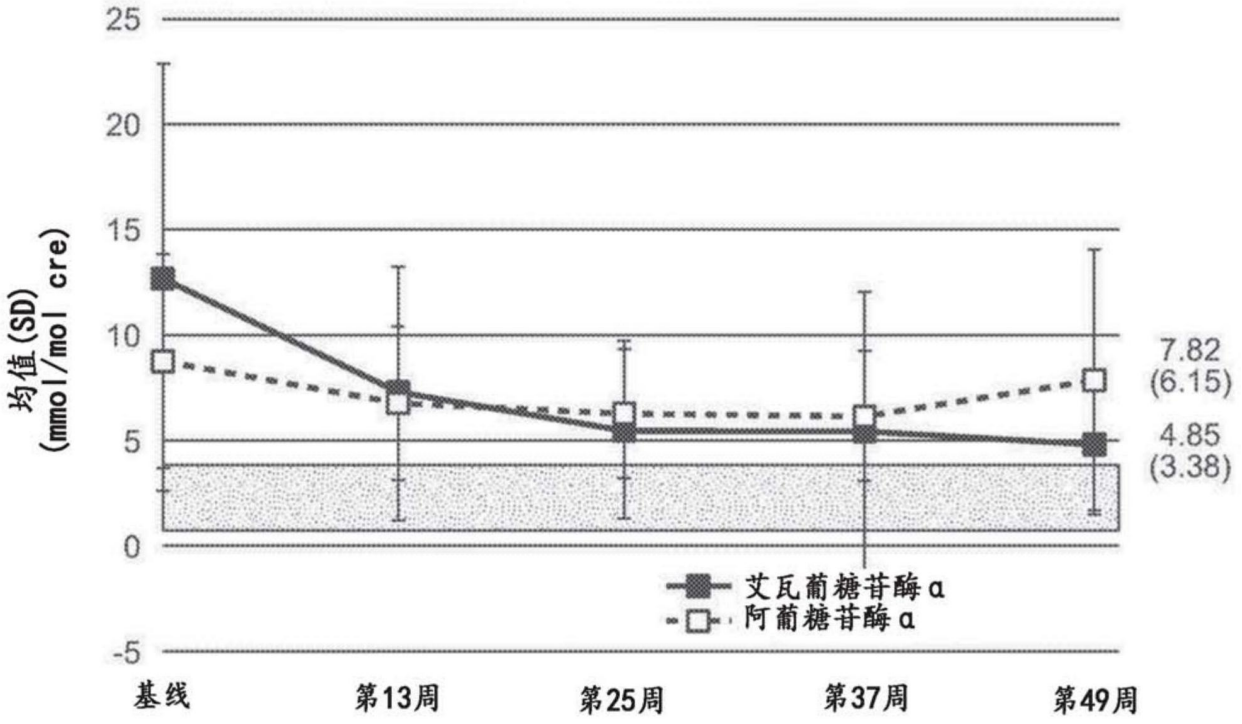

25
20
15
10
5
0
-5
均值(SD)
(mmol/mol cre)
7.82
(6.15)
4.85
(3.38)
艾瓦葡糖苷酶α
阿葡糖苷酶α
基线
第13周
第25周
第37周
第49周

图35C

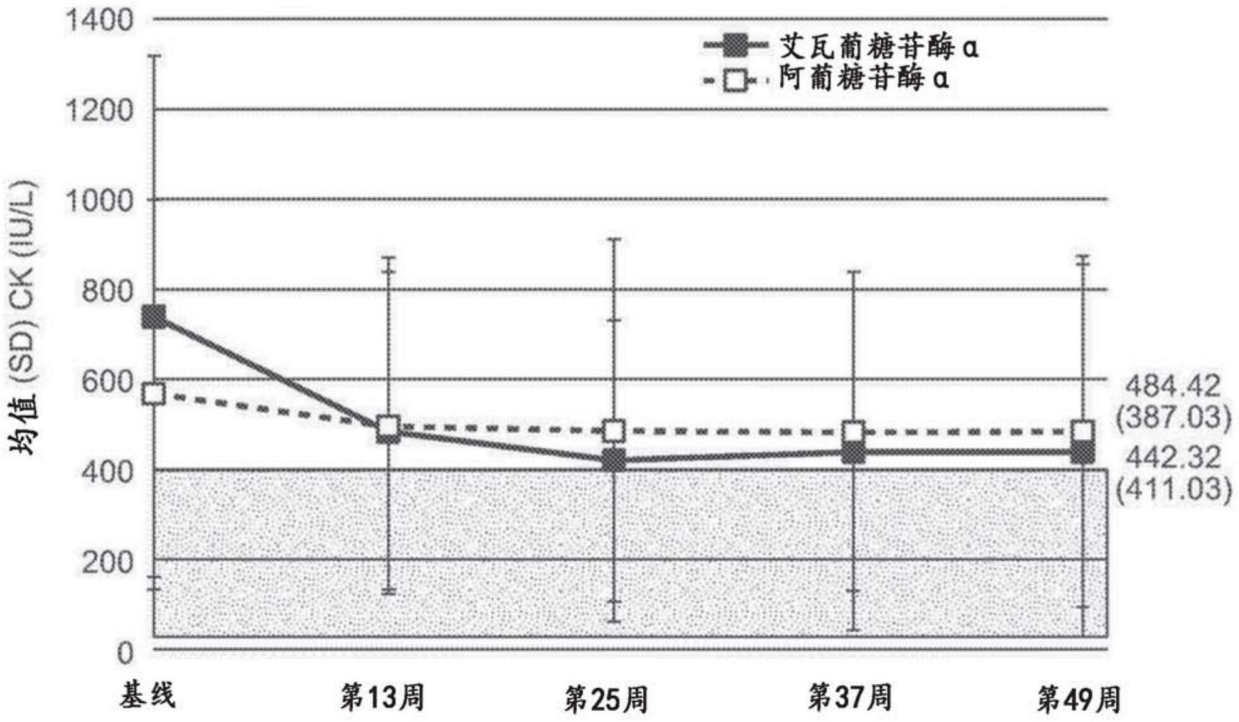


图35D

	艾瓦葡糖苷酶α N=51	阿葡糖苷酶α N=49
ADA状态，n(%)		
总是阴性的	2(3.9)	2 (4.2)
曾经阳性，但在基线时阴性	47 (92.2)	44 (91.7)
基线时阳性	2(3.9)	2 (4.2)
治疗中出现的ADA，n (%[a])	49 (96.1)	46 (95.8)
治疗诱导的ADA，n(%[b])	47 (95.9)	44 (95.7)
瞬时ADA	1 (2.0)	1 (2.2)
持久性ADA	43 (87.8)	39 (84.8)
耐受性ADA	3(6.1)	4(7.7)
治疗加强的ADA，n (%[c])	2 (100)	2(100)
ADA峰值滴度，n (%)		
100-800	17 (33.3)	8(16.7)
1600-6400	20 (39.2)	20 (41.7)
≥12,800	10(19.6)	16 (33.3)
基于酶活性抑制的NAb反应类型，n (%)		
总是阴性的	49 (96.1)	44 (91.7)
基线时阳性	0	0
基线后阳性	2(3.9)	4(8.3)
基于酶摄取抑制的NAb反应类型，n (%)		
总是阴性的	38 (74.5)	28 (58.3)
基线时阳性	1(2.0)	1(2.1)
基线后阳性	12 (23.5)	19 (39.6)

图36

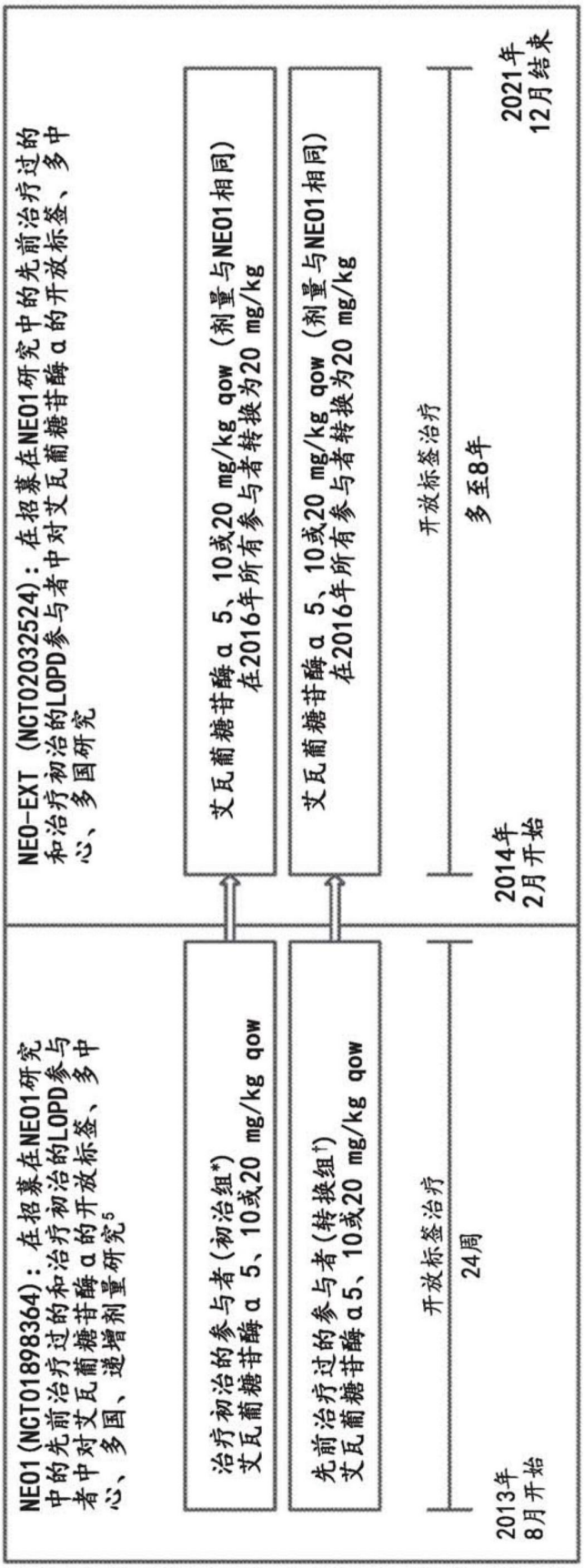

NEO1(NCT01898364)：在招募在NEO1研究中的先前治疗过的和治疗初治的LOPD参与者中对艾瓦葡糖苷酶α的开放标签、多中心、多国、递增剂量研究[5]
治疗初治的参与者(初治组*)
艾瓦葡糖苷酶α 5、10或20 mg/kg qow
先前治疗过的参与者(转换组†)
艾瓦葡糖苷酶α5、10或20 mg/kg qow
开放标签治疗
24周
2013年
8月开始
NEO-EXT (NCT02032524)：在招募在NEO1研究中的先前治疗过的和治疗初治的LOPD参与者中对艾瓦葡糖苷酶α的开放标签、多中心、多国研究
艾瓦葡糖苷酶α 5、10或20 mg/kg qow (剂量与NEO1相同)
在2016年所有参与者转换为20 mg/kg
艾瓦葡糖苷酶α 5、10或20 mg/kg qow (剂量与NEO1相同)
在2016年所有参与者转换为20 mg/kg
开放标签治疗
多至8年
2014年
2月开始
2021年
12月结束

图37A

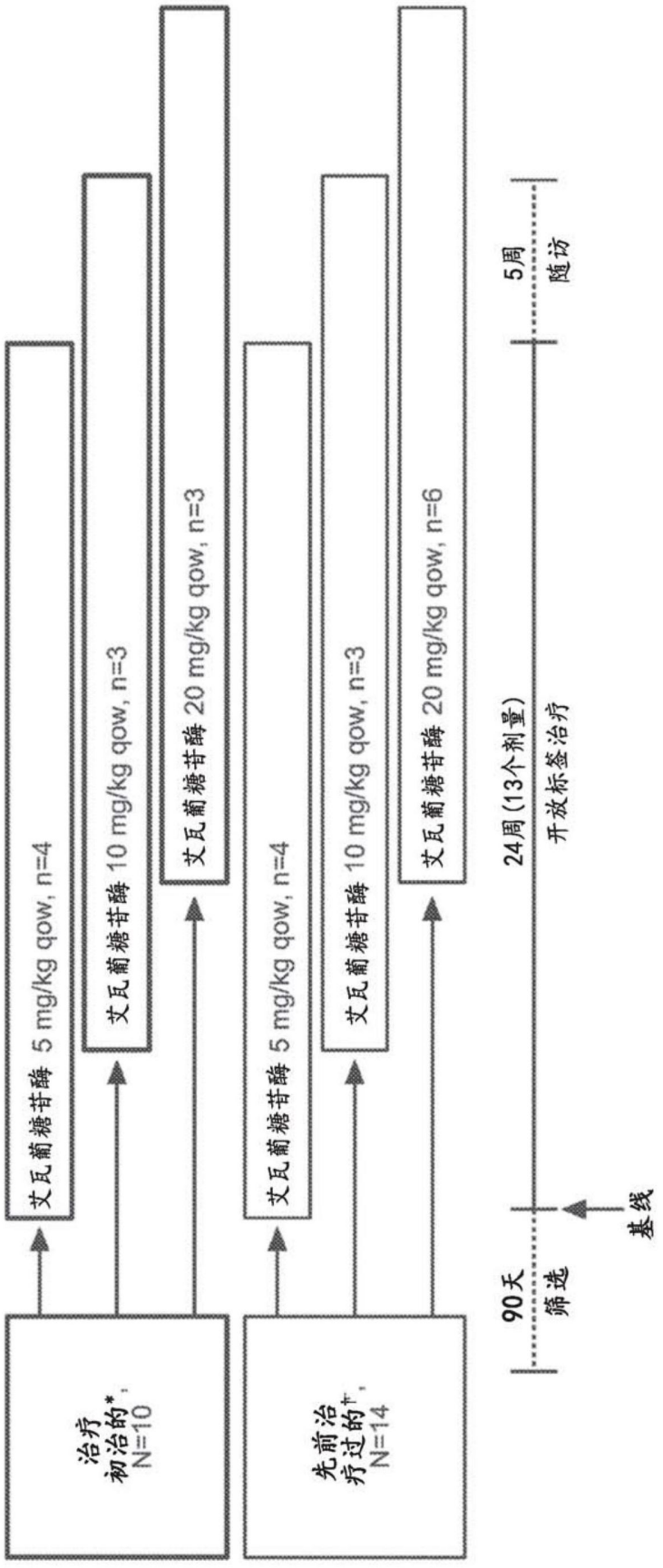

治疗初治的*, N=10
先前治疗过的†, N=14
艾瓦葡糖苷酶 5 mg/kg qow, n=4
艾瓦葡糖苷酶 10 mg/kg qow, n=3
艾瓦葡糖苷酶 20 mg/kg qow, n=3
艾瓦葡糖苷酶 5 mg/kg qow, n=4
艾瓦葡糖苷酶 10 mg/kg qow, n=3
艾瓦葡糖苷酶 20 mg/kg qow, n=6
90天 筛选
基线
24周(13个剂量) 开放标签治疗
5周 随访

图37B

	初治组 (n=10)	转换组 (n=14)
在NEO1招募时的年龄，岁，均值 ± SD（范围）	44.8 ± 20.3 (20-78)	46.7 ±14.1 (21-68)
男性，n(%)	3(30)	9(64)
步行装置的使用，n（%）	2(20)	3(21)
6MWT距离，m，均值± SD（中值）	449.2 ± 118.36 (488.5)	440.4 ± 141.02 (439.0)
直立FVC占预计值%，*均值 ± SD（中值）	69.2 ± 19.27 (58.7)	77.3 ±16.45 (75.9)

6MWT，6分钟步行测试；FVC，用力肺活量；SD，标准差
*根据Quanjer PH等人Eur Respir J. 2012;40(6):1324-43计算

图37C

			均值 ± SD (范围)	
			初治组	转换组
股四头肌中糖原所占的面积，%			6.0±7.13 (0.6-24.1) (n=10)	65±7.92 (0.6-24.7) (n=14)
MRI	Mercuri分级*	小腿	1.3±0.39 (1.0-2.0) (n=8)	1.3±0.37 (1.0-2.0) (n=13)
		大腿	1.9±0.72 (1.2-2.9) (n=9)	2.3±0.65 (1.2-3.5) (n=13)
	3点Dixon脂肪分数，%	小腿	5.7±2.54 (2.0-10.7) (n=9)	7.2±2.10 (4.0-11.0) (n=11)
		大腿	8.1±3.17 (5.6-14.0) (n=9)	17.3±15.31 (3.0-54.9) (n=11)
	具有B1的T2水†，ms	小腿	37.2±1.82 (34.1-39.7) (n=10)	39.1±3.28 (34.4-43.8) (n=14)
		大腿	37.1±1.52 (34.9-39.8) (n=10)	36.7±2.81 (30.4-41.1) (n=14)
	营养性指数，ms	大腿	4296±890 (2956-5388) (n=10)	4642±1807 (1702-7596) (n=14)
运动功能	6MWT占预计值%		69.6±11.84 (46.7-86.9) (n=10)	67.2±20.43 (29.7-102.2) (n=14)
	GSGC功能能力得分		11.0±5.19 (4.0-18.0) (n=10)	11.8±5.98 (4.0-21.0) (n=14)
	GMFM-88功能强度总计(D+E)		82.2±14.46 (59.3-95.6) (n=10)	78.5±17.11 (48.5-95.6) (n=14)
	QMFT总得分		47.2±10.84 (31.0-61.0) (n=10)	44.7±12.80 (25.0-64.0) (n=14)
	下身HHD占预计值%		46.9±15.00 (21.3-67.7) (n=10)	43.6±16.86 (14.2-75.5) (n=14)

6MWT，6分钟步行测试；GMFM-88，粗大运动功能测量-88；GSGC，步态、登楼梯、高尔动作、椅子测试；HHD，手持式测力法；QMFT，快速运动功能测试；SD，标准差

*Mercuri分级：1 = 正常外观；2 = 轻度受累；3 = 中度受累；4 = 重度受累

†具有B1的T2，异常值定义为> 39 ms

图38

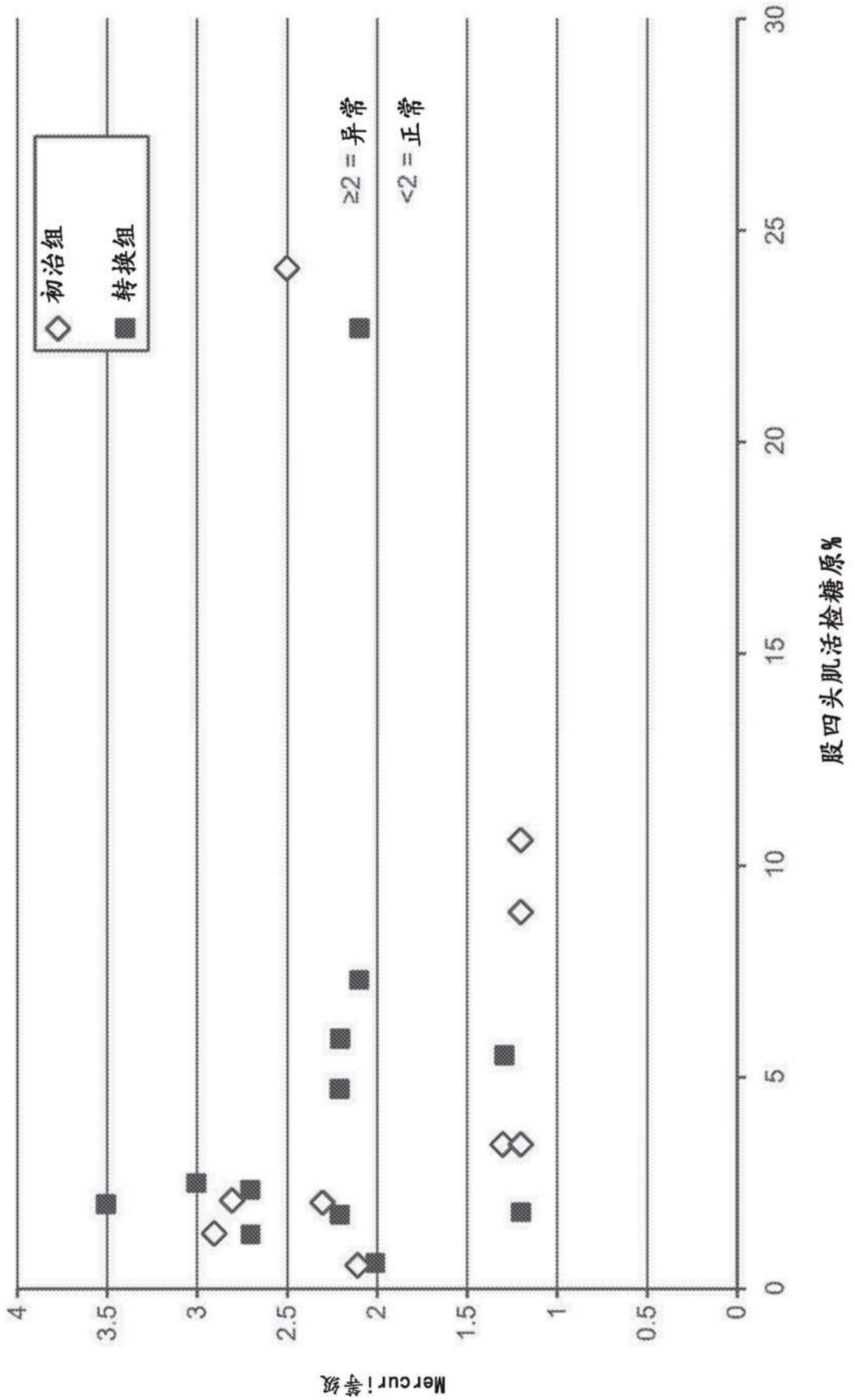

初治组
转换组
≥2 = 异常
<2 = 正常
Mercuri 等级
股四头肌活检糖原%
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
0
5
10
15
20
25
30

图39

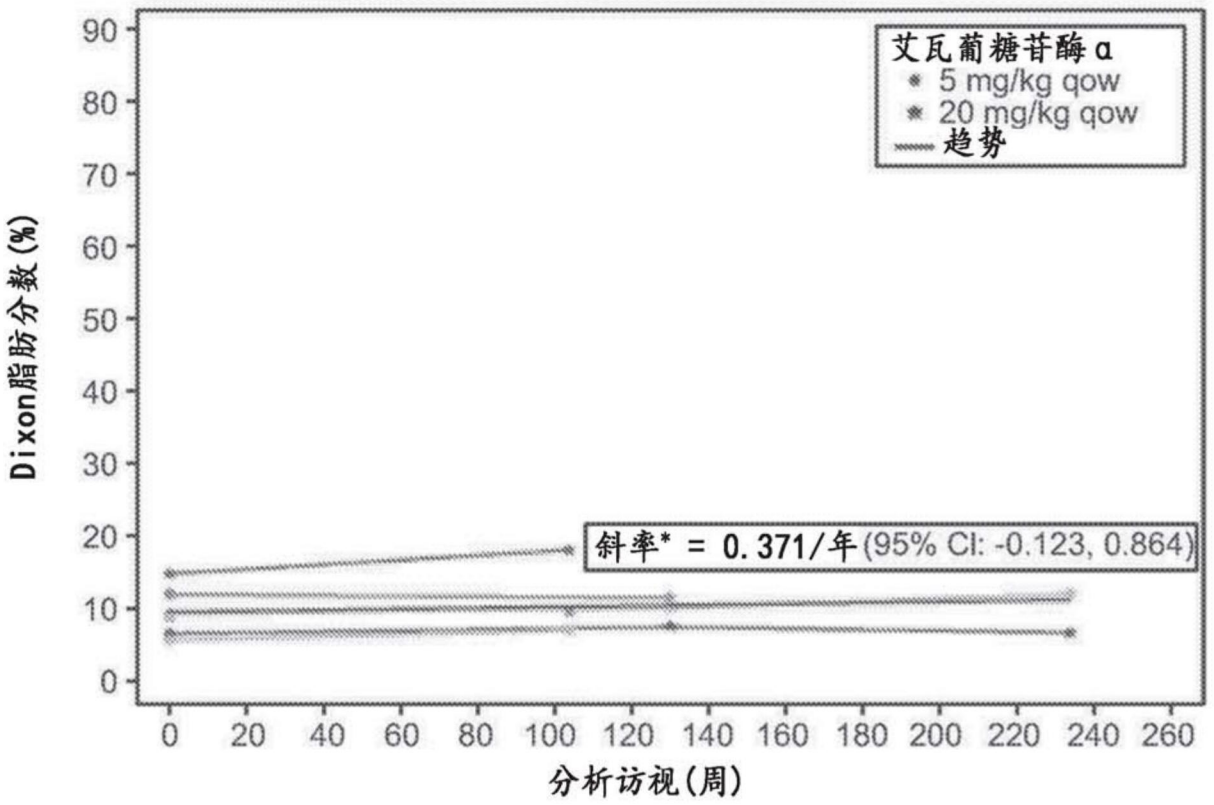

艾瓦葡糖苷酶α
5 mg/kg qow
20 mg/kg qow
趋势
斜率* = 0.371/年(95% CI: -0.123, 0.864)
Dixon脂肪分数(%)
分析访视(周)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260

图40A

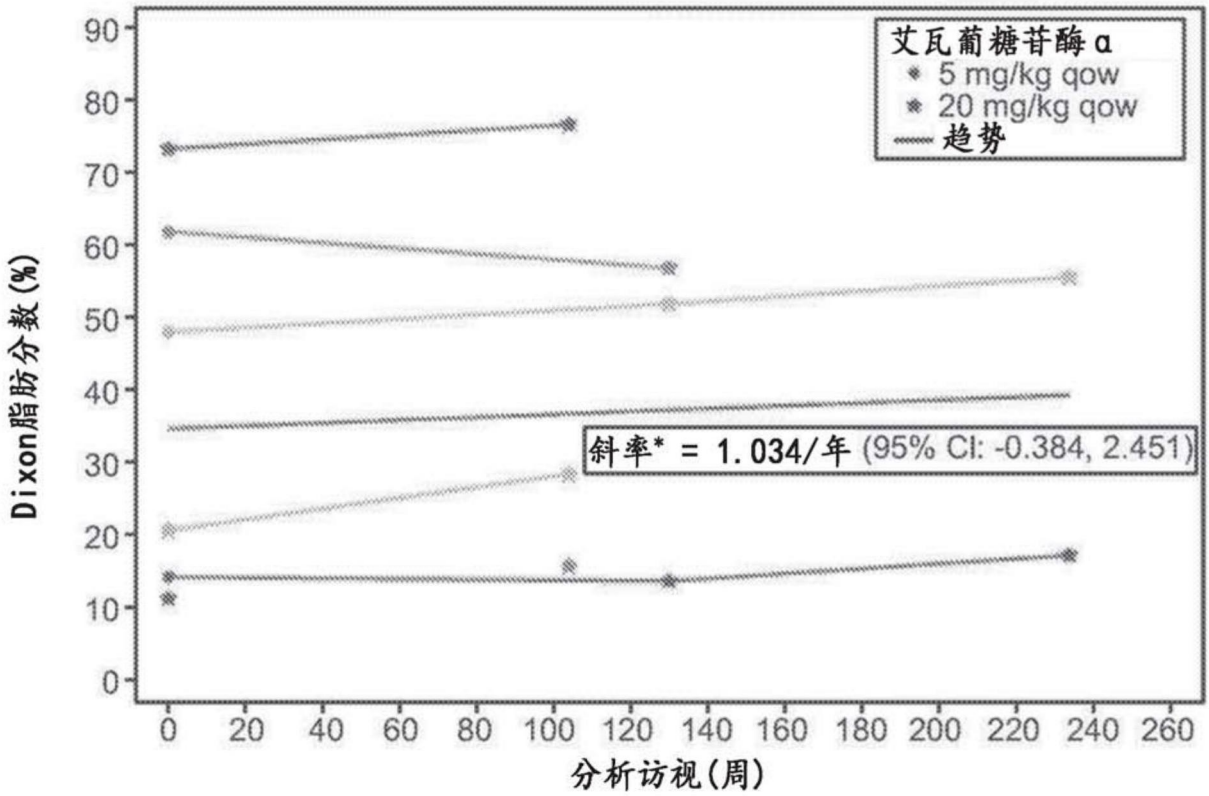

艾瓦葡糖苷酶α
5 mg/kg qow
20 mg/kg qow
趋势
斜率* = 1.034/年 (95% CI: -0.384, 2.451)
Dixon脂肪分数(%)
分析访视(周)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260

图40B

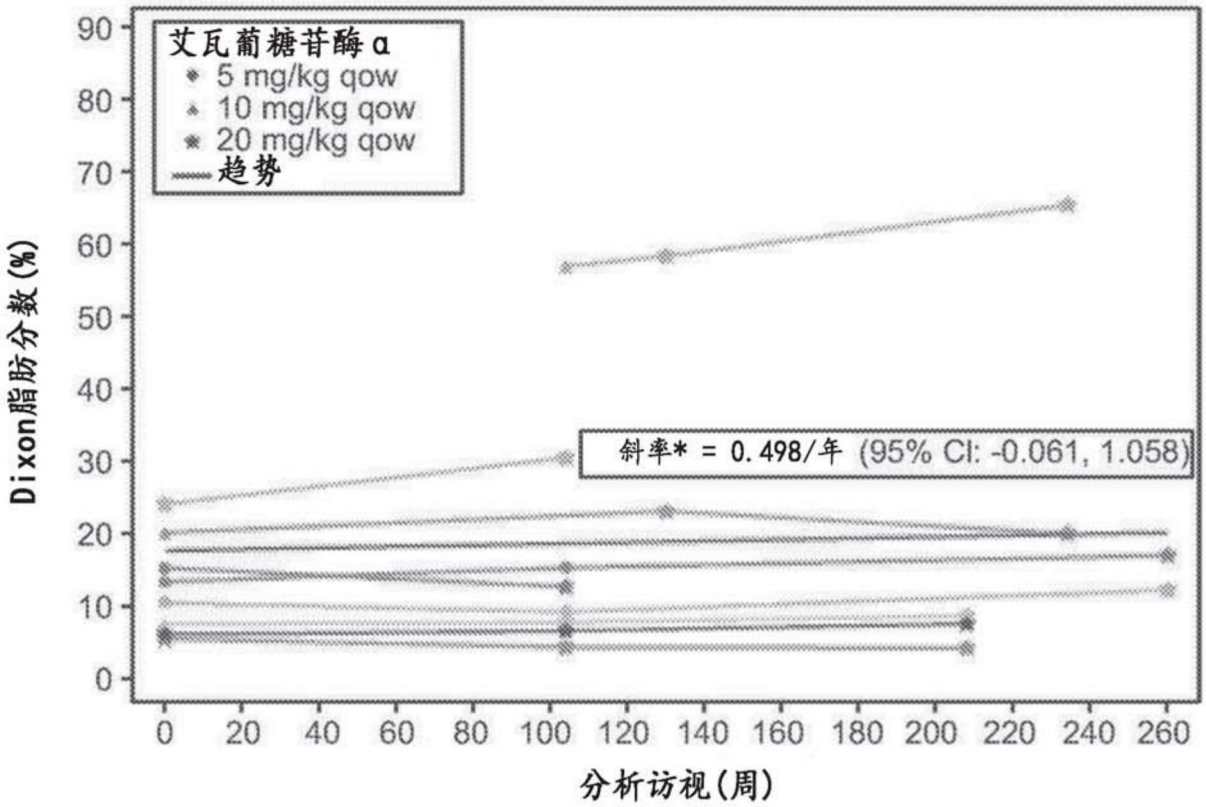

艾瓦葡糖苷酶α
5 mg/kg qow
10 mg/kg qow
20 mg/kg qow
趋势
斜率* = 0.498/年 (95% CI: -0.061, 1.058)
Dixon脂肪分数(%)
分析访视(周)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260

图40C

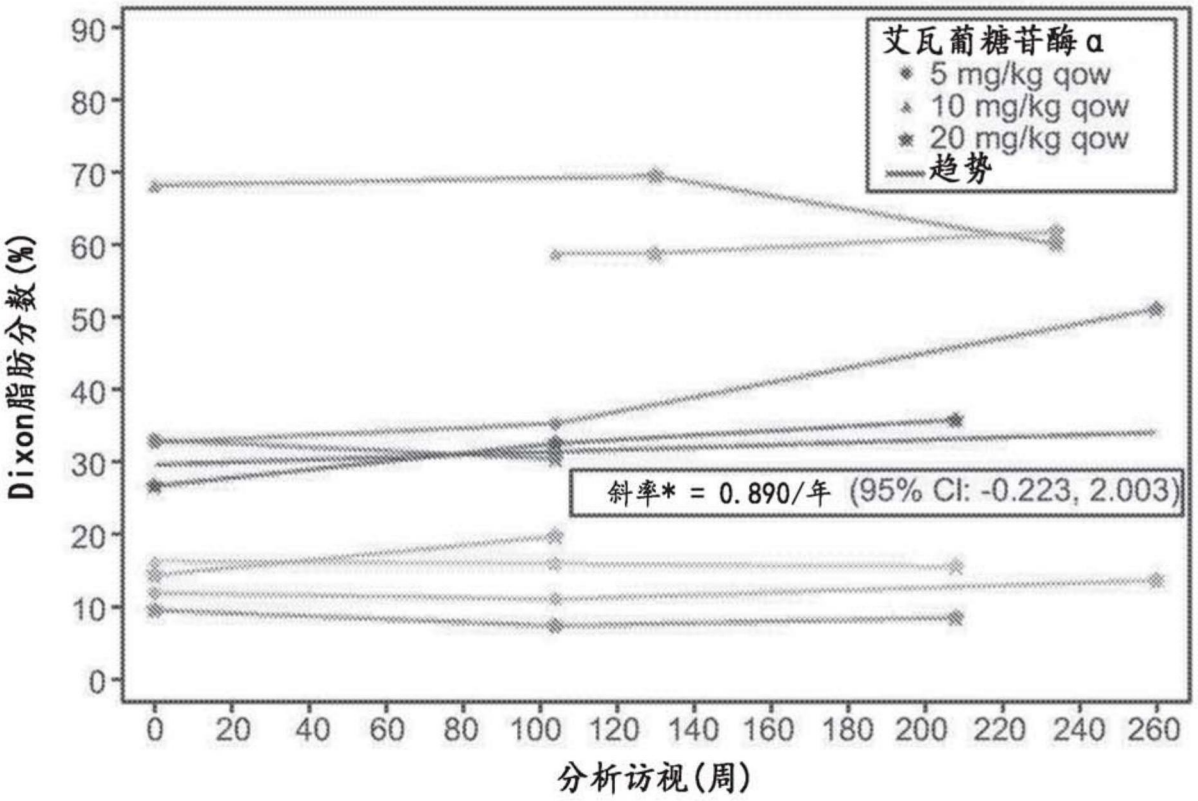

艾瓦葡糖苷酶α
5 mg/kg qow
10 mg/kg qow
20 mg/kg qow
趋势
斜率* = 0.890/年 (95% CI: -0.223, 2.003)
Dixon脂肪分数(%)
分析访视(周)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
260

图40D

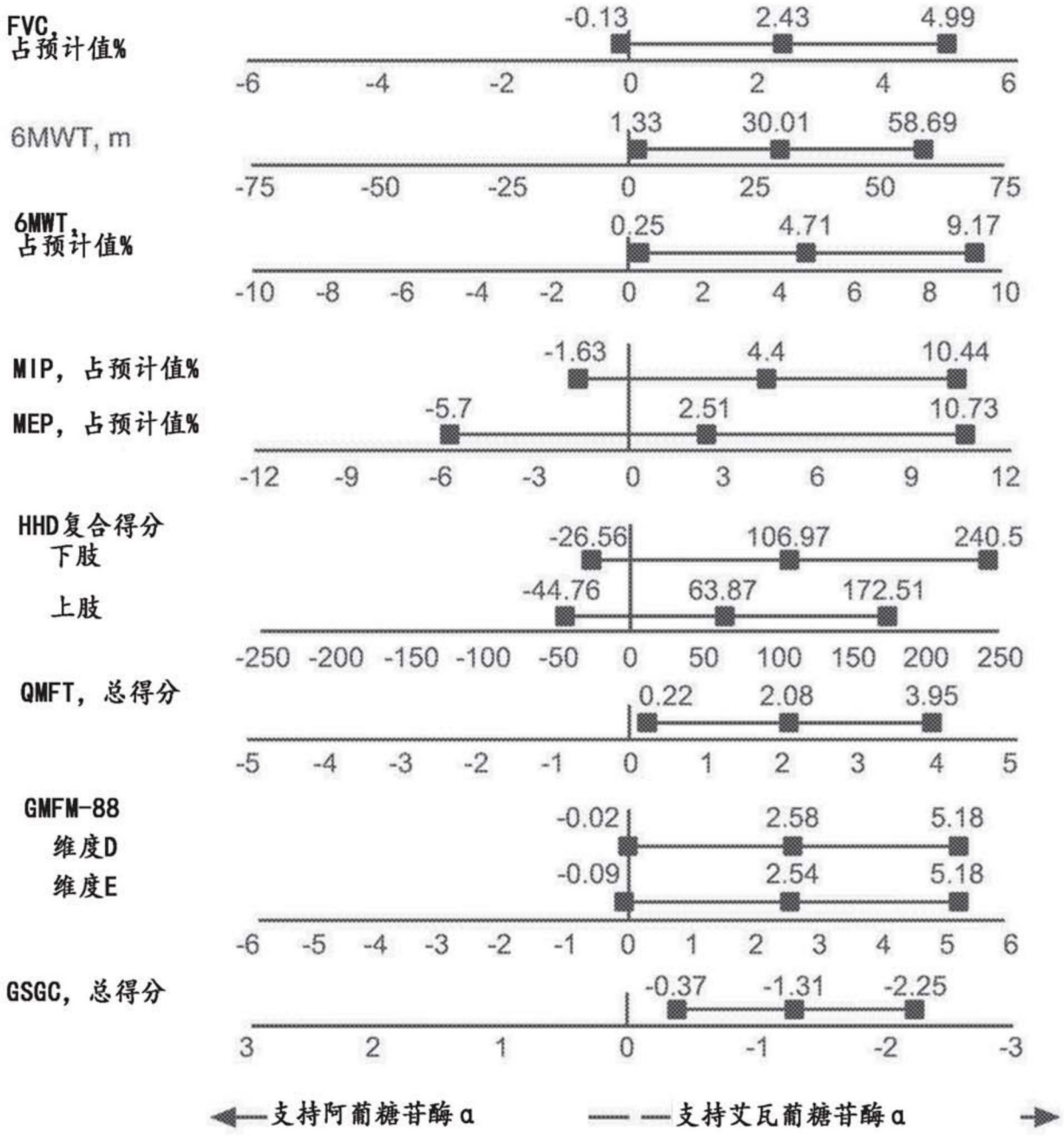

FVC，占预计值%
-0.13
2.43
4.99
-6 -4 -2 0 2 4 6
6MWT, m
1.33
30.01
58.69
-75 -50 -25 0 25 50 75
6MWT，占预计值%
0.25
4.71
9.17
-10 -8 -6 -4 -2 0 2 4 6 8 10
MIP，占预计值%
-1.63
4.4
10.44
MEP，占预计值%
-5.7
2.51
10.73
-12 -9 -6 -3 0 3 6 9 12
HHD复合得分
下肢
-26.56
106.97
240.5
上肢
-44.76
63.87
172.51
-250 -200 -150 -100 -50 0 50 100 150 200 250
QMFT，总得分
0.22
2.08
3.95
-5 -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4 5
GMFM-88
维度D
-0.02
2.58
5.18
维度E
-0.09
2.54
5.18
-6 -5 -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4 5 6
GSGC，总得分
-0.37
-1.31
-2.25
3 2 1 0 -1 -2 -3
支持阿葡糖苷酶α
支持艾瓦葡糖苷酶α

图41A

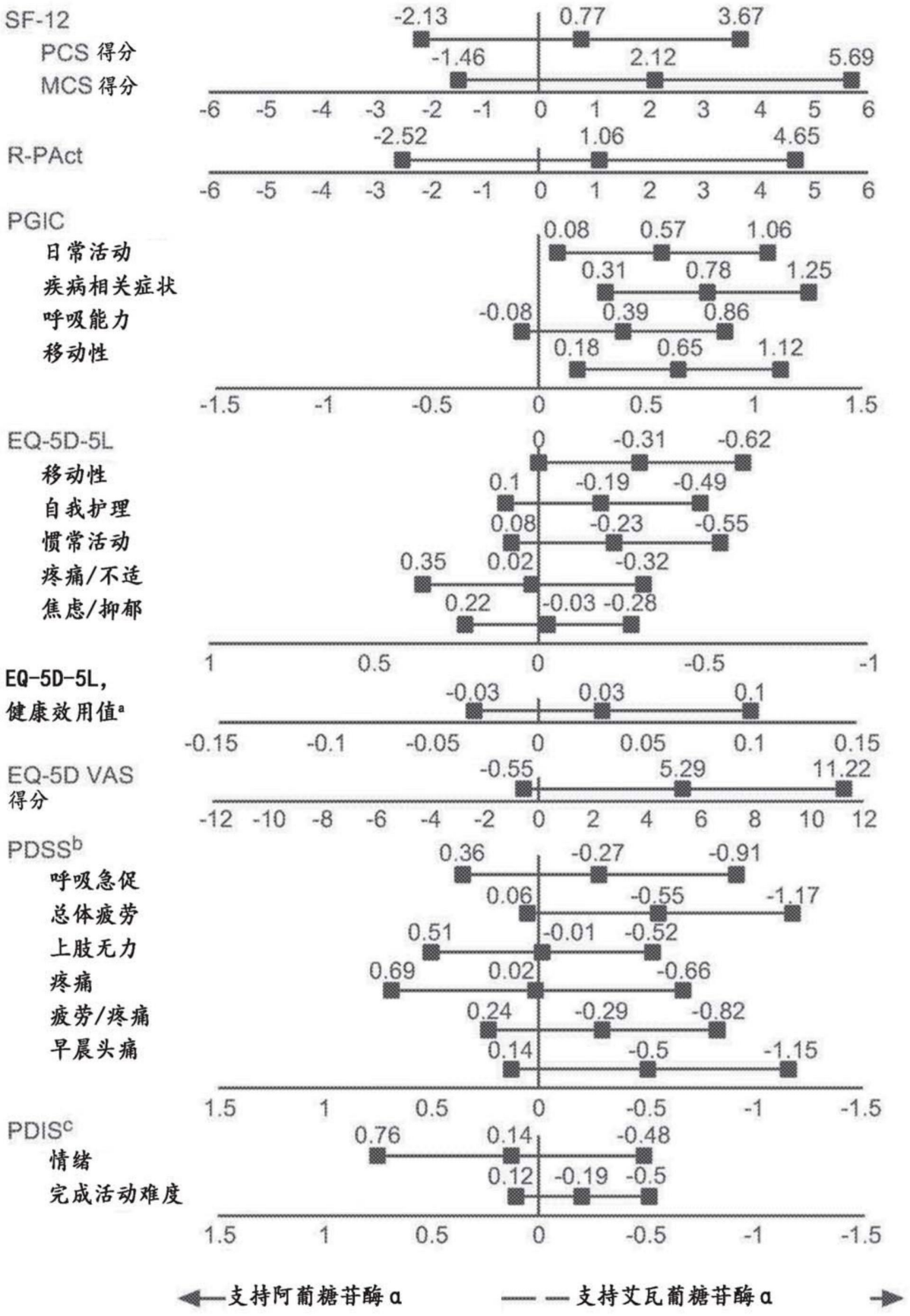

SF-12
PCS 得分
MCS 得分
-2.13
0.77
3.67
-1.46
2.12
5.69
-6 -5 -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4 5 6
R-PAct
-2.52
1.06
4.65
-6 -5 -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4 5 6
PGIC
日常活动
疾病相关症状
呼吸能力
移动性
0.08
0.57
1.06
0.31
0.78
1.25
-0.08
0.39
0.86
0.18
0.65
1.12
-1.5 -1 -0.5 0 0.5 1 1.5
EQ-5D-5L
移动性
自我护理
惯常活动
疼痛/不适
焦虑/抑郁
0
-0.31
-0.62
0.1
-0.19
-0.49
0.08
-0.23
-0.55
0.35
0.02
-0.32
0.22
-0.03
-0.28
1 0.5 0 -0.5 -1
EQ-5D-5L,
健康效用值a
-0.03
0.03
0.1
-0.15 -0.1 -0.05 0 0.05 0.1 0.15
EQ-5D VAS
得分
-0.55
5.29
11.22
-12 -10 -8 -6 -4 -2 0 2 4 6 8 10 12
PDSSb
呼吸急促
总体疲劳
上肢无力
疼痛
疲劳/疼痛
早晨头痛
0.36
-0.27
-0.91
0.06
-0.55
-1.17
0.51
-0.01
-0.52
0.69
0.02
-0.66
0.24
-0.29
-0.82
0.14
-0.5
-1.15
1.5 1 0.5 0 -0.5 -1 -1.5
PDISc
情绪
完成活动难度
0.76
0.14
-0.48
0.12
-0.19
-0.5
1.5 1 0.5 0 -0.5 -1 -1.5
支持阿葡糖苷酶α
支持艾瓦葡糖苷酶α

图41B

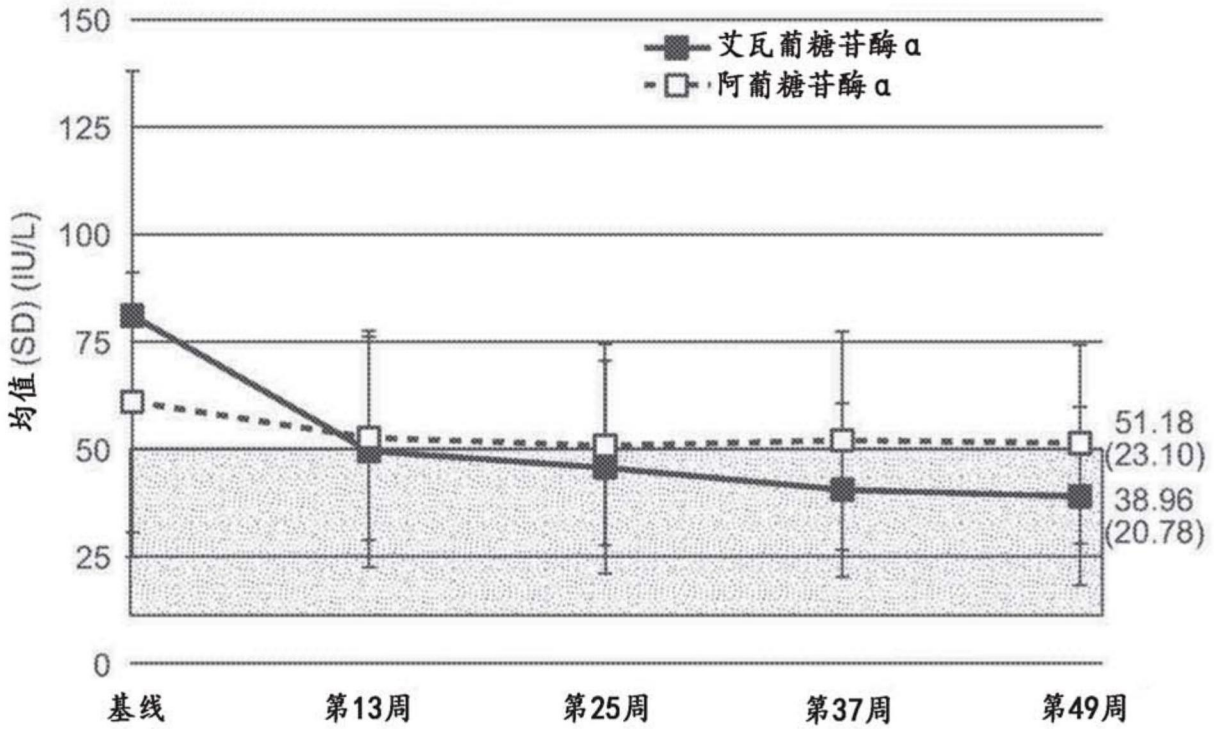

150
125
100
75
50
25
0
均值(SD) (IU/L)
艾瓦葡糖苷酶α
阿葡糖苷酶α
51.18
(23.10)
38.96
(20.78)
基线
第13周
第25周
第37周
第49周

图42A

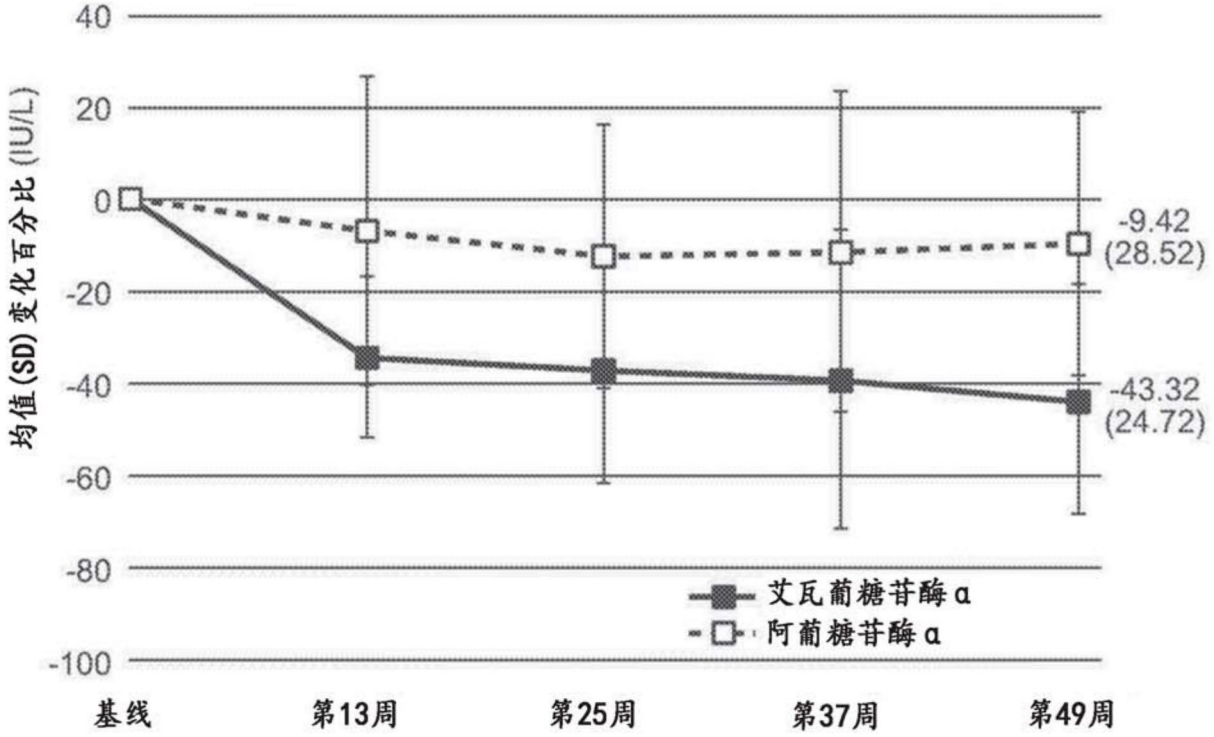

40
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
均值(SD)变化百分比 (IU/L)
-9.42
(28.52)
-43.32
(24.72)
艾瓦葡糖苷酶α
阿葡糖苷酶α
基线
第13周
第25周
第37周
第49周

图42B

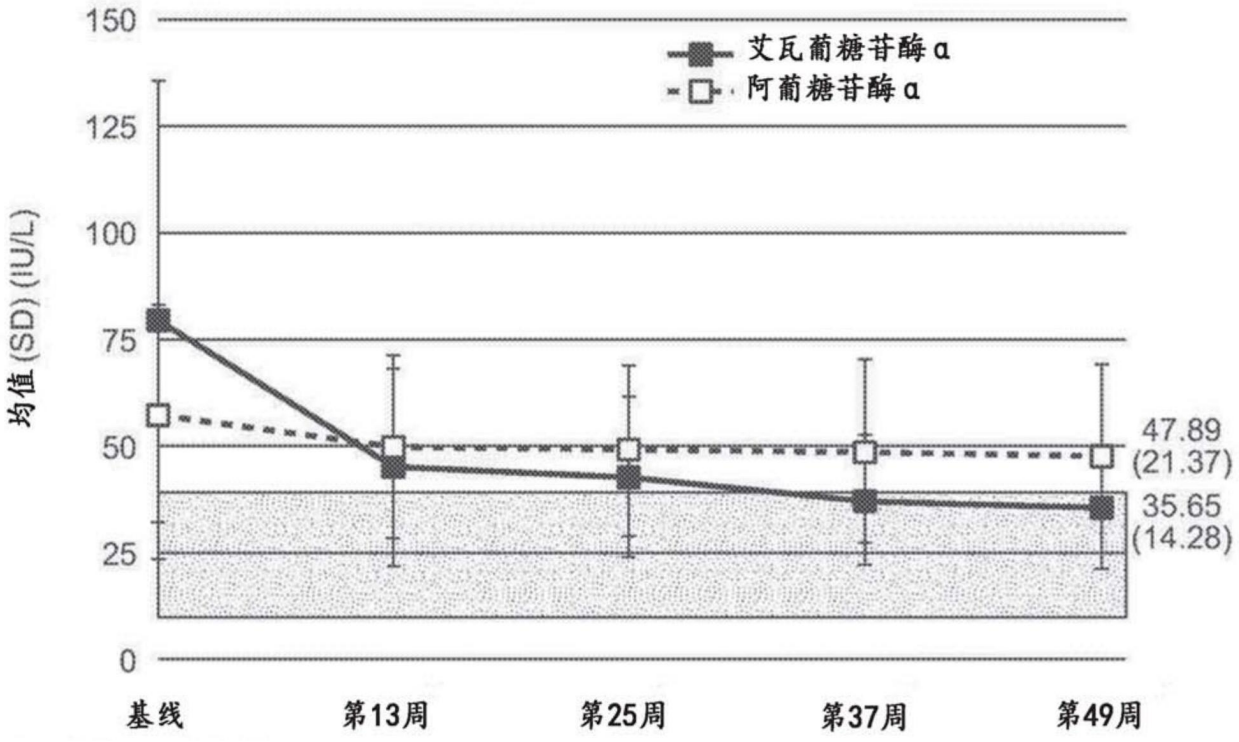

150
125
100
75
50
25
0
均值(SD) (IU/L)
艾瓦葡糖苷酶α
阿葡糖苷酶α
47.89
(21.37)
35.65
(14.28)
基线
第13周
第25周
第37周
第49周

图43A

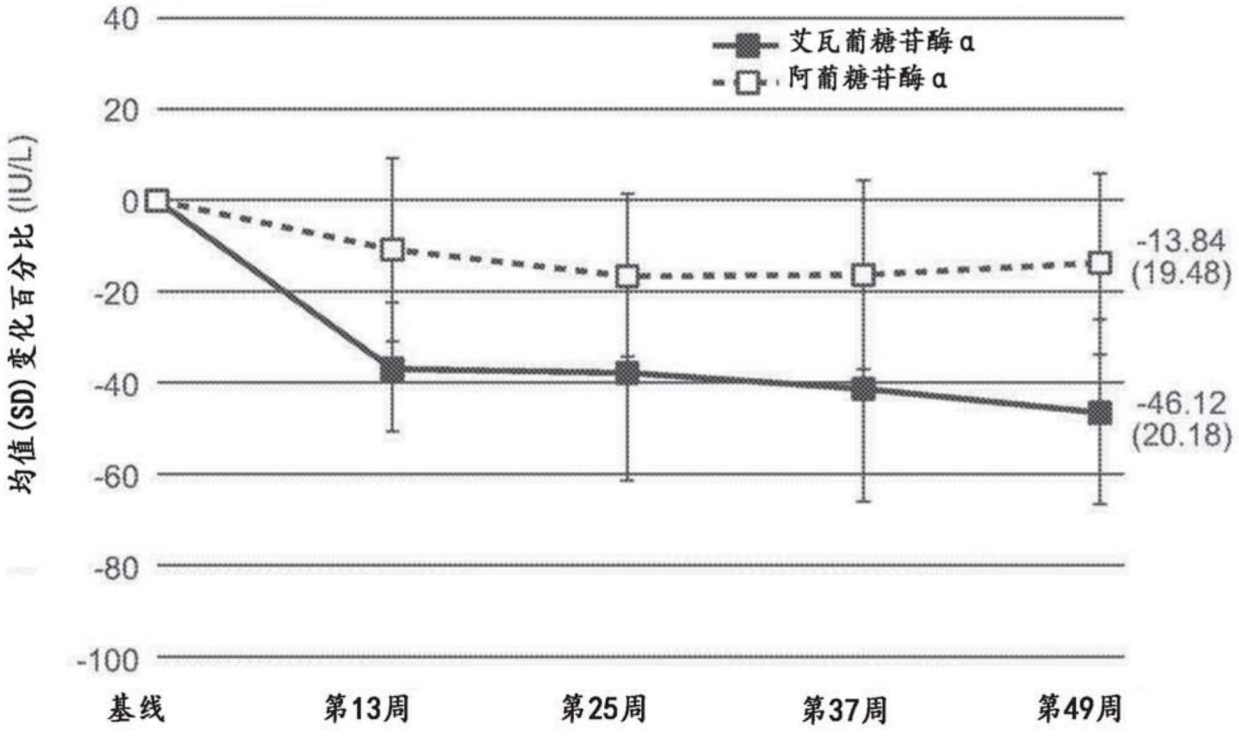

40
20
0
-20
-40
-60
-80
-100
均值(SD)变化百分比 (IU/L)
艾瓦葡糖苷酶α
阿葡糖苷酶α
-13.84
(19.48)
-46.12
(20.18)
基线
第13周
第25周
第37周
第49周

图43B