202214302

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202214302 A

(43)公開日： 中華民國 111 (2022) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：110121740 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 06 月 15 日

(51)Int. Cl.： *A61K47/64* *(2017.01)* *A61K38/47* *(2006.01)*
A61P21/00 *(2006.01)* *A61P25/00* *(2006.01)*
A61P43/00 *(2006.01)*

(30)優先權：2020/06/14 美國 63/038,857
2020/09/09 美國 63/076,037
2021/02/09 美國 63/147,629
2021/03/05 美國 63/157,490

(71)申請人：美商健臻公司 (美國) GENZYME CORPORATION (US)
美國

(72)發明人：安海克 克莉絲汀娜 AN HAACK, KRISTINA (US)；芬 派翠克 FINN, PATRICK (US)；哈梅德 阿拉 HAMED, ALAA (US)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：69 項 圖式數：43 共 212 頁

(54)名稱

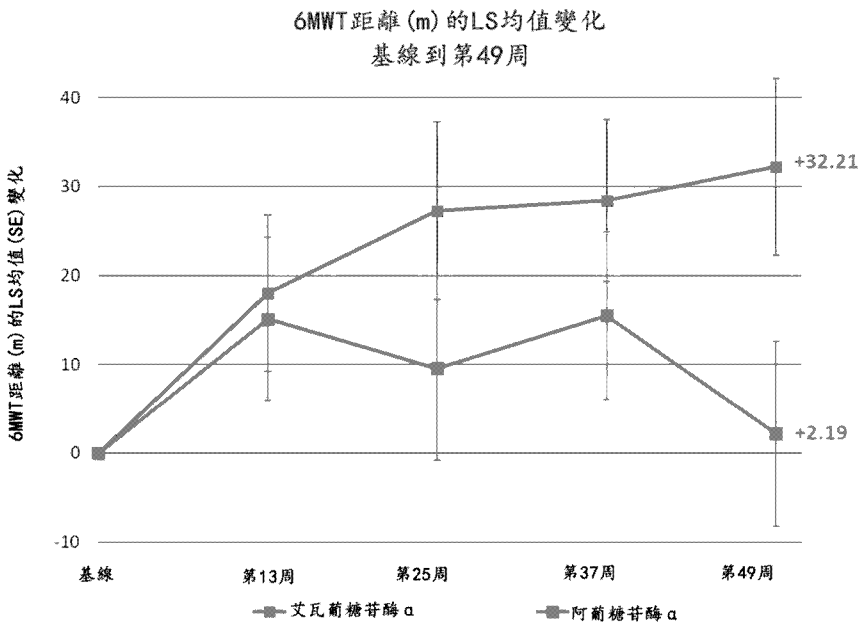
用於治療晚發型龐貝病的組合物和方法

(57)摘要

本申請提供使用醫藥組合物治療晚發型龐貝病（LOPD）的方法，所述醫藥組合物包含寡糖-酸性 α-葡糖苷酶（GAA）接合物，如艾瓦葡糖苷酶 α。

The present application provides methods of treating late-onset Pompe disease (LOPD) using a pharmaceutical composition comprising an oligosaccharide-acid α-glucosidase (GAA) conjugate, such as avalglucosidase alfa.

指定代表圖：


6MWT距離(m)的LS均值變化
基線到第49周
6MWT距離(m)的LS均值(SE)變化
40
30
20
10
0
-10
+32.21
+2.19
基線
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

【圖11】

202217740
202214502

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療晚發型龐貝病的組合物和方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING LATE-ONSET POMPE DISEASE

【中文】

本申請提供使用醫藥組合物治療晚發型龐貝病（LOPD）的方法，所述醫藥組合物包含寡糖-酸性α-葡糖苷酶（GAA）接合物，如艾瓦葡糖苷酶α。

【英文】

The present application provides methods of treating late-onset Pompe disease (LOPD) using a pharmaceutical composition comprising an oligosaccharide-acid α-glucosidase (GAA) conjugate, such as avalglucosidase alfa.

【指定代表圖】圖11。

【代表圖之符號簡單說明】無。

【特徵化學式】無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療晚發型龐貝病的組合物和方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING LATE-ONSET POMPE DISEASE

【技術領域】

【0001】本申請案關於用於治療晚發型龐貝病（LOPD）的組合物和方法。

【先前技術】

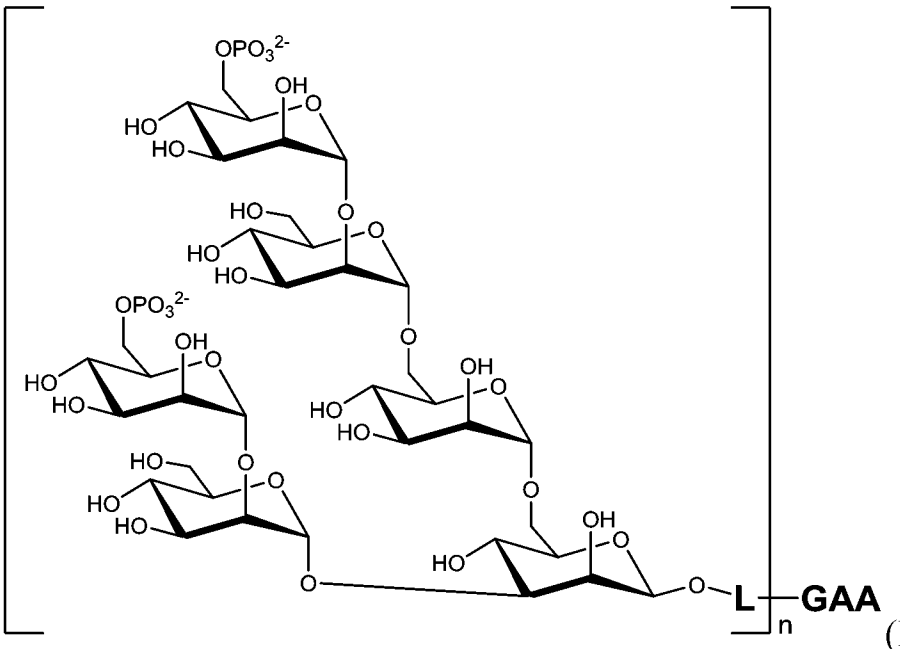
【0002】龐貝病（Pompe disease）（也稱為醣原貯積病II型或GSD-II）是一種罕見的常染色體隱性進行性神經肌肉障礙，其由缺乏溶酶體酸性α-葡糖苷酶（GAA）（一種負責分解醣原的酶）引起。所產生的溶酶體中醣原的異常積累導致細胞功能障礙；進行性呼吸、心臟、骨骼和平滑肌損傷；以及功能性失能。

【0003】在晚發型龐貝病（LOPD）中，在任何年齡都可能出現症狀但無心肌病，在嬰兒期發作患者中典型地出現心肌病。雖然多個系統受到累及，但呼吸肌功能障礙和衰竭會導致患有LOPD的患者的顯著發病率和死亡率。在未經治療的LOPD患者中，進行性肌肉損傷引起呼吸和移動性問題，所述問題以可變的速率顯現，並且對於許多患者而言，最終導致需要呼吸支援和使用輪椅。需要有效且安全的LOPD療法。

【發明內容】

【0004】本申請案提供用於治療有需要的個體中的晚發型龐貝病（LOPD）的方法和組合物。

【0005】本申請案的一方面提供一種用於治療人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含寡糖-蛋白質接合物和醫藥上可接受的載劑，其中所述寡糖-蛋白質接合物具有式I的結構：



(I)，

【0006】其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，L是連接所述寡糖與所述GAA的化學連接子，並且n是1至10，並且其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予。

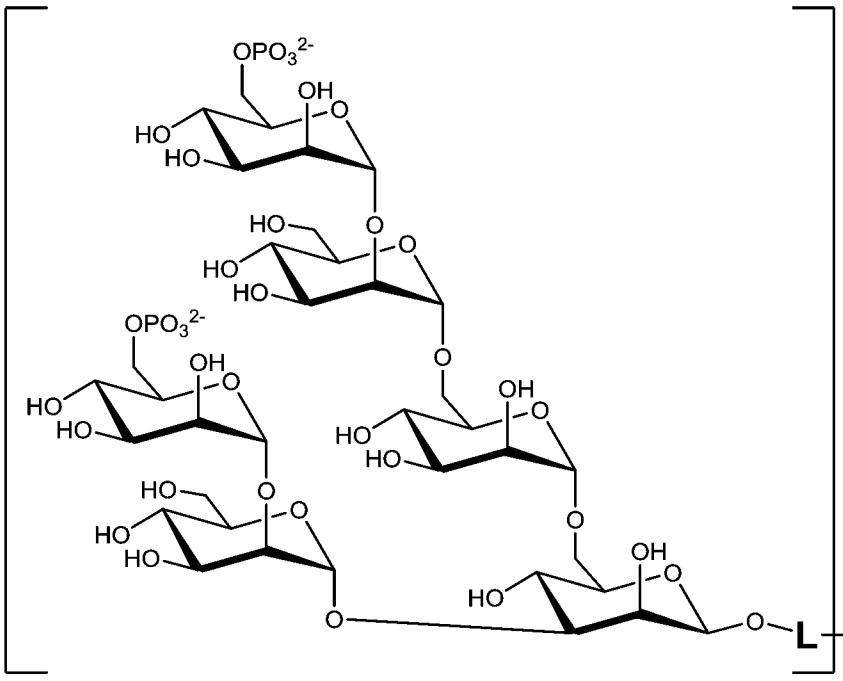
【0007】在根據上述任一種方法的一些實施例中，所述個體為至少約45歲（例如，至少50、60、65歲或更大）。在一些實施例中，所述個體在約18歲與約45歲之間。在一些實施例中，所述個體不超過約18歲（例如，不超過約16、12、8或5歲）。

【0008】在根據上述任一種方法的一些實施例中，所述個體在至少約18歲（例如，至少25、30、35、40、45歲或更大）的年齡被診斷患有龐貝病。在一些實施例中，所述個體在不超過約18歲（例如，不超過約16、12、8或5歲）的年齡被診斷患有龐貝病。

【0009】在根據上述任一種方法的一些實施例中，所述個體在至少約18歲（例如，至少25、30、35、40、45歲或更大）的年齡顯示龐貝病的第一症狀。在一些實施例中，所述個體在不超過約18歲（例如，不超過約16、12、8或5歲）的年齡顯示龐貝病的第一症狀。

【0010】本申請案的一方面提供一種用於治療有需要的人個體中的晚發型龐貝病（LOPD）的方法，所述方法包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫

藥組合物包含寡糖-蛋白質接合物和醫藥上可接受的載劑，其中所述寡糖-蛋白質接合物具有式I的結構：



(I)，

其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，L是連接所述寡糖與所述GAA的化學連接子，並且n是1至10，

其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，

其中所述個體具有以下特徵中的一種或多種：

(a) 所述個體在所述治療開始時是約3歲至約18歲；

(b) 所述個體在接受所述治療之前具有約30%至約50%的用力肺活量（FVC）占預計值百分比；以及

(c) 所述個體在接受所述治療之前能夠在不停止或不使用輔助裝置的情況下行走約40米至約50米。在一些實施例中，所述個體在所述治療開始時是約3歲至約18歲。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療之前具有約30%至約50%的用力肺活量（FVC）占預計值百分比。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療之前能夠在不停止或不使用輔助裝置的情況下行走約40米至約50米。

【0011】 在根據上述任一種方法的一些實施例中，向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致以下中的一種或多種：

(a) 至少約1.1%、至少約2.3%或至少約4.6%的直立姿勢時FVC%平均增加；

(b) 至少約12.5 m、至少約23 m或至少約50 m的6分鐘步行測試（6MWT）距離平均增加；

(c) 至少約2%、至少約3.5%或至少約8%的6MWT占預計值百分比（6MWT%）平均增加；

(d) 至少約4.5%、至少約8.7%或至少約12.5%的直立姿勢時最大吸氣壓力占預計值百分比（MIP%）平均增加；

(e) 至少約5.2%、至少約10.9%、至少約14.3%或至少約16.5%的直立姿勢時最大呼氣壓力百分比（MEP%）平均增加；

(f) 至少約170牛頓（N）、至少約250 N或至少約350 N的下肢掌上型測力法（HHD）得分平均增加；

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

(h) 至少約2.7、至少約3.3或至少約5.2的快速運動功能測試（QMFT）總得分平均增加；

(i) 至少約-0.9、至少約-0.35或至少約0.40的步態、登樓梯、高爾動作和椅子測試（GSGC）得分平均變化；

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

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

(l) 至少約0.4%、至少約3.7%或至少約4.3%的健康相關生活品質健康調查12條簡表（SF-12）軀體健康得分（PCS）平均增加；

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

(n) 至少約30%、至少約43%或至少約78%的尿HEX4水準平均降低；

(o) 至少約13%、至少約39%或至少約63%的肌酸激酶水準平均降低；

(p) 至少約19%、至少約38%或至少約68%的丙胺酸轉胺酶（ALT）水準平均降低；以及

(q) 至少約26%、至少約33%或至少約66%的天門冬胺酸轉胺酶（AST）水準平均降低。在一些實施例中，向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約1.1%、至少約2.3%或至少約4.6%的直立姿勢時FVC%平均增加。在一些實施例中，向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約12.5 m、至少約23 m或至少約50 m的6分鐘步行測試（6MWT）距離平均增加。在一些實施例中，向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約2%、至少約3.5%或至少約8%的6MWT占預計值百分比（6MWT%）平均增加。

【0012】 在根據上述任一種方法的一些實施例中，向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約1.1%至約4.7%的95%信賴區間內約2.89%的直立姿勢時FVC%平均增加。在一些實施例中，向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約12.4米至約52米的95%信賴區間內約32.2米的6分鐘步行測試（6MWT）距離平均增加。在一些實施例中，向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約1.9%至約8.1%的95%信賴區間內約5.0%的6MWT占預計值百分比（6MWT%）平均增加。在一些實施例中，向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約4.5%至約12.9%的95%信賴區間內約8.7%的直立姿勢時最大吸氣壓力占預計值百分比（MIP%）平均增加。在一些實施例中，向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約5.2%至約16.5%的95%信賴區間內至少約10.9%的直立姿勢時最大呼氣壓力百分比（MEP%）平均增加。在一些實施例中，向多名人個體投予醫藥組合物持續49周導致在約169牛頓（N）至約352 N的95%信賴區間內約260 N的下肢掌上型測力法（HHD）得分平均增加。在一些實施例中，向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約97.8 N至約249 N的95%信賴區間內約174 N的上肢HHD得分平均增加。在一些實施例中，向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約2.7至約5.2的95%信賴區間內約4.0的快速運動功能測試（QMFT）總得分平均增加。在一些實施例中，向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約-0.94至約0.43的95%信賴區

間內約-0.25的步態、登樓梯、高爾動作和椅子測試（GSGC）得分平均變化。在一些實施例中，向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約2.2至約5.8的95%信賴區間內約4.0的GMFM-88維度D得分平均增加。在一些實施例中，向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約0.72至約4.5的95%信賴區間內約2.6的GMFM-88維度E得分平均增加。在一些實施例中，向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約0.40至約4.4的95%信賴區間內2.4的健康相關生活品質健康調查12條簡表（SF-12）軀體健康得分（PCS）平均增加。在一些實施例中，向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約0.45至約5.3的95%信賴區間內2.9的SF-12精神健康得分（MCS）平均增加。在一些實施例中，向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致約10.8%的尿HEX4水準平均降低，其標準差為約24.0%。在一些實施例中，向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致約38.0%的肌酸激酶水準平均降低，其標準差為約24.9%。在一些實施例中，向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致約43.3%的丙胺酸轉胺酶（ALT）水準平均降低，其標準差為約24.7%。在一些實施例中，向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致約46.1%的天門冬胺酸轉胺酶（AST）水準平均降低，其標準差為約20.2%。

【0013】 在根據上述任一種方法的一些實施例中，所述個體先前未接受過用重組GAA的治療。在一些實施例中，所述個體先前已接受過用重組GAA的治療。在一些實施例中，所述個體已接受過至少6個月（例如，至少12個月）的用重組GAA的治療。在一些實施例中，所述個體在用所述重組GAA治療後顯示臨床衰退，其中所述臨床衰退是藉由評估選自以下的一個或多個參數來確定：呼吸功能、運動技能和心臟參數。在一些實施例中，所述個體對用所述重組GAA的治療具有次最佳臨床反應，其中所述臨床反應是藉由評估選自以下的一個或多個參數來確定：呼吸功能、運動技能和心臟參數。在一些實施例中，所述重組GAA是阿葡糖苷酶α。

【0014】 在根據上述任一種方法的一些實施例中，在所述治療之前，所述

個體具有在約30%與約85%之間（例如，至少約30%、40%、50%、60%、70%或更多中的任一個）的直立姿勢時用力肺活量占預計值百分比（FVC%）。

【0015】在根據上述任一種方法的一些實施例中，在所述治療之前，所述個體能夠在不停止和沒有行走輔助裝置的情況下行走至少約40米（例如，至少約50、60、70、80、90、100米或更多）。

【0016】在根據上述任一種方法的一些實施例中，所述個體未患有龐貝特異性心臟肥大。

【0017】在根據上述任一種方法的一些實施例中，所述個體患有來自任何組織來源的已證實GAA酶缺乏症。在一些實施例中，所述個體具有至少2個已證實GAA基因變異體。在一些實施例中，所述個體患有來自任何組織來源的已證實GAA酶缺乏症和具有至少2個已證實GAA基因變異體。

【0018】在根據上述任一種方法的一些實施例中，向所述個體投予所述醫藥組合物持續至少約49周，例如至少1年、2年、3年、4年、5年或更長時間。

【0019】在根據上述任一種方法的一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有至少約1.13%的直立姿勢時FVC%增加。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有至少約2.89%的直立姿勢時FVC%增加。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約2.43%的直立姿勢時FVC%增加。

【0020】在根據上述任一種方法的一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有至少約12.47米的6分鐘步行測試（6MWT）距離增加。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有至少約32.21米的6MWT距離增加。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比長至少約30.01米的6MWT距離增加。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有至少約

1.95%的6MWT占預計值百分比（6MWT%）距離增加。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有至少約5.02%的6MWT%增加。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比長至少約4.71%的6MWT%增加。

【0021】在根據上述任一種方法的一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有不超過約0.29%的直立姿勢時最大吸氣壓力占預計值百分比（MIP%）降低。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比低至少約2.58%的直立姿勢時MIP%降低。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後具有至少約8.70%的直立姿勢時最大吸氣壓力占預計值百分比（MIP%）增加。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約4.40%的直立姿勢時MIP%增加。

【0022】在根據上述任一種方法的一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有至少約2.39%的直立姿勢時最大呼氣壓力占預計值百分比（MEP%）增加。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比低至少約2.61%的直立姿勢時MEP%增加。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後具有至少約10.89%的直立姿勢時最大呼氣壓力百分比（MEP%）增加。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約2.51%的直立姿勢時MEP%增加。

【0023】在根據上述任一種方法的一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有至少約169.11牛頓的下肢掌上型測力法（HHD）得分增加。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有至少約260.69牛頓的下肢HHD得分增加。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有與

用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約106.97牛頓的下肢HHD得分增加。

【0024】在根據上述任一種方法的一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有至少約97.84牛頓的上肢掌上型測力法（HHD）得分增加。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有至少約173.54牛頓的上肢HHD得分增加。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約63.87牛頓的上肢HHD得分增加。

【0025】在根據上述任一種方法的一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有至少約2.72的快速運動功能測試（QMFT）總得分增加。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有至少約3.98的QMFT總得分增加。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約2.08的QMFT總得分增加。

【0026】在根據上述任一種方法的一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有至少約0.40的健康相關生活品質健康調查12條簡表（SF-12）軀體健康得分（PCS）增加。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有至少約2.37的SF-12 PCS增加。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約0.77的SF-12 PCS增加。

【0027】在根據上述任一種方法的一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有至少約0.47的SF-12精神健康得分（MCS）增加。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有至少約2.88的SF-12精神健康得分（MCS）增加。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約2.12的SF-12 MCS增加。

【0028】在根據上述任一種方法的一些實施例中，所述個體在接受所述治療後具有至少約53.90%的尿HEX4水準降低。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比低至少約43.14%的尿HEX4水準降低。

【0029】在根據上述任一種方法的一些實施例中，所述個體在接受所述治療後具有至少約38.02%的肌酸激酶水準降低。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比低至少約23.89%的肌酸激酶水準降低。

【0030】在根據上述任一種方法的一些實施例中，所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比低至少約33.9%的丙胺酸轉胺酶（ALT）水準降低。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後具有至少約43.32%的ALT水準降低。

【0031】在根據上述任一種方法的一些實施例中，所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比低至少約32.28%的天門冬胺酸轉胺酶（AST）水準降低。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後具有至少約46.12%的AST水準降低。

【0032】在根據上述任一種方法的一些實施例中，根據骨骼肌磁共振成像（MRI），所述個體在所述治療過程中具有穩定的Mercuri得分。在一些實施例中，根據骨骼肌MRI成像，所述個體在所述治療過程中具有穩定的3點Dixon脂肪分數。在一些實施例中，根據骨骼肌MRI成像，所述個體在所述治療過程中具有穩定的進行或沒有進行B1校正的T2水。在一些實施例中，所述骨骼肌MRI是在所述個體的股四頭肌和/或腿繩肌中進行。在一些實施例中，所述Mercuri得分在至少3年（例如，至少4年、4.5年、5年或更長時間）內不改變超過5%（例如，不超過2%、1%、0.5%或更少）。

【0033】在根據上述任一種方法的一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比具有

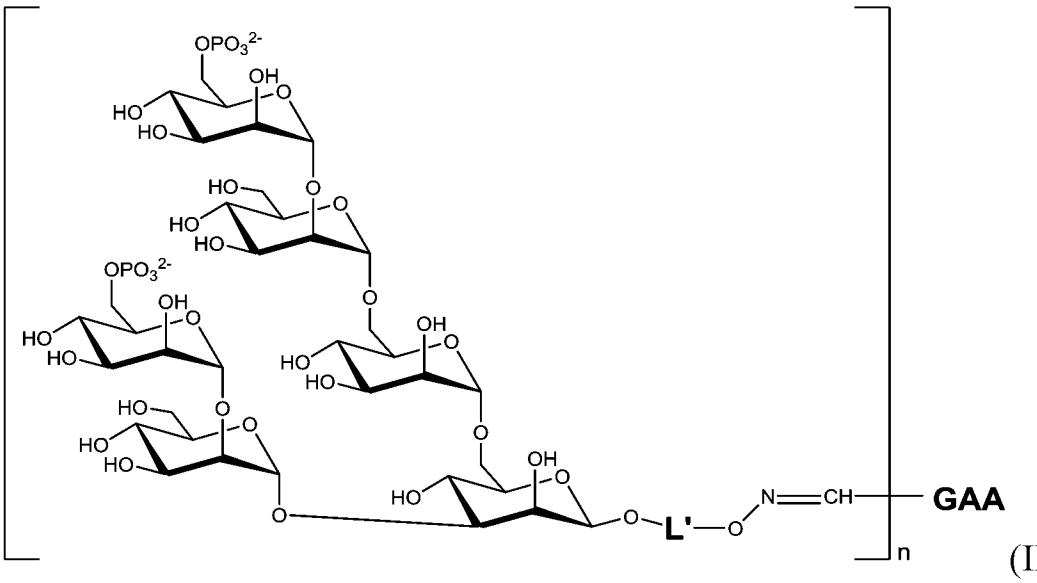
更低的治療相關不良事件（TEAE）風險。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比具有更低的輸注相關反應（IAR）風險。

【0034】 在根據上述任一種方法的一些實施例中，所述個體具有隨時間漸減的針對所述寡糖-蛋白質接合物的抗藥物抗體（ADA）水準。

【0035】 在根據上述任一種方法的一些實施例中，將所述醫藥組合物每兩周一次投予至所述個體。在一些實施例中，所述醫藥組合物是靜脈內投予的。

【0036】 在根據上述任一種方法的一些實施例中，所述醫藥組合物是從包含所述寡糖-蛋白質接合物的凍乾配製物重構的。在一些實施例中，所述醫藥上可接受的載劑包含甘露醇。在一些實施例中，所述醫藥上可接受的載劑包含甘胺酸。在一些實施例中，所述醫藥上可接受的載劑包含組胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為約6.2。在一些實施例中，所述醫藥上可接受的載劑包含約10-50 mM組胺酸、約0.25%-2%甘胺酸、約1%-4%甘露醇和約0.005%-0.05%聚山梨醇酯80。在一些實施例中，所述醫藥上可接受的載劑包含約10 mM組胺酸、約2%甘胺酸、約2%甘露醇和約0.01%聚山梨醇酯80。

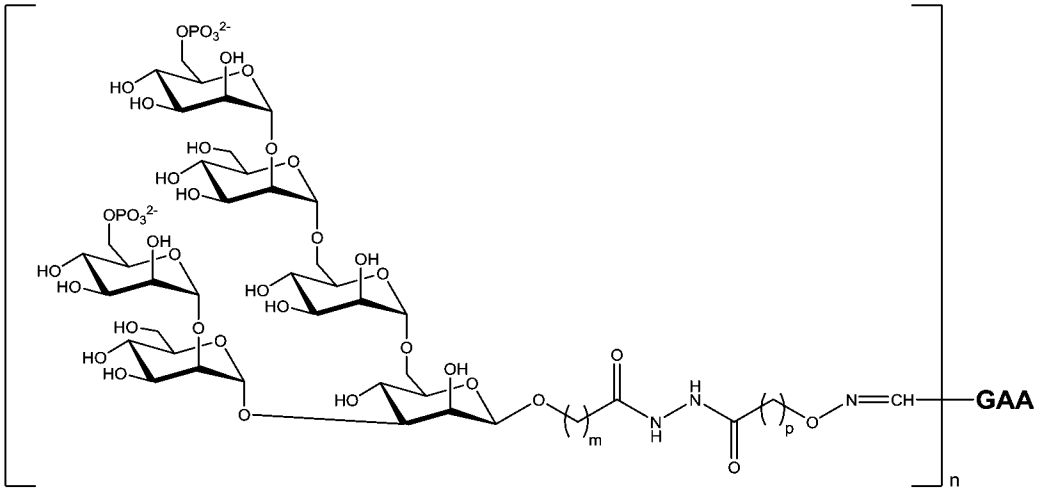
【0037】 在根據上述任一種方法的一些實施例中，所述寡糖-蛋白質接合物具有式II的結構：



(II)，

其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，L'是化學連接子，並且n是1至10。

【0038】 在根據上述任一種方法的一些實施例中，所述寡糖-蛋白質接合物具有式III的結構：



(III)，

其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，n是1至10，並且其中m和p獨立地選自範圍為1至10的整數。在一些實施例中，m是3並且p是1。在一些實施例中，n是5-7。

【0039】 在根據上述任一種方法的一些實施例中，所述GAA是在中國倉鼠卵巢（CHO）細胞中產生的人GAA。在一些實施例中，所述人GAA具有醣化形式α。在一些實施例中，所述寡糖-蛋白質接合物是艾瓦葡糖苷酶α（avalglucosidase alfa）。

【0040】 還提供了用於在治療LOPD中使用的組合物、套組和製品。

【圖式簡單說明】

【0041】 **圖1**匯總了用於實例1的臨床試驗的患者選擇以及關鍵的納入和排除標準。本研究（NCT02782741；EFC14028；2016-000942-77）是一項3期、多中心、多國、隨機、雙盲試驗，其比較了靜脈內艾瓦葡糖苷酶α與阿葡糖苷酶α在治療患有LOPD的患者方面的功效和安全性。

【0042】 **圖2**提供了研究設計、患者和時間表的示意性匯總。指示出研究和治療群組的不同階段。指示出靜脈內（IV）用於LOPD（晚發型龐貝病）（qow，每2周）。在預先指定的情況下，篩查期（多至14天）可以延長至多至8周。關於分層因素的隨機化（R）1:1比是基於基線用力肺活量、性別、年齡和國家（日本或日本除外）。主要分析期（PAP）包括研究藥物輸注、安全性評估和功效評

價。延長治療期（ETP）適用於所有患者，與先前隨機化無關。

【0043】 **圖3**描繪了患者預處置和分析群體。來自56個研究中心的總共100名患者被隨機化。在PAP中5名患者永久中止（全部在阿葡糖苷酶α組中）。95名患者進入ETP。在ETP中4名患者中止：3名來源於PAP艾瓦葡糖苷酶α組，並且1名先前在PAP阿葡糖苷酶α組中。91名患者正在參與ETP。記錄不良事件（AE）、主要分析期（PAP）和延長治療期（ETP）。截至2020年3月19日，ETP正在進行。

【0044】 **圖4**示出了臨床研究的基線人口統計學。基線人口統計學代表一般LOPD群體並且在兩個治療組中總體相似。對於一些參數，指示出了最大值（max）、最小值（min）和標準差（SD）值。

【0045】 **圖5**示出了6分鐘步行測試（6MWT）、用力肺活量（FVC）、最大呼氣壓力（MEP）和最大吸氣壓力（MIP）參數的基線特徵。在艾瓦葡糖苷酶α組中一（1）名患者沒有對基線時直立MIP和MEP占預計值%的評估；對於兩個參數，n = 50。基線特徵代表一般LOPD群體並且在兩個治療組中總體相似。

【0046】 **圖6**示出了掌上型測力法（HHD）、晚發型龐貝病（LOPD）、精神健康得分（MCS）、PCS、軀體健康得分（PCS）、快速運動功能測試（QMFT）和健康相關生活品質健康調查12條簡表（SF-12）參數的基線特徵。n值表示對每個參數進行基線評估的患者數量。對於一些參數，指示出了最大值（max）、最小值（min）和標準差（SD）值。基線特徵代表一般LOPD群體並且在兩個治療組中總體相似。

【0047】 **圖7**示出了在PAP期間暴露的持續時間。對於兩個組中大多數患者，研究藥物暴露的持續時間在9與12個月之間：艾瓦葡糖苷酶α組中的50/51（98.0%）患者和阿葡糖苷酶α組中的44/49（89.8%）患者。

【0048】 **圖8A至圖8B**示出了占預計FVC%和6MWT距離從基線到第49周的最小二乘（LS）均值絕對變化。**圖8A**示出了占預計FVC%從基線到第49周的LS均值絕對變化。**圖8B**示出了6MWT距離（m，米）從基線到第49周的LS均值絕對變化。與阿葡糖苷酶α相比，艾瓦葡糖苷酶α治療導致FVC和6MWT從基線到

第49周的更大改善。

【0049】 **圖9A至圖9B**示出了FVC和6MWT從基線到第49周的變化。**圖9A**示出了占預計FVC%從基線到第49周的最小二乘（LS）均值變化（95% CI）。**圖9B**示出了6MWT從基線到第49周的LS均值變化（95% CI）。

【0050】 **圖10**示出了占預計FVC%從基線到第49周的LS均值變化。與阿葡糖苷酶α相比，艾瓦葡糖苷酶α治療導致占預計FVC%的大2.43%的增加。在第49周時，與用阿葡糖苷酶α治療的參與者相比，用艾瓦葡糖苷酶α治療的參與者顯示預計FVC的大2.43%的增加（95% CI：-0.13%，4.99%）。在第49周時，相對於基線的LS均值變化%(SE)為艾瓦葡糖苷酶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”表示信賴區間，而“SE”表示標準誤差。

【0051】 **圖11**示出了6MWT距離（m）從基線到第49周的LS均值變化。與阿葡糖苷酶α相比，艾瓦葡糖苷酶α治療導致6MWT距離的大30.01 m的增加。在第49周時，相對於基線的LS均值（SE）變化（m）為艾瓦葡糖苷酶α = 32.21 m（9.93 m）（95% CI：12.47 m，51.94 m），阿葡糖苷酶α = 2.19 m（10.40 m）（95% CI：-18.48 m，22.86 m），並且差異=30.01 m（14.43 m）（95% CI：1.33 m，58.69 m；p=0.0405）。

【0052】 **圖12**示出了占預計6MWT距離%從基線到第49周的LS均值變化。與阿葡糖苷酶α相比，艾瓦葡糖苷酶α治療導致占預計6MWT距離%的大4.71%的增加。在第49周時，相對於基線的LS均值（SE）變化%為艾瓦葡糖苷酶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%），並且差異=4.71%(2.24%)(95% CI:0.25%，9.17%；p=0.0386）。

【0053】 **圖13A至圖13B**示出了艾瓦葡糖苷酶α相比於阿葡糖苷酶α在第49周時占預計MIP%和占預計MEP%相對於基線的變化趨勢。**圖13A**示出了從基線到第49周的占預計MIP% LS均值變化。**圖13B**示出了從基線到第49周的占預計MEP% LS均值變化。指示出了LS均值變化的差異。

【0054】 **圖14**示出了從基線到第49周的HHD綜合得分LS均值變化。與阿葡糖苷酶α相比，艾瓦葡糖苷酶α在第49周時HHD（下肢）得分相對於基線的變化顯示正趨勢。差異（LS均值[SE]）是106.97（67.17）；p = 0.1150；95% CI：-26.56，240.5。

【0055】 **圖15**示出了QMFT總得分從基線到第49周的LS均值變化。與阿葡糖苷酶α相比，艾瓦葡糖苷酶α在第49周時QMFT總得分相對於基線的變化顯示正趨勢。差異（LS均值[SE]）是2.08（0.94）；p = 0.0288；95% CI：0.22，3.95。

【0056】 **圖16A至圖16B**示出了健康相關生活品質健康調查12條簡表（SF-12）軀體健康得分（PCS）和精神健康得分（MCS）從基線到第49周的LS均值變化。**圖16A**示出了SF-12 PCS得分從基線到第49周的LS均值變化。**圖16B**示出了SF-12 MCS得分從基線到第49周的LS均值變化。指示出了LS均值變化的差異。相比於阿葡糖苷酶α，艾瓦葡糖苷酶α在第49周時SF-12（PCS和MCS得分）相對於基線的變化顯示正趨勢。

【0057】 **圖17**示出了艾瓦葡糖苷酶α的安全性概況。報告的數字是在每種類別中具有至少1次治療中出現的不良事件（TEAE）的患者數量（%）。輸注相關反應（IAR）定義為在輸注期間或在輸注後觀察期期間發生的與研究性治療相關或可能相關的不良事件。在PAP中，一名用阿葡糖苷酶α治療的患者由於急性心肌梗塞（不相關）的SAE而死亡。阿葡糖苷酶α組中四名患者由於AE而退出試驗（包括2名具有IAR的患者）；艾瓦葡糖苷酶α組中沒有患者退出。艾瓦葡糖苷酶α的安全性概況與NEO1和NEO-EXT研究中的先前長期經驗一致，沒有新的安全性信號。

【0058】 **圖18A至圖18B**示出了占預計FVC%和6MWT距離從第49周到第97周的LS均值變化。對20名轉換患者的初步分析顯示FVC和6MWT的另外增加。由於試驗中的順序招募，並非所有招募患者都具有到第97周的資料。

【0059】 **圖19**示出了所有隨機化患者的患者處置和分析群體。

【0060】 **圖20A至圖20B**示出了修改的意向治療（mITT）群體在PAP中的

基線人口統計學特徵。

【0061】 **圖21A至圖21D**示出了mITT群體在基線時的疾病特徵。

【0062】 **圖22A至圖22C**示出了mITT群體在PAP中的關鍵功效參數的基線值。

【0063】 **圖23A至圖23B**示出了安全性群體在PAP中的研究性藥物產品的持續時間。

【0064】 **圖24**示出了對mITT群體在PAP中的直立姿勢時FVC（占預計值%）的按訪視相對於基線的變化的估計值和假設檢定的主要分析。

【0065】 **圖25**示出了mITT群體的從PAP中的阿葡糖苷酶α轉換為ETP中的艾瓦葡糖苷酶α的患者的直立姿勢時FVC（占預計值%）從第49周直到第97周的變化。

【0066】 **圖26A至26B**示出了mITT群體在PAP中6MWT（以米計的步行距離和占預計值%）的按訪視相對於基線的變化的估計值和假設檢定。

【0067】 **圖27**示出了mITT群體的從PAP中的阿葡糖苷酶α轉換為ETP中的艾瓦葡糖苷酶α的患者從第49周直到第97周的6MWT（步行距離，以米計）變化。

【0068】 **圖28**示出了mITT群體（年齡為8歲或更大）在PAP中直立姿勢時MIP（占預計值%）和MEP（占預計值%）值的按訪視相對於基線的變化的估計值和假設檢定。

【0069】 **圖29**示出了mITT群體（年齡為6歲或更大）在PAP中掌上型測力法（下肢肌肉強度）的按訪視相對於基線的變化的估計值和假設檢定。

【0070】 **圖30**示出了mITT群體在PAP中快速運動功能測試的按訪視相對於基線的變化的估計值和假設檢定。

【0071】 **圖31A至圖31B**示出了mITT群體（年齡為18歲或更大）在PAP中的SF-12（PCS和MCS得分）按訪視相對於基線的變化的估計值和假設檢定。

【0072】 **圖32A至圖32B**示出了對安全性群體在PAP中的治療中出現的不良事件的概述。

【0073】 **圖33A至圖33B**示出了在重新分析資料後，艾瓦葡糖苷酶α相比於阿葡糖苷酶α在第49周時占預計MIP%和占預計MEP%相對於基線的變化趨勢。由於基線時的MIP占預計值%和MEP占預計值%不可信，排除了四名患者（每組中2名）。**圖33A**示出了在重新分析後，MIP占預計值%從基線到第49周的LS均值變化。LS均值變化的差異為4.40（3.04）；p＝0.1505；95% CI：-1.63，10.44。**圖33B**示出了在重新分析後，MEP占預計值%從基線到第49周的LS均值變化。LS均值變化的差異為2.51（4.14）；p＝0.5449；95% CI：-5.70，10.73。

【0074】 **圖34**示出了以下龐貝病生物標記的基線特徵：尿Hex4、丙胺酸轉胺酶（ALT）、天門冬胺酸轉胺酶（AST）、肌酸激酶（CK）和肌酸激酶心肌帶（CK-MB）。兩組中的龐貝病生物標記在基線時均升高。正常範圍如下：尿Hex4（mmol/mol）：0.194-3.36（男性和女性，年齡13-18歲），0.142-1.92（男性和女性，年齡> 18歲）；ALT（IU/L）：6-34（女性，年齡< 69歲）、6-32（女性，年齡> 69歲）、6-43（男性，10-18歲）、6-35（男性，年齡> 69歲）；AST（IU/L）：10-40（男性和女性，年齡7-18歲）、9-34歲（女性，年齡> 18歲）、11-36歲（男性，年齡> 18歲）；CK（IU/L）：18-169（女性，年齡16-18歲）、26-192（女性，年齡> 18歲）、18-408（男性，年齡16-18歲）、39-308（男性，年齡> 18歲）；CK-MB（μg/L）：0.6-6.3（男性和女性，所有年齡）。*n*值表示對每個參數進行基線評估的患者數量。

【0075】 **圖35A至圖35B**示出了龐貝病生物標記從基線到第49周的均值變化。**圖35A**示出了尿已糖四糖（Hex4）水準的變化百分比從基線到第49周的均值變化。**圖35B**示出了肌酸激酶（CK）水準的變化百分比從基線到第49周的均值變化。**圖35C**示出了從基線到第49周的均值尿Hex4水準。**圖35D**示出了從基線到第49周的均值肌酸激酶水準。在所有參數中，隨著時間的推移看到相對於基線的降低（均值 ± SD），其中在第49周時看到艾瓦葡糖苷酶α組中的患者相比於阿糖苷酶組中的患者具有更大的降低，在第49周時的一些值接近正常範圍。PAP，主要分析期；SD，標準差。尿Hex4（mmol/mol cre）的正常範圍（**圖35C**中加陰

影的）：0.194-3.36（男性和女性，年齡13-18歲）；和0.142-1.92（男性和女性，年齡> 18歲）。CK（IU/L）的正常範圍（**圖35D**中加陰影的）：18-169（女性，年齡16-18歲）；26-192（女性，年齡> 18歲）；以及18-408（男性，16-18歲）、39-308（男性，年齡> 18歲）。

【0076】 **圖36**示出了抗藥物抗體（ADA）和中和抗體（NAb）反應。研究期間每月對ADA進行評估，並且所有ADA均是抗艾瓦葡糖苷酶α抗體或抗阿葡糖苷酶α抗體。治療中出現的ADA的百分比如下計算：100 x (治療加強的 + 治療誘導的ADA陽性患者)/(可評價患者的數量)。治療誘導的ADA的百分比如下計算：100 x (治療誘導的ADA陽性患者)/(基線時ADA陰性的可評價患者的數量)。治療加強的ADA的百分比如下計算：100 x (治療加強的ADA陽性患者)/(基線時ADA陽性的可評價患者的數量)。

【0077】 **圖37A至圖37C**示出了在基線時的研究設計和特徵，如實例2中所述。**圖37A**是研究設計的示意圖。本研究包括兩個研究期：(1) 在先前治療過的和治療初治的LOPD參與者中對艾瓦葡糖苷酶α的開放標籤、多中心、多國、遞增劑量研究（NEO1，NTC01898364）；和 (2) 在第一項研究中招募的先前治療過的和治療初治的LOPD參與者中對艾瓦葡糖苷酶α的開放標籤、多中心、多國研究（NEO-EXT，NTC02032524）。**圖37B**是在先前治療過和治療初治的LOPD參與者中對艾瓦葡糖苷酶的NEO1多中心、多國、開放標籤、遞增劑量研究的示意圖（Pena, L.D.M.等人 (2019) *Neuromuscul Disord.* 29(3):167-186）。**圖37C**示出了第一項研究的基線時的參與者特徵，如實例2中所述。根據Quanjer, P.H.等人 (2012) *Eur Respir J.* 40(6):1324-43計算預計直立FVC。當在圖中顯現時：qow，每隔一周；LOPD，晚發型龐貝病；*對阿葡糖苷酶α初治；†先前阿葡糖苷酶α ≥ 9個月；6MWT，6分鐘步行測試；FVC，用力肺活量；SD，標準差。

【0078】 **圖38**示出了第一研究期的基線時的疾病負擔，如實例2中所述。當在圖中顯現時：6MWT，6分鐘步行測試；GMFM-88，粗大運動功能測量-88；GSGC，步態、登樓梯、高爾動作、椅子測試；HHD，掌上型測力法；QMFT，

快速運動功能測試；以及SD，標準差。使用的Mercuri分級為：1＝正常外觀；2＝輕度受累；3＝中度受累；4＝重度受累。對於具有B1的T2，異常值定義為> 39 ms。

【0079】 **圖39**示出了基線股四頭肌Mercuri等級與醣原組織面積之間的關係。

【0080】 **圖40A至圖40D**示出了個體參與者在股四頭肌和腘繩肌中的3點Dixon脂肪分數軌跡。**圖40A至圖40B**示出了在NEO1（基線）和NEO-EXT期間，初治組股四頭肌（n＝7）（圖**40A**）和腘繩肌（n＝7）（**圖40B**）中的3點Dixon脂肪分數軌跡。**圖40A至圖40B**示出了在NEO1（基線）和NEO-EXT期間，轉換組股四頭肌（n＝9）（**圖40C**）和腘繩肌（n＝9）（**圖40D**）中的3點Dixon脂肪分數軌跡。當在圖中顯現時：CI，信賴區間；qow，每隔一周。顯示的值是基於左偏側性和右偏側性的平均值。假定非結構化協方差結構，使用隨機截距模型計算斜率，其中時間（周）為固定效應，並且截距為隨機效應。

【0081】 **圖41A**示出了在測量呼吸肌功能、功能耐久性、肌肉強度和運動功能的主要（FVC）、次要和其他功效結局中，艾瓦葡糖苷酶α組相比於阿葡糖苷酶α組相對於基線的變化的LS均值（95% CI）差異。**圖41B**示出了在測量健康相關的生活品質（QoL）的次要和其他功效結局中，艾瓦葡糖苷酶α組相比於阿葡糖苷酶α組相對於基線的變化的LS均值變化（95% CI）差異。EuroQol 5個維度5個回應水準量表（EQ-5D-5L）健康效用值是按治療基於使用英國關稅的健康狀態效用值（5L）確定的（crosswalk方法）。對於龐貝疾病症狀量表（PDSS），呼吸急促得分包括呼吸和躺下時的呼吸；總體疲勞得分包括疲倦、疲勞、任何地方的肌肉無力、下身肌肉無力和上身肌肉無力；上肢無力得分包括臂部肌肉無力和手部肌肉無力；並且疼痛得分包括肌肉酸痛和疼痛；疲勞/疼痛得分包括總體疲勞得分、上肢無力得分和疼痛得分。對於龐貝病影響量表（PDIS），情緒得分包括焦慮、擔憂和抑鬱；並且完成活動難度得分包括步行難度、攀登難度、起立難度、彎腰難度和蹲下難度。當在圖中顯現時：6MWT，6分鐘步行測

試；EQ-5D-5L，EuroQol 5個維度5個回應水準量表；EQ-5D-VAS，EuroQol 5維度視覺類比量表；FVC，用力肺活量；HHD，掌上型測力法；MCS，精神健康總評；MEP，最大呼氣壓力；MIP，最小呼氣壓力；PCS，軀體健康總評；PDIS，龐貝病影響量表；PDSS，龐貝病症狀量表；PGIC，患者總體變化印象；QMFT，快速運動功能測試；R-Pact，Rasch建立的龐貝特異性活動；和SF-12，健康調查12項簡表。

【0082】 **圖42A**示出了從基線到第49周的均值丙胺酸轉胺酶（ALT）水準。**圖42B**示出了ALT水準從基線到第49周的均值變化百分比。SD，標準差。ALT（IU/L）的正常範圍（**圖42A**中加陰影的）：6-34（女性，年齡< 69歲）；6-32（女性，年齡> 69歲）；6-43（男性，年齡10-18歲）；以及6-35歲（男性，年齡> 69歲）。

【0083】 **圖43A**示出了從基線到第49周的均值天門冬胺酸轉胺酶（AST）水準。**圖43B**示出了AST水準從基線到第49周的均值變化百分比。SD，標準差。AST（IU/L）的正常範圍（**圖43A**中加陰影的）：6-34（女性，年齡< 69歲）；6-32（女性，年齡> 69歲）；6-43（男性，年齡10-18歲）；以及6-35歲（男性，年齡> 69歲）。

【實施方式】

【0084】 **相關申請的交叉引用**

【0085】 本申請案係請求於2020年6月14日提交的美國臨時專利申請號63/038,857、於2020年9月9日提交的美國臨時專利申請號63/076,037、於2021年2月9日提交的美國臨時專利申請號63/147,629和於2021年3月5日提交的美國臨時專利申請號63/157,490的優先權權益，將所述申請中每一篇的內容藉由引用以其整體併入本文。

【0086】 本申請案提供用於使用寡糖-酸性α-葡糖苷酶（GAA）接合物治療晚發型龐貝病（LOPD）的組合物和方法。在一些實施例中，所述寡糖-GAA接合物是艾瓦葡糖苷酶α。艾瓦葡糖苷酶α在人類患者中的臨床試驗證明了本文所

述的組合物用於治療LOPD的功效和安全性。

I. 定義

【0087】本文所用的術語與本領域通常所用的術語相同，除非下文另外定義。

【0088】術語“酸性α-葡糖苷酶”與“GAA”在本文中可互換使用，是指蛋白質酸性α-葡糖苷酶。在一些實施例中，所述GAA是重組GAA。在一些實施例中，所述GAA是人GAA。

【0089】如本文所用，“治療（treatment）”或“治療（treating）”是用於獲得有益或所需結果（包括臨床結果）的方法。出於本申請的目的，有益或所需臨床結果包括但不限於以下中的一種或多種：減少所述疾病所致的一種或多種症狀、減小所述疾病的範圍、穩定所述疾病（例如，預防或延遲所述疾病的惡化）、預防或延遲所述疾病的擴散、預防或延遲所述疾病的發生或復發、延遲或減慢所述疾病的進展、改善所述疾病狀態、提供所述疾病的緩解（部分或完全）、減小治療所述疾病所需的一種或多種其他藥物的劑量、延遲所述疾病的進展、提高生活品質和/或延長存活期。“治療”還涵蓋減少龐貝病（如LOPD）的病理後果。本申請案的方法考慮了這些治療方面中的任何一個或多個。

【0090】術語“個體”、“受試者”與“患者”在本文中可互換使用以描述哺乳動物，包括人。在一些實施例中，所述個體是人。在一些實施例中，所述個體患有LOPD。在一些實施例中，所述個體需要治療。

【0091】如本領域中所理解，“有效量”是指組合物（例如包含艾瓦葡糖苷酶α的組合物）足以產生所需治療結局（例如，降低LOPD的一種或多種症狀的嚴重程度或持續時間，使所述嚴重程度穩定，或將所述一種或多種症狀消除）的量。對於治療性使用，有益或所需結果包括例如減少所述疾病導致的一種或多種症狀（生化、組織學和/或行為的症狀，包括其併發症和在疾病發展期間呈現出的中間病理表型）、提高患有所述疾病的那些患者的生活品質、減少治療疾病所需的其他藥物的劑量、增強另一種藥物的效果、延遲所述疾病的進展和/

或延長患者存活期。在一些實施例中，所述治療劑的有效量可以延長存活期（包括總存活期和無進展存活期）；引起客觀反應（包括完全反應或部分反應）；在一定程度上緩解所述疾病或病症的一種或多種體征或症狀；和/或提高所述受試者的生活品質。

【0092】 如本文所用，“基線值”是指在治療開始之前或治療開始時個體的臨床參數或生物標記的值。

【0093】 術語“醫藥組合物”是指如下製劑：其所呈形式使得其中所含活性成分的生物活性有效，並且其不含對將被投予所述配製物的受試者具有不可接受的毒性的另外的組分。

【0094】 “醫藥上可接受的載劑”是指藥物配製物中除了活性成分以外的對受試者無毒的一種或多種成分。醫藥上可接受的載劑包括但不限於緩衝液、賦形劑、穩定劑、冷凍保護劑、張度劑、防腐劑及其組合。

【0095】 術語“包裝說明書(package insert)”用於指治療產品的商業包裝中通常包括的說明書，其含有關於涉及此類治療產品的使用的適應症、用法、劑量、投予、組合療法、禁忌證和/或警告的資訊。

【0096】 “製品”是任何製造物（例如，包裝或容器）或套組，其包含至少一種試劑（例如，用於治療疾病或病症（例如，LOPD）的藥物）或者用於特異性檢測本文所述生物標記的探針。在某些實施例中，該製造物或套組作為用於實施本文所述的方法的單元進行促銷、分發或銷售。

【0097】 這裡對“約”值或參數的提及包括（並描述）針對該值或參數本身的變化。例如，關於“約X”的描述包括“X”的描述。

【0098】 如本文所用，對“不是”某個值或參數的提及通常意指並描述“不同於”某個值或參數。例如，方法並非用於治療X型疾病意指所述方法用於治療除了X以外的類型的疾病。

【0099】 本文使用的術語“約X-Y”具有與“約X至約Y”相同的含義。

【0100】 如本文中以及在所附申請專利範圍中所用，單數形式“一個/一種

（a/an）”或“所述（the）”包括複數指代物，除非上下文明確指示其他情況。

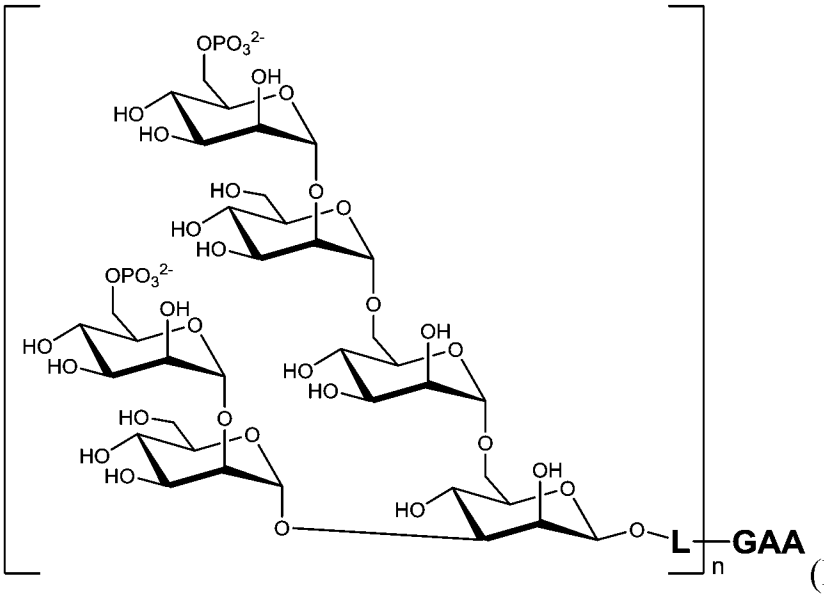
【0101】如本文所用，術語“和/或”，如“A和/或B”這樣的短語旨在包括A和B兩者；A或B；A（單獨）；和B（單獨）。同樣地，如本文所用，術語“和/或”，如“A、B和/或C”這樣的短語旨在涵蓋以下實施例中的每一個：A、B和C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A和C；A和B；B和C；A（單獨）；B（單獨）；和C（單獨）。

【0102】應瞭解，為清楚起見在分開的實施例的上下文中描述的本發明技術的某些特徵也可以在單個實施例中組合提供。相反，為了簡潔起見，在單個實施例的背景中描述的本發明技術的多種特徵也可以分開提供或以任何合適的子組合來提供。關於本文所述組合物和方法的實施例的所有組合明確涵蓋於本發明技術中並且公開於本文中，就如同單獨且明確地公開每種和每個組合一樣。另外，在描述此類變數的實施例中，所述組合物和方法的特徵和特性的所有子組合也明確涵蓋於本發明技術中並且公開於本文中，就如同在本文中單獨且明確地公開每種和每個這種子組合一樣。

II. 治療方法

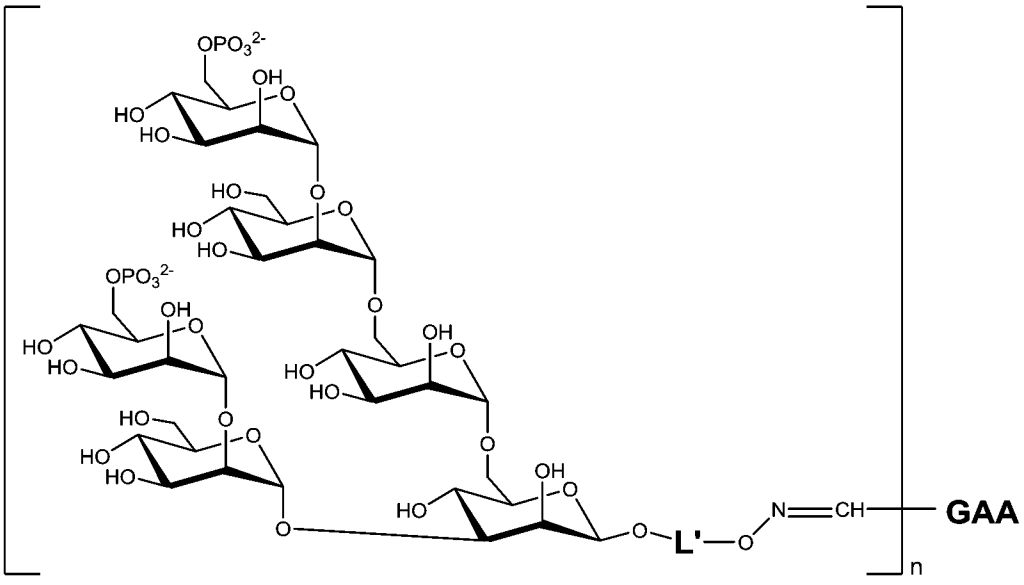
【0103】本申請提供在有需要的個體中使用本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）治療龐貝病（如晚發型龐貝病（LOPD））的方法。

【0104】在一些實施例中，本公開文提供一種在人個體中治療龐貝病的方法，所述方法包括向所述個體投予有效量的醫藥組合物，所述醫藥組合物包含寡糖-蛋白質接合物，其中所述寡糖蛋白質和醫藥上可接受的載劑，其中所述寡糖-蛋白質接合物具有式I的結構：



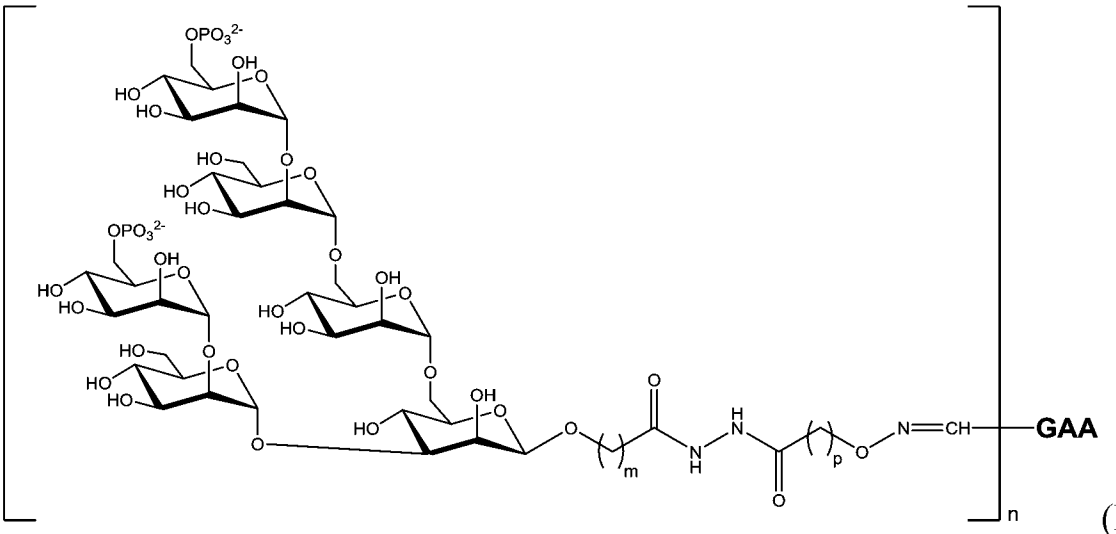
(I)，

其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，L是連接所述寡糖與所述GAA的化學連接子，並且n是1至10。在一些實施例中，將所述醫藥組合物以約5 mg/kg至約40 mg/kg（例如，約20 mg/kg）的劑量投予。在一些實施例中，所述醫藥上可接受的載劑包含組胺酸、甘胺酸、甘露醇和/或聚山梨醇酯80。在一些實施例中，所述醫藥上可接受的載劑包含約10-50 mM（例如，約10 mM）組胺酸、約0.25%-2%（例如，約2%）甘胺酸、約1%-4%（例如，約2%）甘露醇和約0.005%-0.05%（例如，約0.01%）聚山梨醇酯80。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為約5.5至約6.5，如約6.2。在一些實施例中，所述龐貝病是LOPD。在一些實施例中，所述寡糖-蛋白質接合物具有式 (II) 的結構：



(II)，

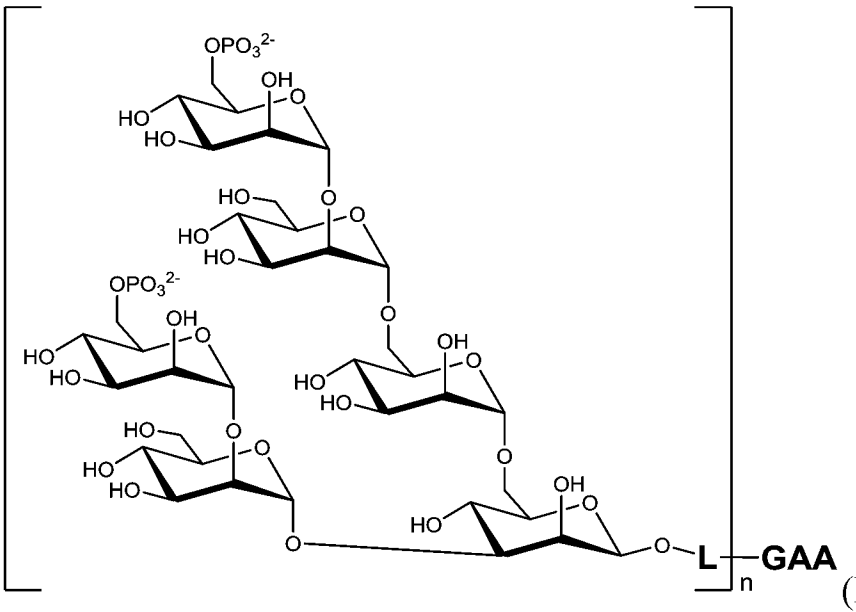
其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，L'是化學連接子，並且n是1至10。在一些實施例中，所述寡糖-蛋白質接合物具有式 (III) 的結構：



(III)，

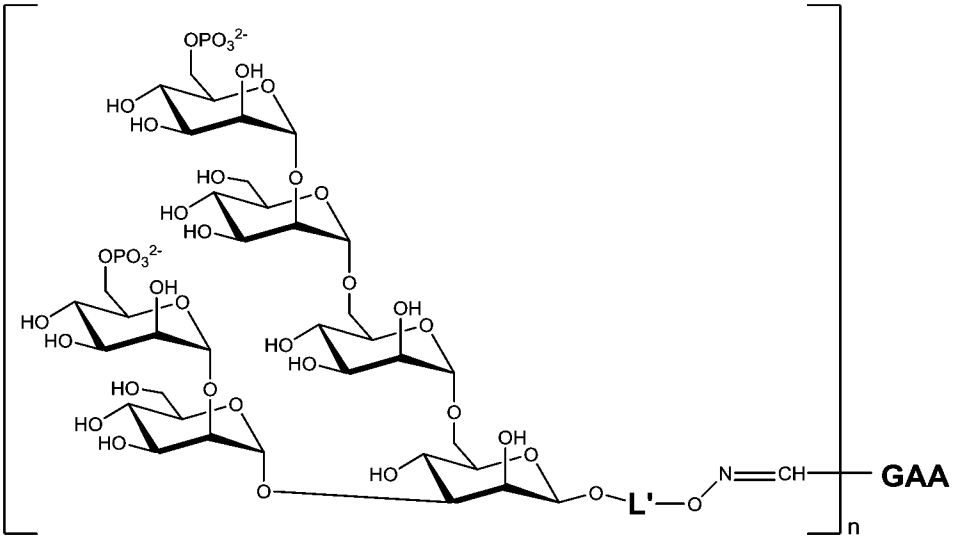
其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，n是1至10，並且m和p獨立地選自範圍為1至10的整數。在一些實施例中，m是3並且p是1。在一些實施例中，n是5-7。在一些實施例中，所述寡糖-蛋白質接合物是艾瓦葡糖苷酶α（avalglucosidase alfa）。在一些實施例中，所述寡糖-蛋白質接合物是艾瓦葡糖苷酶α（avalglucosidase alfa）。在一些實施例中，所述個體在所述治療開始時是約3歲至約18歲。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療之前具有約30%至約50%的用力肺活量（FVC）占預計值百分比。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療之前能夠在不停止或不使用輔助裝置的情況下行走約40米至約50米。

【0105】 在一些實施例中，提供一種治療人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含寡糖-蛋白質接合物和醫藥上可接受的載劑，其中所述寡糖-蛋白質接合物具有式I的結構：



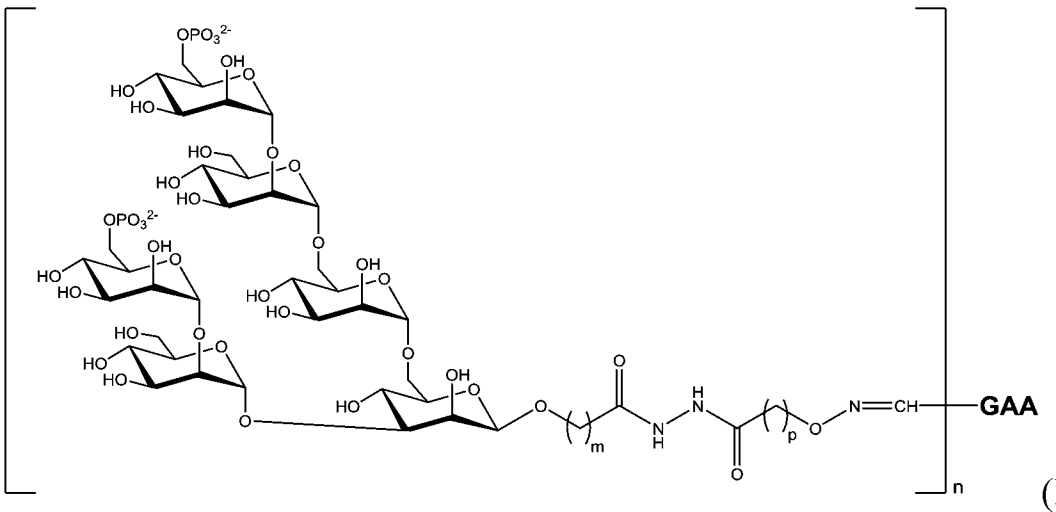
(I)，

其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，L是連接所述寡糖與所述GAA的化學連接子，並且n是1至10，並且其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予。在一些實施例中，所述寡糖-蛋白質接合物具有式II的結構：



(II)，

其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，L'是化學連接子，並且n是1至10。在一些實施例中，所述寡糖-蛋白質接合物具有式III的結構：



(III)，

其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，n是1至10，並且m和p獨立地選自範圍為1至10的整數。在一些實施例中，m是3並且p是1。在一些實施例中，n是5-7。在一些實施例中，所述寡糖-蛋白質接合物是艾瓦葡糖苷酶α（avalglucosidase alfa）。在一些實施例中，所述個體在所述治療開始時是約3歲至約18歲。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療之前具有約30%至約50%的用力肺活量（FVC）占預計值百分比。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療之前能夠在不停止或不使用輔助裝置的情況下行走約40米至約50米。

【0106】用力肺活量（FVC）是用於評估龐貝病患者的呼吸肌強度的常用臨床參數。FVC資料通常被報告為占FVC預計正常值的百分比，其在本文中稱為“FVC占預計值百分比”、“FVC占預計值%”或“FVC%”。FVC是如藉由肺量測定法測量的，在盡可能深呼吸後可以從患者肺部用力呼出的空氣量。當患者處於直立姿勢時，可以評估FVC。FVC的減少與呼吸系統併發症和死亡的發生率增加相關。

【0107】在一些實施例中，提供一種治療一名人個體或多名人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體或所述多名人個體中的每一名投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約1.1%、至少約2.3%或至少約4.6%的直立姿勢時FVC%平均增加。在一些實施

例中，提供一種治療一名人個體或多名人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體或所述多名人個體中的每一名投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約1.1%至約4.7%的95%信賴區間內約2.89%的直立姿勢時FVC%平均增加。在一些實施例中，提供一種治療人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，並且所述個體在接受至少約49周的所述治療後具有至少約1.13%（例如，至少約2.89%）的直立姿勢時FVC%增加。在一些實施例中，提供增加患有LOPD的人個體中的FVC的方法，所述方法包括向所述個體投予包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑的醫藥組合物，並且其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予。在一些實施例中，所述寡糖-蛋白質接合物是艾瓦葡糖苷酶α（avalglucosidase alfa）。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約2.43%的直立姿勢時FVC%增加。

【0108】在一些實施例中，當治療特定持續時間後測量時，所述個體具有至少約以下值中的任一個的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。在一些實施例中，當治療特定持續時間後測量時，所述個體具有約以下值中的任一個的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，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有至少約以下值中的任一個的FVC%增加：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時

間後測量時，相對於基線，所述個體具有不超過約以下值中的任一個的FVC%增加：90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些實施例中，所述個體具有約以下值中的任一個的FVC%增加：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述個體在接受特定持續時間的所述治療後與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比具有至少約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。在一些實施例中，所述個體的FVC%是在治療約以下值中的任一時間後測量的：1個月、2個月、3個月、13周、6個月、25周、7個月、8個月、9個月、37周、49周、12個月、2年、5年、10年或更長時間，包括這些值之間的任何值或範圍。

【0109】在一些實施例中，所述個體在治療至少約13周後具有約1.5至約4.59（例如，約3.05或更多）的FVC%增加。在一些實施例中，所述個體在治療至少約25周後具有約1.62至約4.80（例如，約3.21或更多）的FVC%增加。在一些實施例中，所述個體在治療至少約37周後具有約0.23至約4.19（例如，約2.21或更多）的FVC%增加。在一些實施例中，所述個體在治療至少約49周後具有約1.13至約4.65（例如，約2.89或更多）的FVC%增加。

【0110】在一些實施例中，所述個體在接受至少約13周的所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約2.40%的直立姿勢時FVC%增加。在一些實施例中，所述個體在接受至少約25周的所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約2.64%的直立姿勢時FVC%增加。在一些實施例中，所述個體在接受至少約37周的所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約1.66%的直立姿勢時FVC%增加。在一些實施例中，所述個體在接受至少約49周的所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約2.43%的直立姿勢時FVC%增加。

【0111】在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在信賴區間內約2.89%或在2%與3%之間的直立姿勢時FVC%平均增加。在一些實施例中，

直立姿勢時FVC%平均增加在1%與5%之間或在1.1%至4.7%之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間是在1.1%至4.7%之間。在其他實施例中，在所述個體接受49周的治療後，直立姿勢時FVC%平均增加是約2.89%，其95%信賴區間為1.1%至4.7%。

【0112】在一些實施例中，向多名個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在信賴區間內約2.89%的直立姿勢時FVC%平均增加。在一些實施例中，直立姿勢時FVC%的平均增加在1.1%至4.7%之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間是在1.1%至4.6%之間。在其他實施例中，直立姿勢時FVC%平均增加是約2.89%，其95%信賴區間為1.1%至4.6%。在一些實施例中，所述多名個體是51名個體。

【0113】在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有至少約2.3%的直立姿勢時FVC%增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有至少約2.0%的直立姿勢時FVC%增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在1.1%與4.6%之間的直立姿勢時FVC%增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在2.3%與5.0%之間的直立姿勢時FVC%增加。

【0114】最大吸氣壓力（MIP）和最大呼氣壓力（MEP）測量呼吸肌的最大施力MIP和MEP是用於評估患有龐貝病的患者的呼吸功能的臨床參數。MIP和MEP可以使用壓力計進行測量。“MIP占預計值百分比”、“MIP占預計值%”或“MIP%”是指患者的MIP占預計正常值的百分比。“MEP占預計值百分比”、“MEP占預計值%”或“MEP%”是指患者的MEP占預計正常值的百分比。

【0115】在一些實施例中，提供一種治療一名人個體或多名人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體或所述多名人個體中的每一名投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約4.5%、至少約8.7%或至少約12.5%的直立姿勢時最大吸氣壓力占預計值百分比

（MIP%）平均增加。在一些實施例中，提供一種治療一名人個體或多名人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體或所述多名人個體中的每一名投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約4.5%至約12.9%的95%信賴區間內約8.7%的直立姿勢時最大吸氣壓力占預計值百分比（MIP%）平均增加。

【0116】在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有不超過約0.29%的直立姿勢時最大吸氣壓力占預計值百分比（MIP%）降低。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比低至少約2.58%的直立姿勢時MIP%降低。

【0117】在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有至少約8.70%的直立姿勢時最大吸氣壓力占預計值百分比（MIP%）增加。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約4.40%的直立姿勢時MIP%增加。

【0118】在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有至少約以下值中的任一個的直立姿勢時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。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有約以下值中的任一個的直立姿勢時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，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述個體在接受特定持續時間的所述治療後與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比具有至少約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%或更多的直立姿勢時MIP%增加。在一些實施例中，所述個體的直立姿勢時MIP%是在治療約以下值中的任一時間後測量的：1個月、2個月、3個月、13周、6個月、25周、7個月、8個月、9個月、37周、49周、12個月、2年、5年、10年或更長時間，包括這些值之間的任何值或範圍。

【0119】在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在信賴區間內約8.7%或在5%與10%之間或在7%與9%之間的直立姿勢時MIP%平均增加。在一些實施例中，直立姿勢時MIP%平均增加在4.5%與12.9%之間或在4%與15%之間或在5%與13%之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間是在4.5%至12.9%之間。在其他實施例中，在所述個體接受49周的治療後，直立姿勢時MIP%平均增加是約8.7%，其95%信賴區間為4.5%至12.9%。

【0120】在一些實施例中，向多名個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在信賴區間內約8.7%的直立姿勢時MIP%平均增加。在一些實施例中，直立姿勢時MIP%平均增加在4.5%至12.9%之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間是在4.5%至12.9%之間。在其他實施例中，直立姿勢時MIP%平均增加是約8.7%，其95%信賴區間為4.5%至12.9%。在一些實施例中，所述多名個體是48名個體。

【0121】在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有至少約6.5%的直立姿勢時MIP%增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有至少約6.6%的直立姿勢時MIP%增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的

治療後具有在6.6%與8.8%之間的直立姿勢時MIP%增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在6.5%與9%之間的直立姿勢時MIP%增加。

【0122】在一些實施例中，提供一種治療一名人個體或多名人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體或所述多名人個體中的每一名投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約5.2%、至少約10.9%、至少約14.3%或至少約16.5%的直立姿勢時最大呼氣壓力百分比（MEP%）平均增加。在一些實施例中，提供一種治療一名人個體或多名人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體或所述多名人個體中的每一名投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約5.2%至約16.5%的95%信賴區間內至少約10.9%的直立姿勢時最大呼氣壓力百分比（MEP%）平均增加。

【0123】在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有至少約2.39%的直立姿勢時最大呼氣壓力占預計值百分比（MEP%）增加。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比低至少約2.61%的直立姿勢時MEP%增加。

【0124】在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有至少約10.89%的直立姿勢時最大呼氣壓力占預計值百分比（MEP%）增加。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約2.51%的直立姿勢時MEP%增加。

【0125】在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，

所述個體具有至少約以下值中的任一個的直立姿勢時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。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有約以下值中的任一個的直立姿勢時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，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述個體在接受特定持續時間的所述治療後與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比具有至少約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%或更多的直立姿勢時MEP%增加。在一些實施例中，所述個體的直立姿勢時MEP%是在治療約以下值中的任一時間後測量的：1個月、2個月、3個月、13周、6個月、25周、7個月、8個月、9個月、37周、49周、12個月、2年、5年、10年或更長時間，包括這些值之間的任何值或範圍。

【0126】在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在信賴區間內約10.9%或在5%與15%之間或在8%與12%之間或在9%與11%之間的直立姿勢時MEP%平均增加。在一些實施例中，直立姿勢時MEP%平均增加在5.2%至16.5%之間或在5%與17%之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在5.2%至16.5%之間或在5%與17%之間。在其他實施例中，在所述個體接受49周的治療後，直立姿勢時MEP%平均增加是約10.9%，其95%信賴區間為5.2%至16.5%或在5%與17%之間。

【0127】在一些實施例中，向多名個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在信賴區間內約10.9%的直立姿勢時MEP%平均增加。在一些實施例中，直立姿勢時MEP%平均增加在5.2%至16.5%之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間是在5.2%至16.5%之間。在其他實施例中，直立姿勢時MEP%平均增加是約10.9%，其95%信賴區間為5.2%至16.5%。在一些實施例中，所述多名個體是51名個體。

【0128】在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有至少約11.3%的直立姿勢時MEP%增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有至少約8.1%的直立姿勢時MEP%增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在8.1%與13.7%之間的直立姿勢時MEP%增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在11.3%與14%之間的直立姿勢時MEP%增加。

【0129】6分鐘步行測試（6MWT）距離是用於評估龐貝病患者的運動功能的臨床參數。如本文所用，6MWT評估能夠在不停止或不使用輔助裝置的情況下行走至少40米的患者在6分鐘內步行的距離。例如，如果在治療特定持續時間後，相對於基線，所述個體能夠在6分鐘內步行更大距離，則6MWT有所改善。如本文所用，“6MWT占預計值百分比”或“6MWT%”是指患者的6MWT距離占預計正常值的百分比。

【0130】在一些實施例中，提供一種治療一名人個體或多名人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體或所述多名人個體中的每一名投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約12.5 m、至少約23 m或至少約50 m的6分鐘步行測試（6MWT）距離平均增加。在一些實施例中，提供一種治療一名人個體或多名人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體或所述多名人個體中的每一名投予醫藥組合物，所述醫

藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約12.4米至約52米的95%信賴區間內約32.2米的6分鐘步行測試（6MWT）距離平均增加。在一些實施例中，提供一種治療一名人個體或多名人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體或所述多名人個體中的每一名投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α)和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約2%、至少約3.5%或至少約8%的6MWT占預計值百分比（6MWT%）平均增加。在一些實施例中，提供一種治療一名人個體或多名人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體或所述多名人個體中的每一名投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約1.9%至約8.1%的95%信賴區間內約5.0%的6MWT占預計值百分比（6MWT%）平均增加。在一些實施例中，提供一種治療人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，並且所述個體在接受至少約49周的所述治療後具有至少約12.47米（例如，至少約32.21米）的6MWT距離增加。在一些實施例中，提供一種治療人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，並且所述個體在接受至少約49周的所述治療後具有至少約1.95%（例如，至少約5.02%）的6MWT%增加。在一些實施例中，提供增加患有LOPD的人個體中的6MWT距

離或6MWT%的方法，所述方法包括向所述個體投予包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑的醫藥組合物，並且其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予。在一些實施例中，所述寡糖-蛋白質接合物是艾瓦葡糖苷酶α（avalglucosidase alfa）。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比長至少約30.01米的6MWT距離增加。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比長至少約4.71%的6MWT%增加。

【0131】在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有至少約以下值中的任一個的6MWT距離增加：0.5、1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60米或更多米。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有約以下值中的任一個的6MWT距離增加：0.5、1、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60米或更多米，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，當治療特定持續時間後測量時，所述個體具有至少約以下值中的任一個的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。在一些實施例中，當治療特定持續時間後測量時，所述個體具有約以下值中的任一個的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，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有至少約以下值中的任一個的6MWT距離或6MWT%增加：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有不超過約以下值中的任一個的

6MWT距離或6MWT%增加：90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些實施例中，所述個體具有約以下值中的任一個的6MWT距離或6MWT%增加：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述個體在接受特定持續時間的所述治療後與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比具有至少約5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60米或更長的6MWT距離增加。在一些實施例中，所述個體在接受特定持續時間的所述治療後與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比具有至少約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。在一些實施例中，所述個體的6MWT距離或6MWT%是在治療約以下值中的任一時間後測量的：1個月、2個月、3個月、13周、6個月、25周、7個月、8個月、9個月、37周、49周、12個月、2年、5年、10年或更長時間，包括這些值之間的任何值或範圍。

【0132】在一些實施例中，所述個體在治療至少約13周後具有約0.57 m至約35.47 m（例如，約18.02 m或更多）的6MWT距離增加。在一些實施例中，所述個體在治療至少約13周後具有約0.16%至約5.52%（例如，約2.84%或更多）的6MWT%增加。在一些實施例中，所述個體在治療至少約25周後具有約7.43m至約47.09m（例如，約27.26m或更多）的6MWT距離增加。在一些實施例中，所述個體在治療至少約25周後具有約1.17%至約7.28%（例如，約4.23%或更多）的6MWT%增加。在一些實施例中，所述個體在治療至少約37周後具有約10.44m至約46.62m（例如，約28.43m或更多）的6MWT距離增加。在一些實施例中，所述個體在治療至少約37周後具有約1.66%至約7.23%（例如，約4.44%或更多）的6MWT%增加。在一些實施例中，所述個體在治療至少約49周後具有約12.47m至約51.94m（例如，約32.21m或更多）的6MWT距離增加。在一些實施例中，所述個體在治療至少約49周後具有約1.95%至約8.09%（例如，約5.02%或更多）的

6MWT%增加。

【0133】在一些實施例中，所述個體在接受至少約13周的所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比長至少約2.91 m的6MWT距離增加。在一些實施例中，所述個體在接受至少約13周的所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比長至少約0.88%的6MWT%增加。在一些實施例中，所述個體在接受至少約25周的所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比長至少約17.67m的6MWT距離增加。在一些實施例中，所述個體在接受至少約25周的所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比長至少約3.09%的6MWT%增加。在一些實施例中，所述個體在接受至少約37周的所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比長至少約12.94m的6MWT距離增加。在一些實施例中，所述個體在接受至少約37周的所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比長至少約2.30%的6MWT%增加。在一些實施例中，所述個體在接受至少約49周的所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比長至少約30.01m的6MWT距離增加。在一些實施例中，所述個體在接受至少約49周的所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比長至少約4.71%的6MWT%增加。

【0134】在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在信賴區間內約32.2 m或在30 m與35 m之間的6MWT距離平均增加。在一些實施例中，6MWT距離平均增加在12.5 m至51.9 m之間或在12 m與52 m之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在12.5 m至51.9 m之間或在12 m與52 m之間。在其他實施例中，在所述個體接受49周的治療後，6MWT距離平均增加是約32.2 m，其95%信賴區間為12.5 m至51.9 m或在12 m與52 m之間。

【0135】在一些實施例中，向多名個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在信賴區間內約32.2 m的6MWT距離平均增加。在一些實施例中，6MWT距離平均增加在12.5 m至51.9 m之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在12.5 m至51.9 m之間。在其他實施例中，

6MWT距離平均增加是約32.2 M，其95%信賴區間為12.5 m至51.9 m。在一些實施例中，所述多名個體是51名個體。

【0136】在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約23 m的6MWT距離增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約23 m的6MWT距離增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在12.5 m與52 m之間的6MWT距離增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在23 m與52 m之間的6MWT距離增加。

【0137】在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在信賴區間內約5.0%的6MWT%平均增加。在一些實施例中，6MWT%平均增加在2.0%至8.0%之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間是在2.0%至8.0%之間。在其他實施例中，在所述個體接受49周的治療後，6MWT%平均增加是約5.0%，其95%信賴區間為2.0%至8.0%。

【0138】在一些實施例中，向多名個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在信賴區間內約5.0%的6MWT%平均增加。在一些實施例中，6MWT%平均增加在2.0%至8.0%之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間是在2.0%至8.0%之間。在其他實施例中，6MWT%平均增加是約5.0%，其95%信賴區間為2.0%至8.0%。在一些實施例中，所述多名個體是51名個體。

【0139】在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約2.0%的6MWT%增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約3.5%的6MWT%增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在3.5%與8.0%之間的6MWT%增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在2.0%與8.0%之間的6MWT%增加。

【0140】掌上型測力法（HHD）得分是用於評估龐貝病患者的肌肉強度的臨床參數。HHD得分測量患者使用被測試的肌肉（例如臂部或腿部）保持測力計所施加的力。對於龐貝患者，通常測量下肢HHD得分。也可以測量龐貝患者

的上肢HHD得分。如本文所用，“HHD得分占預計值百分比”或“HHD%”是指患者的HHD得分占預計正常值的百分比。

【0141】在一些實施例中，提供一種治療一名人個體或多名人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體或所述多名人個體中的每一名投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約170牛頓（N）、至少約250 N或至少約350 N的下肢掌上型測力法（HHD）得分平均增加。在一些實施例中，提供一種治療一名人個體或多名人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體或所述多名人個體中的每一名投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約169牛頓（N）至約352 N的95%信賴區間內約260 N的下肢掌上型測力法（HHD）得分平均增加。在一些實施例中，提供一種治療人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，並且所述個體在接受至少約49周的所述治療後具有至少約169.11牛頓（例如，至少約260.69牛頓）的下肢HHD得分增加。在一些實施例中，提供一種治療人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，並且所述個體在接受至少約49周的所述治療後具有至少約4.3%（例如，至少約6.97%）的下肢HHD%增加。在一些實施例中，提供增加患有LOPD的人個體中的下肢HHD得分或HHD%的方法，所述方法包括向所述個體投予包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式

I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑的醫藥組合物，並且其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予。在一些實施例中，所述寡糖-蛋白質接合物是艾瓦葡糖苷酶α（avalglucosidase alfa）。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約106.97牛頓的下肢HHD得分增加。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約2.18%的下肢HHD%增加。

【0142】在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有至少約以下值中的任一個的下肢HHD得分增加：70、80、90、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375牛頓或更多牛頓。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有約以下值中的任一個的下肢HHD得分增加：70、80、90、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375牛頓或更多牛頓，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，當治療特定持續時間後測量時，所述個體具有至少約以下值中的任一個的下肢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。在一些實施例中，當治療特定持續時間後測量時，所述個體具有約以下值中的任一個的下肢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，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有至少約以下值中的任一個的下肢HHD得分或HHD%增加：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有不超過約以下值中的任一個的下肢HHD得分或HHD%增加：90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些實施例中，所述個體具有約以下值中的任一個的下肢HHD得分或HHD%增加：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、

90%，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述個體在接受特定持續時間的所述治療後與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比具有至少約50、60、70、80、90、100、125、150、175、200、225、250牛頓或更多的下肢HHD得分增加。在一些實施例中，所述個體在接受特定持續時間的所述治療後與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比具有至少約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。在一些實施例中，所述個體的下肢HHD得分或HHD%是在治療約以下值中的任一時間後測量的：1個月、2個月、3個月、13周、6個月、25周、7個月、8個月、9個月、37周、49周、12個月、2年、5年、10年或更長時間，包括這些值之間的任何值或範圍。

【0143】在一些實施例中，所述個體在治療至少約13周後具有約70.75 N至約222.86 N（例如，約146.8 N或更多）的下肢HHD得分增加。在一些實施例中，所述個體在治療至少約13周後具有約1.58%至約6.18%（例如，約3.88%或更多）的下肢HHD%增加。在一些實施例中，所述個體在治療至少約25周後具有約132.22N至約296.87N（例如，約214.54N或更多）的下肢HHD得分增加。在一些實施例中，所述個體在治療至少約25周後具有約2.7%至約7.72%（例如，約5.21%或更多）的下肢HHD%增加。在一些實施例中，所述個體在治療至少約37周後具有約148.84N至約309.98N（例如，約229.41N或更多）的下肢HHD得分增加。在一些實施例中，所述個體在治療至少約37周後具有約3.16%至約8.07%（例如，約5.61%或更多）的下肢HHD%增加。在一些實施例中，所述個體在治療至少約49周後具有約169.11N至約352.27N（例如，約260.69N或更多）的下肢HHD得分增加。在一些實施例中，所述個體在治療至少約49周後具有約4.30%至約9.63%（例如，約6.97%或更多）的下肢HHD%增加。

【0144】在一些實施例中，所述個體在接受至少約13周的所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約59.51N的下肢HHD得分增加。在一些實施例中，所述個體在接受至少約13周的所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治

療後的情況相比多至少約1.49%的下肢HHD%增加。在一些實施例中，所述個體在接受至少約25周的所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約115.38N的下肢HHD得分增加。在一些實施例中，所述個體在接受至少約25周的所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比多至少約2.08%的下肢HHD%增加。在一些實施例中，所述個體在接受至少約37周的所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約70.57N的下肢HHD得分增加。在一些實施例中，所述個體在接受至少約37周的所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比多至少約0.81%的下肢HHD%增加。在一些實施例中，所述個體在接受至少約49周的所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約106.97N的下肢HHD得分增加。在一些實施例中，所述個體在接受至少約49周的所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比多至少約2.18%的下肢HHD%增加。

【0145】在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在信賴區間內約260.7 N或在250 N與275 N之間或在255 N與265 N之間的下肢HHD得分平均增加。在一些實施例中，下肢HHD得分平均增加在169.1 N至352.3 N之間或在169 N與352 N之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在169.1 N至352.3 N之間或在169 N與362 N之間。在其他實施例中，在所述個體接受49周的治療後，下肢HHD得分平均增加是約260.7 N，其95%信賴區間為169.1 N至352.3 N或在169 N與352 N之間。

【0146】在一些實施例中，向多名個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在信賴區間內約260.7 N的下肢HHD得分平均增加。在一些實施例中，下肢HHD得分平均增加在169.1 N至352.3 N之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在169.1 N至352.3 N之間。在其他實施例中，下肢HHD得分平均增加是約260.7 N，其95%信賴區間為169.1 N至352.3 N。在一些實施例中，所述多名個體是51名個體。

【0147】在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約

202.3 N的下肢HHD得分增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約214.6 N的直立姿勢時下肢HHD得分增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在214.6 N與306.8 N之間的直立姿勢時下肢HHD得分增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在202.3 N與307 N之間的直立姿勢時下肢HHD得分增加。

【0148】在一些實施例中，提供一種治療一名人個體或多名人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體或所述多名人個體中的每一名投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約95 N、至少約190 N或至少約245 N的上肢HHD得分平均增加。在一些實施例中，提供一種治療一名人個體或多名人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體或所述多名人個體中的每一名投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約97.8 N至約249 N的95%信賴區間內約174 N的上肢HHD得分平均增加。在一些實施例中，提供一種治療人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，並且所述個體在接受至少約49周的所述治療後具有至少約97.84牛頓（例如，至少約173.54牛頓）的上肢HHD得分增加。在一些實施例中，提供增加患有LOPD的人個體中的上肢HHD得分或HHD%的方法，所述方法包括向所述個體投予包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑的醫藥組合物，並且其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予。在一些實施例中，所述寡糖-蛋白質接合物是艾瓦葡糖苷酶α

（avalglucosidase alfa）。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約63.87牛頓的上肢HHD得分增加。

【0149】 在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有至少約以下值中的任一個的上肢HHD得分增加：50、60、70、80、90、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375牛頓或更多牛頓。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有約以下值中的任一個的上肢HHD得分增加：50、60、70、80、90、100、125、150、175、200、225、250、275、300、325、350、375牛頓或更多牛頓，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述個體在接受特定持續時間的所述治療後與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比具有至少約50、60、70、80、90、100、125、150、175、200、225、250牛頓或更多的上肢HHD得分增加。在一些實施例中，所述個體的上肢HHD得分或HHD%是在治療約以下值中的任一時間後測量的：1個月、2個月、3個月、13周、6個月、25周、7個月、8個月、9個月、37周、49周、12個月、2年、5年、10年或更長時間，包括這些值之間的任何值或範圍。

【0150】 在一些實施例中，所述個體在治療至少約49周後具有約97.84 N至約249.25 N（例如，約173.54 N或更多）的上肢HHD得分增加。

【0151】 在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在信賴區間內約173.5 N或在170 N與175 N之間的上肢HHD得分平均增加。在一些實施例中，上肢HHD得分平均增加在97.8 N至249.3 N之間或在95 N與250 N之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在97.8 N至249.3 N之間或在95N與250N之間。在其他實施例中，在所述個體接受49周的治療後，上肢HHD得分平均增加是約173.5 N，其95%信賴區間為97.8 N至249.3 N或在95 N與250 N之間。

【0152】 在一些實施例中，向多名個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在信賴區間內約173.5 N的上肢HHD得分平均增加。在一些實施例中，上肢HHD

得分平均增加在97.8 N至249.3 N之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在97.8 N至249.3 N之間。在其他實施例中，上肢HHD得分平均增加是約173.5 N，其95%信賴區間為97.8 N至249.3 N。在一些實施例中，所述多名個體是51名個體。

【0153】在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約148.7 N的上肢HHD得分增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約135.5 N的上肢HHD得分增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在135.5 N與211.6 N之間的上肢HHD得分增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在148.7 N與212 N之間的上肢HHD得分增加。

【0154】快速運動功能測試（QMFT）是用於評估患有龐貝病的患者的運動功能的臨床參數（參見van Capelle, C.I.等人 *J Inherit Metab Dis.* 2012 35:2）。QMFT是專用於龐貝病的功能運動量表，其中評價者觀察患者的表現並按16個項目（例如，抬高軀幹、屈頸、拾取物體等）對其進行評分，每個項目使用5分量表。

【0155】在一些實施例中，提供一種治療人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，並且所述個體在接受所述治療後具有至少約2.72（例如，至少約3.98）的QMFT總得分增加。在一些實施例中，提供增加患有LOPD的人個體中的QMFT得分的方法，所述方法包括向所述個體投予包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑的醫藥組合物，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予。在一些實施例中，所述寡糖-蛋白質接合物是艾瓦葡糖苷酶α（avalglucosidase alfa）。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約2.08

的QMFT總得分增加。

【0156】在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有至少約以下值中的任一個的QMFT總得分增加：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。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有約以下值中的任一個的QMFT總得分增加：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，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有至少約以下值中的任一個的QMFT總得分增加：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有不超過約以下值中的任一個的QMFT總得分增加：90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些實施例中，所述個體具有約以下值中的任一個的QMFT總得分增加：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述個體在接受特定持續時間的所述治療後與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比具有至少約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總得分增加。在一些實施例中，所述個體的QMFT總得分是在治療約以下值中的任一時間後測量的：1個月、2個月、3個月、13周、6個月、25周、7個月、8個月、9個月、37周、49周、12個月、2年、5年、10年或更長時間，包括這些值之間的任何值或範圍。

【0157】在一些實施例中，所述個體在治療至少約13周後具有約0.91至約3.09（例如，約2.00或更多）的QMFT總得分增加。在一些實施例中，所述個體在治療至少約25周後具有約2.18至約4.35（例如，約3.27或更多）的QMFT總得分增加。在一些實施例中，所述個體在治療至少約37周後具有約2.60至約4.99（例如，約3.79或更多）的QMFT總得分增加。在一些實施例中，所述個體在治療至少約49周後具有約2.72至約5.23（例如，約3.98或更多）的QMFT總得分增加。

【0158】在一些實施例中，所述個體在接受至少約13周的所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約0.9的QMFT總得分增加。在一些實施例中，所述個體在接受至少約25周的所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約1.32的QMFT總得分增加。在一些實施例中，所述個體在接受至少約37周的所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約2.13的QMFT總得分增加。在一些實施例中，所述個體在接受至少約49周的所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約2.08的QMFT總得分增加。

【0159】在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在信賴區間內約4.0或在1與5之間或在2與3之間的QMTF總得分平均增加。在一些實施例中，QMTF總得分平均增加在2.7至5.2之間或在2.5與5.5之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在2.7至5.2之間或在2.5與5.5之間。在其他實施例中，在所述個體接受49周的治療後，QMTF總得分平均增加是約4.0，其95%信賴區間為2.7至5.2或在2.5與5.5之間。

【0160】在一些實施例中，向多名個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在信賴區間內約4.0的QMTF總得分平均增加。在一些實施例中，QMTF總得分平均增加在2.7至5.2之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在2.7至5.2之間。在其他實施例中，QMTF總得分平均增加是約4.0，其95%信賴區間為2.7至5.2。在一些實施例中，所述多名個體是51名個體。

【0161】在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約2.58的QMFT總得分增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約3.4的QMFT總得分增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在3.4與4.6之間的QMFT總得分增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在2.58與5之間的QMFT總得分增加。

【0162】可以使用粗大運動功能測量-88（GMFM-88）得分來評估與LOPD

和運動功能相關的肌無力。GMFM-88是88項測量，其考慮到以下五個維度的個體的粗大運動活動：(1) 躺臥和翻滾，(2) 坐，(3) 爬行和跪，(4) 站立，以及 (5) 步行、奔跑和跳躍。每一項按4分李克特量表(Likert scale)（即，0 = 無法做到；1 = 啟動[任務的 < 10%]；2 = 部分完成[任務的10%至 < 100%]；3 = 任務完成）進行評分。每個維度的得分表示為該維度的最大得分的百分比。藉由以下方式獲得總得分：將每個維度的百分比得分相加，並將和除以維度總數。因此，每個維度對總得分的貢獻相等。在本領域中根據已出版手冊（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已經用於評價患有龐貝病的兒童和成人（Winkel, L.P. *et al., Ann Neurol.* 2004 55:4），並且可以用於測量繼發於肌肉強度的改善或衰退的運動表現隨時間的變化。

【0163】在一些實施例中，所述個體在治療後具有增加的GMFM-88得分。在一些實施例中，所述GMFM-88得分增加至少約以下值中的任一個：3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%或更多，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述GMFM-88得分增加至少約以下值中的任一個：5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述GMFM-88得分增加不超過約以下值中的任一個：90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些實施例中，所述GMFM-88得分增加約以下值中的任一個：5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，在治療約以下值中的任一時間後測定所述GMFM-88得分：1個月、3個月、6個月、25周、7個月、8個月、9個月、12個月、2年、5年、10年或更長時間，包括這些值之間的任何值或範圍。

【0164】在一些實施例中，提供一種治療一名人個體或多名人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體或所述多名人個體中的每一名投予醫藥

組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約2.2、至少約3.3或至少約5.8的GMFM-88維度D得分平均增加。在一些實施例中，提供一種治療一名人個體或多名人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體或所述多名人個體中的每一名投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約2.2至約5.8的95%信賴區間內約4.0的GMFM-88維度D得分平均增加。在一些實施例中，提供一種治療人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，並且所述個體在接受所述治療後具有至少約2.24（例如，至少約4.02）的GMFM-88維度D增加。在一些實施例中，提供一種治療人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，並且所述個體在接受所述治療後具有至少約0.72（例如，至少約2.63）的GMFM-88維度E增加。在一些實施例中，提供增加患有LOPD的人個體中的肌肉強度或運動功能（例如，GMFM-88維度D和/或維度E）的方法，所述方法包括向所述個體投予包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑的醫藥組合物，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予。在一些實施例中，所述寡糖-蛋白質接合物是艾瓦葡糖苷酶α（avalglucosidase alfa）。

【0165】在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有至少約以下值中的任一個的GMFM-88維度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。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有約以下值中的任一個的GMFM-88維度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，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有至少約以下值中的任一個的GMFM-88維度D增加：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有不超過約以下值中的任一個的GMFM-88維度D增加：90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些實施例中，所述個體具有約以下值中的任一個的GMFM-88維度D增加：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述個體在接受特定持續時間的所述治療後與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比具有至少約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維度D增加。在一些實施例中，所述個體的GMFM-88維度D是在治療約以下值中的任一時間後測量的：1個月、2個月、3個月、13周、6個月、25周、7個月、8個月、9個月、37周、49周、12個月、2年、5年、10年或更長時間，包括這些值之間的任何值或範圍。

【0166】在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在信賴區間內約4.02或在2與6之間或在3與5之間的GMFM-88維度D平均增加。在一些實施例中，GMFM-88維度D平均增加在2.2至5.8之間或在2與6之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在2.2至5.8之間或在2與6之間。在其他實施例中，在所述個體接受49周的治療後，GMFM-88維度D平均增加是約4.02，其95%信賴區間為2.2至5.8或在2與6之間。

【0167】在一些實施例中，向多名個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在信賴區間內約2.6的GMFM-88維度D平均增加。在一些實施例中，GMFM-88維度D平均增加在2.2至5.8之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在2.2至5.8之間。在其他實施例中，

GMFM-88維度D平均增加是約2.6，其95%信賴區間為2.2至5.8。在一些實施例中，所述多名個體是51名個體。

【0168】在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約2.4的GMFM-88維度D增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約3.1的GMFM-88維度D增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在3.1與4.9之間的GMFM-88維度D增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在2.4與5.0之間的GMFM-88維度D增加。

【0169】在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有至少約以下值中的任一個的GMFM-88維度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。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有約以下值中的任一個的GMFM-88維度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，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有至少約以下值中的任一個的GMFM-88維度E增加：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有不超過約以下值中的任一個的GMFM-88維度E增加：90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些實施例中，所述個體具有約以下值中的任一個的GMFM-88維度E增加：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述個體在接受特定持續時間的所述治療後與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比具有至少約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維度E增加。在一些實施例中，所述個體的GMFM-88維度E是在治療約以下值中的任一時間後測量的：1個月、2個月、3個月、13周、6個月、25周、7個月、8個月、9個月、37周、49周、12個月、2年、5年、10年或更長時間，包括這些值之間的任何值或範圍。

【0170】在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在信賴區間

內約2.62或在1與5之間或在2與3之間的GMFM-88維度E平均增加。在一些實施例中，GMFM-88維度E平均增加在0.7至4.5之間或在0.5與5之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在0.7至4.5之間或在0.5與5之間。在其他實施例中，在所述個體接受49周的治療後，GMFM-88維度E平均增加是約2.6，其95%信賴區間為0.7至4.5或在0.5與5之間。

【0171】在一些實施例中，向多名個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在信賴區間內約2.6的GMFM-88維度E平均增加。在一些實施例中，GMFM-88維度E平均增加在0.7至4.5之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在0.7至4.5之間。在其他實施例中，GMFM-88維度E平均增加是約2.6，其95%信賴區間為0.7至4.5。在一些實施例中，所述多名個體是51名個體。

【0172】在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約3.9的GMFM-88維度E增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約1.7的GMFM-88維度E增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在1.7與3.6之間的GMFM-88維度E增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在3.6與4.0之間的GMFM-88維度E增加。

【0173】可以使用步態、登樓梯、高爾動作和椅子測試（GSGC）功能能力得分來評估與LOPD和運動功能相關的肌無力。GSGC得分藉由包括以下提供了詳細的運動功能圖：四個主要運動表現（G = 步行10米的步態，S = 在樓梯上攀登4個梯階，G = 高爾動作，C = 從椅子上起身）的定量測量和對實現這些的方式的定性總體評估。參見例如，Angelini C.等人, Muscle & Nerve, 2012, 45: 831-834。在一些實施例中，所述個體在治療後具有降低的GSGC得分。

【0174】在一些實施例中，提供一種治療一名人個體或多名人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體或所述多名人個體中的每一名投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約

20 mg/kg的劑量投予，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約-0.9、至少約-0.35或至少約0.40的步態、登樓梯、高爾動作和椅子測試（GSGC）得分平均變化。在一些實施例中，提供一種治療一名人個體或多名人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體或所述多名人個體中的每一名投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約-0.94至約0.43的95%信賴區間內約-0.25的步態、登樓梯、高爾動作和椅子測試（GSGC）得分平均變化。在一些實施例中，提供一種治療人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，並且所述個體在接受所述治療後具有至少約0.25（例如，至少約0.94）的GSCS降低。在一些實施例中，提供增加患有LOPD的人個體中的肌肉強度和運動功能（例如，降低GSCS）的方法，所述方法包括向所述個體投予包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑的醫藥組合物，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予。在一些實施例中，所述寡糖-蛋白質接合物是艾瓦葡糖苷酶α（avalglucosidase alfa）。

【0175】在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有至少約以下值中的任一個的GSCS降低：0.25、0.50、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有約以下值中的任一個的GSCS降低：0.25、0.50、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3或更多，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有至少約以下值中的任一個的GSCS降低：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個

體具有不超過約以下值中的任一個的GSCS降低：90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些實施例中，所述個體具有約以下值中的任一個的GSCS降低：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述個體在接受特定持續時間的所述治療後與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比具有至少約0.25、0.50、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、2.5、3或更高的GSCS降低。在一些實施例中，所述個體的GSCS是在治療約以下值中的任一時間後測量的：1個月、2個月、3個月、13周、6個月、25周、7個月、8個月、9個月、37周、49周、12個月、2年、5年、10年或更長時間，包括這些值之間的任何值或範圍。

【0176】在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在信賴區間內約0.25或在0與0.5之間的GSCS平均變化。在一些實施例中，GSCS平均變化在-0.4至0.9之間或在-0.5與1之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在-0.4至0.9之間或在-0.5與1之間。在其他實施例中，在所述個體接受49周的治療後，GSCS平均變化是約0.25，其95%信賴區間為-0.4至0.9或在-0.5與1之間。

【0177】在一些實施例中，向多名個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在信賴區間內約0.25的GSCS平均變化。在一些實施例中，GSCS平均變化在-0.4至0.9之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在-0.4至0.9之間。在其他實施例中，GSCS平均變化是約0.25，其95%信賴區間為-0.4至0.9。在一些實施例中，所述多名個體是51名個體。

【0178】在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約1.8的GSCS降低。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約0.6的GSCS降低。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在0.6與1.8之間的GSCS降低。

【0179】健康相關生活品質簡表12（SF-12）是由十二個問題組成的問卷，所述問題測量了八個健康領域，以評估軀體和精神健康。SF-12的軀體健康得分

（PCS）用於評估患者的軀體健康，並且SF-12的精神健康得分用於評估患者的精神健康。還可以使用其他健康相關生活品質測量（包括例如5個維度的EuroQoL（EQ-5D-5L）、兒童生活品質（PedsQL）普通適用核心量表）來評估治療的功效。

【0180】在一些實施例中，提供一種治療一名人個體或多名人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體或所述多名人個體中的每一名投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約0.4、至少約3.7或至少約4.3%的健康相關生活品質健康調查12條簡表（SF-12）軀體健康得分（PCS）平均增加。在一些實施例中，提供一種治療一名人個體或多名人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體或所述多名人個體中的每一名投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約0.40至約4.4的95%信賴區間內2.4的健康相關生活品質健康調查12條簡表（SF-12）軀體健康得分（PCS）平均增加。在一些實施例中，提供一種治療人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，並且所述個體在接受所述治療後具有至少約0.40（例如，至少約2.37）的SF-12 PCS增加。在一些實施例中，提供一種治療人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，並且所述個體在接受所述治療後具有至少約0.47（例如，至少約2.88）的SF-12 MCS增加。在一些實施例

中，提供提高患有LOPD的人個體中的健康相關生活品質（例如，SF-12 PCS和/或MCS）的方法，所述方法包括向所述個體投予包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑的醫藥組合物，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予。在一些實施例中，所述寡糖-蛋白質接合物是艾瓦葡糖苷酶α（avalglucosidase alfa）。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約0.77的SF-12 PCS增加。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約2.12的SF-12 MCS增加。

【0181】在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有至少約以下值中的任一個的SF-12 PCS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。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有約以下值中的任一個的SF-12 PCS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，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有至少約以下值中的任一個的SF-12 PCS增加：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有不超過約以下值中的任一個的SF-12 PCS增加：90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些實施例中，所述個體具有約以下值中的任一個的SF-12 PCS增加：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述個體在接受特定持續時間的所述治療後與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比具有至少約0.25、0.5、1、1.25、1.5、1.75、2、2.25、2.5或更高的SF-12 PCS增加。在一些實施例中，所述個體的SF-12 PCS是在治療約以下值中的任一時間後測量的：1個月、2個月、3個月、13周、6個月、25周、7個月、8個月、9個月、37周、49周、12個月、2年、5年、10年或更

長時間，包括這些值之間的任何值或範圍。

【0182】在一些實施例中，所述個體在治療至少約13周後具有多至約2.54（例如，約1.03或更多）的SF-12 PCS增加。在一些實施例中，所述個體在治療至少約25周後具有約1.32至約4.54（例如，約2.93或更多）的SF-12 PCS增加。在一些實施例中，所述個體在治療至少約37周後具有約0.77至約3.95（例如，約2.36或更多）的SF-12 PCS增加。在一些實施例中，所述個體在治療至少約49周後具有約0.40至約4.34（例如，約2.37或更多）的SF-12 PCS增加。

【0183】在一些實施例中，所述個體在接受至少約25周的所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約0.9的直立姿勢時SF-12 PCS增加。在一些實施例中，所述個體在接受至少約49周的所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約0.77的直立姿勢時SF-12 PCS增加。

【0184】在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在信賴區間內約2.4或在0.5與4之間或在2與3之間的SF-12 PCS平均增加。在一些實施例中，SF-12 PCS平均增加在0.4至4.3之間或在0.5與4.5之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在0.4至4.3之間或在0.5與4.5之間。在其他實施例中，在所述個體接受49周的治療後，SF-12 PCS平均增加是約2.4，其95%信賴區間為0.4至4.3或在0.5與4.5之間。

【0185】在一些實施例中，向多名個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在信賴區間內約2.4的SF-12 PCS平均增加。在一些實施例中，SF-12 PCS平均增加在0.4至4.3之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在0.4至4.3之間。在其他實施例中，SF-12 PCS平均增加是約2.4，其95%信賴區間為0.4至4.3。在一些實施例中，所述多名個體是51名個體。

【0186】在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約2.7的SF-12 PCS增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約1.4的SF-12 PCS增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具

有在1.4與3.4之間的SF-12 PCS增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在2.7與3.4之間的SF-12 PCS增加。

【0187】在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有至少約以下值中的任一個的SF-12 MCS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。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有約以下值中的任一個的SF-12 MCS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，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有至少約以下值中的任一個的SF-12 MCS增加：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有不超過約以下值中的任一個的SF-12 MCS增加：90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些實施例中，所述個體具有約以下值中的任一個的SF-12 MCS增加：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述個體在接受特定持續時間的所述治療後與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比具有至少約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-12 MCS增加。在一些實施例中，所述個體的SF-12 MCS是在治療約以下值中的任一時間後測量的：1個月、2個月、3個月、13周、6個月、25周、7個月、8個月、9個月、37周、49周、12個月、2年、5年、10年或更長時間，包括這些值之間的任何值或範圍。

【0188】在一些實施例中，所述個體在治療至少約13周後具有多至約3.14（例如，約0.99或更多）的SF-12 MCS增加。在一些實施例中，所述個體在治療至少約25周後具有多至約4.00（例如，約1.98或更多）的SF-12 MCS增加。在一些實施例中，所述個體在治療至少約37周後具有約0.69至約4.74（例如，約2.72或更多）的SF-12 MCS增加。在一些實施例中，所述個體在治療至少約49周後具有約0.47至約5.30（例如，約2.88或更多）的SF-12 MCS增加。

【0189】在一些實施例中，所述個體在接受至少約25周的所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約0.69的直立姿勢時SF-12 MCS增加。在一些實施例中，所述個體在接受至少約37周的所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約3.13的直立姿勢時SF-12 MCS增加。在一些實施例中，所述個體在接受至少約49周的所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比高至少約2.12的直立姿勢時SF-12 MCS增加。

【0190】在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在信賴區間內約2.9或在0.5與5之間或在2與3之間的SF-12 MCS平均增加。在一些實施例中，SF-12 MCS平均增加在0.5至5.3之間或在0.5與5.5之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在0.5至5.3之間或在0.5與5.5之間。在其他實施例中，在所述個體接受49周的治療後，SF-12 MCS平均增加是約2.9，其95%信賴區間為0.5至5.3或在0.5與5.5之間。

【0191】在一些實施例中，向多名個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在信賴區間內約2.9的SF-12 MCS平均增加。在一些實施例中，SF-12 MCS平均增加在0.5至5.3之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在0.5至5.3之間。在其他實施例中，SF-12 MCS平均增加是約2.9，其95%信賴區間為0.5至5.3。在一些實施例中，所述多名個體是51名個體。

【0192】在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約2.1的SF-12 MCS增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約1.7的SF-12 MCS增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在1.7與4.1之間的SF-12 MCS增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在2.1與4.1之間的SF-12 MCS增加。

【0193】5個維度的EuroQoL（EQ-5D-5L，也稱為EuroQol 5個維度5個回應水準量表）測量龐貝患者的健康相關生活品質。EQ-5D-5L得分包括以下五個維度的得分：移動性、自我護理、慣常活動、疼痛/不適和焦慮/抑鬱。每個維度具

有五個水準：無困難、輕微困難、中等困難、重度困難和極其困難。EuroQol 5度視覺類比量表（EQ-VAS）得分是EQ-5D-5L得分的另一個成分。在一些實施例中，所述個體在治療後具有一個或多個維度上的EQ-5D-5L得分降低和/或EQ-VAS得分增加。

【0194】在一些實施例中，提供一種治療人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，並且所述個體在接受所述治療後具有至少約0.26（例如，至少約0.47）的EQ-5D-5L移動性得分降低。在一些實施例中，提供一種治療人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，並且所述個體在接受所述治療後具有至少約0.07（例如，至少約0.13）的EQ-5D-5L自我護理得分降低。在一些實施例中，提供一種治療人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，並且所述個體在接受所述治療後具有至少約0.08（例如，至少約0.30）的EQ-5D-5L慣常活動得分降低。在一些實施例中，提供一種治療人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，並且所述個體在接受所述治療後具有至少約0.04（例如，至少約0.27）的EQ-5D-5L疼痛/不適得分降低。在一些實施例中，提供一種治療人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥

組合物以約20 mg/kg的劑量投予，並且所述個體在接受所述治療後具有至少約0.19（例如，至少約0.36）的EQ-5D-5L焦慮/抑鬱得分降低。在一些實施例中，提供一種治療人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，並且所述個體在接受所述治療後具有至少約3.53（例如，至少約7.49）的EQ-VAS得分增加。在一些實施例中，提供提高患有LOPD的人個體中的健康相關生活品質（例如，一個或多個維度上的EQ-5D-5L和/或EQ-VAS）的方法，所述方法包括向所述個體投予包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑的醫藥組合物，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予。在一些實施例中，所述寡糖-蛋白質接合物是艾瓦葡糖苷酶α（avalglucosidase alfa）。

【0195】在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有至少約以下值中的任一個的EQ-5D-5L移動性得分降低：0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有約以下值中的任一個的EQ-5D-5L移動性得分降低：0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2或更多，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有至少約以下值中的任一個的EQ-5D-5L移動性得分降低：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有不超過約以下值中的任一個的EQ-5D-5L移動性得分降低：90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些實施例中，所述個體具有約以下值中的任一個的EQ-5D-5L移動性得分降低：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述個體在接受特定持續時間的所述治療後與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比具有至少約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2或更高的EQ-5D-5L移動性

得分降低。在一些實施例中，所述個體的EQ-5D-5L移動性得分是在治療約以下值中的任一時間後測量的：1個月、2個月、3個月、13周、6個月、25周、7個月、8個月、9個月、37周、49周、12個月、2年、5年、10年或更長時間，包括這些值之間的任何值或範圍。

【0196】在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在信賴區間內約0.47或在0.3與0.7之間或在0.4與0.5之間的EQ-5D-5L移動性得分平均降低。在一些實施例中，EQ-5D-5L移動性得分平均降低在0.3至0.7之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在0.3至0.7之間。在其他實施例中，在所述個體接受49周的治療後，EQ-5D-5L移動性得分平均降低是約0.47，其95%信賴區間為0.3至0.7。

【0197】在一些實施例中，向多名個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在信賴區間內約0.47的EQ-5D-5L移動性得分平均降低。在一些實施例中，EQ-5D-5L移動性得分平均降低在0.3至0.7之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在0.3至0.7之間。在其他實施例中，EQ-5D-5L移動性得分平均降低是約0.47，其95%信賴區間為0.3至0.7。在一些實施例中，所述多名個體是51名個體。

【0198】在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約0.3的EQ-5D-5L移動性得分降低。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約0.4的EQ-5D-5L移動性得分降低。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在0.4與0.6之間的EQ-5D-5L移動性得分降低。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在0.3與1.0之間的EQ-5D-5L移動性得分降低。

【0199】在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有至少約以下值中的任一個的EQ-5D-5L自我護理得分降低：0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有約以下值中的任一個的EQ-5D-5L自我護理得分降低：0.1、0.2、0.3、

0.4、0.5、1、1.5、2或更多，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有至少約以下值中的任一個的EQ-5D-5L自我護理得分降低：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有不超過約以下值中的任一個的EQ-5D-5L自我護理得分降低：90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些實施例中，所述個體具有約以下值中的任一個的EQ-5D-5L自我護理得分降低：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%，包括這些值之間的任何值或範圍。 在一些實施例中，所述個體在接受特定持續時間的所述治療後與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比具有至少約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2或更高的EQ-5D-5L自我護理得分降低。在一些實施例中，所述個體的EQ-5D-5L自我護理得分是在治療約以下值中的任一時間後測量的：1個月、2個月、3個月、13周、6個月、25周、7個月、8個月、9個月、37周、49周、12個月、2年、5年、10年或更長時間，包括這些值之間的任何值或範圍。

【0200】 在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在信賴區間內約0.13或在0.1與0.2之間的EQ-5D-5L自我護理得分平均降低。在一些實施例中，EQ-5D-5L自我護理得分平均降低在0.1至0.33之間或在0.1與0.4之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在0.1至0.33之間或在0.1與0.4之間。在其他實施例中，在所述個體接受49周的治療後，EQ-5D-5L自我護理得分平均降低是約0.13，其95%信賴區間為0.1至0.33或在0.1與0.4之間。

【0201】 在一些實施例中，向多名個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在信賴區間內約0.13的EQ-5D-5L自我護理得分平均降低。在一些實施例中，EQ-5D-5L自我護理得分平均降低在0.1至0.33之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在0.1至0.33之間。在其他實施例中，EQ-5D-5L自我護理得分平均降低是約0.13，其95%信賴區間為0.1

至0.33。在一些實施例中，所述多名個體是51名個體。

【0202】在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約0.1的EQ-5D-5L自我護理得分降低。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約0.03的EQ-5D-5L自我護理得分降低。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在0.03與0.2之間的EQ-5D-5L自我護理得分降低。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在0.1與0.2之間的EQ-5D-5L自我護理得分降低。

【0203】在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有至少約以下值中的任一個的EQ-5D-5L慣常活動得分降低：0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有約以下值中的任一個的EQ-5D-5L慣常活動得分降低：0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2或更多，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有至少約以下值中的任一個的EQ-5D-5L慣常活動得分降低：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有不超過約以下值中的任一個的EQ-5D-5L慣常活動得分降低：90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些實施例中，所述個體具有約以下值中的任一個的EQ-5D-5L慣常活動得分降低：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述個體在接受特定持續時間的所述治療後與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比具有至少約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2或更高的EQ-5D-5L慣常活動得分降低。在一些實施例中，所述個體的EQ-5D-5L慣常活動得分是在治療約以下值中的任一時間後測量的：1個月、2個月、3個月、13周、6個月、25周、7個月、8個月、9個月、37周、49周、12個月、2年、5年、10年或更長時間，包括這些值之間的任何值或範圍。

【0204】在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在信賴區間

內約0.3的EQ-5D-5L慣常活動得分平均降低。在一些實施例中，EQ-5D-5L慣常活動得分平均降低在0.1至0.52之間或在0.1與0.5之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在0.1至0.52之間或在0.1與0.5之間。在其他實施例中，在所述個體接受49周的治療後，EQ-5D-5L慣常活動得分平均降低是約0.3，其95%信賴區間為0.1至0.52或在0.1與0.5之間。

【0205】在一些實施例中，向多名個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在信賴區間內約0.3的EQ-5D-5L慣常活動得分平均降低。在一些實施例中，EQ-5D-5L慣常活動得分平均降低在0.1至0.52之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在0.1至0.52之間。在其他實施例中，EQ-5D-5L慣常活動得分平均降低是約0.3，其95%信賴區間為0.1至0.52。在一些實施例中，所述多名個體是51名個體。

【0206】在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約0.2的EQ-5D-5L慣常活動得分降低。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約0.1的EQ-5D-5L慣常活動得分降低。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在0.1與0.4之間的EQ-5D-5L慣常活動得分降低。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在0.2與0.4之間的EQ-5D-5L慣常活動得分降低。

【0207】在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有至少約以下值中的任一個的EQ-5D-5L疼痛/不適得分降低：0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有約以下值中的任一個的EQ-5D-5L疼痛/不適得分降低：0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2或更多，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有至少約以下值中的任一個的EQ-5D-5L疼痛/不適得分降低：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有不超過約以下值中的任一個的EQ-5D-5L疼痛/不適得

分降低：90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些實施例中，所述個體具有約以下值中的任一個的EQ-5D-5L疼痛/不適得分降低：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述個體在接受特定持續時間的所述治療後與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比具有至少約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2或更高的EQ-5D-5L疼痛/不適得分降低。在一些實施例中，所述個體的EQ-5D-5L疼痛/不適得分是在治療約以下值中的任一時間後測量的：1個月、2個月、3個月、13周、6個月、25周、7個月、8個月、9個月、37周、49周、12個月、2年、5年、10年或更長時間，包括這些值之間的任何值或範圍。

【0208】 在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在信賴區間內約0.27或在0.1與0.5之間或在0.2與0.3之間的EQ-5D-5L疼痛/不適得分平均降低。在一些實施例中，EQ-5D-5L疼痛/不適得分平均降低在0.04至0.5之間或在0.05與0.5之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在0.04至0.5之間或在0.05與0.5之間。在其他實施例中，在所述個體接受49周的治療後，EQ-5D-5L疼痛/不適得分平均降低是約0.27，其95%信賴區間為0.04至0.5或在0.05與0.5之間。

【0209】 在一些實施例中，向多名個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在信賴區間內約0.27的EQ-5D-5L疼痛/不適得分平均降低。在一些實施例中，EQ-5D-5L疼痛/不適得分平均降低在0.04至0.5之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在0.04至0.5之間。在其他實施例中，EQ-5D-5L疼痛/不適得分平均降低是約0.27，其95%信賴區間為0.04至0.5。在一些實施例中，所述多名個體是51名個體。

【0210】 在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約0.4的EQ-5D-5L疼痛/不適得分降低。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約0.1的EQ-5D-5L疼痛/不適得分降低。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在0.1與0.3之間的EQ-5D-5L疼痛/不適得分降低。

在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在0.3與0.4之間的EQ-5D-5L疼痛/不適得分降低。

【0211】在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有至少約以下值中的任一個的EQ-5D-5L焦慮/抑鬱得分降低：0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有約以下值中的任一個的EQ-5D-5L焦慮/抑鬱得分降低：0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2或更多，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有至少約以下值中的任一個的EQ-5D-5L焦慮/抑鬱得分降低：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有不超過約以下值中的任一個的EQ-5D-5L焦慮/抑鬱得分降低：90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些實施例中，所述個體具有約以下值中的任一個的EQ-5D-5L焦慮/抑鬱得分降低：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述個體在接受特定持續時間的所述治療後與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比具有至少約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1、1.5、2或更高的EQ-5D-5L焦慮/抑鬱得分降低。在一些實施例中，所述個體的EQ-5D-5L焦慮/抑鬱得分是在治療約以下值中的任一時間後測量的：1個月、2個月、3個月、13周、6個月、25周、7個月、8個月、9個月、37周、49周、12個月、2年、5年、10年或更長時間，包括這些值之間的任何值或範圍。

【0212】在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在信賴區間內約0.36或在0.2與0.5之間或在0.3與0.4之間的EQ-5D-5L焦慮/抑鬱得分平均降低。在一些實施例中，EQ-5D-5L焦慮/抑鬱得分平均降低在0.2至0.5之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在0.2至0.5之間。在其他實施例中，在所述個體接受49周的治療後，EQ-5D-5L焦慮/抑鬱得分平均降低是約0.36，其95%信賴區間為0.2至0.5。

【0213】在一些實施例中，向多名個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在信賴區間內約0.36的EQ-5D-5L焦慮/抑鬱得分平均降低。在一些實施例中，EQ-5D-5L焦慮/抑鬱得分平均降低在0.2至0.5之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在0.2至0.5之間。在其他實施例中，EQ-5D-5L焦慮/抑鬱得分平均降低是約0.36，其95%信賴區間為0.2至0.5。在一些實施例中，所述多名個體是51名個體。

【0214】在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約0.4的EQ-5D-5L焦慮/抑鬱得分降低。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約0.3的EQ-5D-5L焦慮/抑鬱得分降低。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在0.3與0.5之間的EQ-5D-5L焦慮/抑鬱得分降低。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在0.4與0.5之間的EQ-5D-5L焦慮/抑鬱得分降低。

【0215】在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有至少約以下值中的任一個的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。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有約以下值中的任一個的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，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有至少約以下值中的任一個的EQ-VAS得分增加：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有不超過約以下值中的任一個的EQ-VAS得分增加：90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些實施例中，所述個體具有約以下值中的任一個的EQ-VAS得分增加：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述個體在接受特定持續時間的所述治療後與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比具有至少約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。在一些實施例中，所述個體的EQ-VAS得分是在治療約以下值中的任一時間後測量的：1個月、2個月、3個月、13周、6個月、25周、7個月、8個月、9個月、37周、49周、12個月、2年、5年、10年或更長時間，包括這些值之間的任何值或範圍。

【0216】 在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在信賴區間內約7.49或在4與10之間或在6與8之間的EQ-VAS得分平均增加。在一些實施例中，EQ-VAS得分平均增加在3.5至11.4之間或在3與12之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在3.5至11.4之間或在3與12之間。在其他實施例中，在所述個體接受49周的治療後，EQ-VAS得分平均增加是約7.49，其95%信賴區間為3.5至11.4或在3與12之間。

【0217】 在一些實施例中，向多名個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在信賴區間內約7.49的EQ-VAS得分平均增加。在一些實施例中，EQ-VAS得分平均增加在3.5至11.4之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在3.5至11.4之間。在其他實施例中，EQ-VAS得分平均增加是約7.49，其95%信賴區間為3.5至11.4。在一些實施例中，所述多名個體是51名個體。

【0218】 在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約4.3的EQ-VAS得分增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約5.5的EQ-VAS得分增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在5.5與9.5之間的EQ-VAS得分增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在4.3與10之間的EQ-VAS得分增加。

【0219】 可以基於患者報告結局評估治療的功效，所述患者報告結局包括但不限於龐貝病症狀量表（PDSS）、龐貝病影響量表（PDIS）、Rasch建立的龐貝特異性活動量表（R-PAct）和患者總體變化印象（PGIC）。

【0220】 Rasch建立的龐貝特異性活動量表（R-PAct）測量大於16歲龐貝患者在治療過程中的活動局限性和社會參與限制。R-Pact得分是基於對於與日常生

活局限性相關的18個專案的患者報告在1-36量表上報告的（van der Beek, N.A. 等人 [2013]. *Neuromuscular disorders*: *NMD*; 23(3): 256-64）。在一些實施例中，所述患者在治療後具有R-Pact增加。

【0221】在一些實施例中，提供一種治療人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，並且所述個體在接受所述治療後具有至少約2.55的R-PAct增加。在一些實施例中，提供增加患有LOPD的人個體中的健康相關生活品質（例如，R-PAct）的方法，所述方法包括向所述個體投予包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑的醫藥組合物，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予。在一些實施例中，所述寡糖-蛋白質接合物是艾瓦葡糖苷酶α（avalglucosidase alfa）。

【0222】在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有至少約以下值中的任一個的R-PAct增加：0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有約以下值中的任一個的R-PAct增加：0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5或更多，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有至少約以下值中的任一個的R-PAct增加：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有不超過約以下值中的任一個的R-PAct增加：90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些實施例中，所述個體具有約以下值中的任一個的R-PAct增加：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述個體在接受特定持續時間的所述治療後與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比具有至少約0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5或更高的R-PAct增

加。在一些實施例中，所述個體的R-PAct是在治療約以下值中的任一時間後測量的：1個月、2個月、3個月、13周、6個月、25周、7個月、8個月、9個月、37周、49周、12個月、2年、5年、10年或更長時間，包括這些值之間的任何值或範圍。

【0223】 在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在信賴區間內約2.55或在1與4之間或在2與3之間的R-PAct平均變化。在一些實施例中，R-PAct平均變化在-0.1至5.2之間或在0與5之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在-0.1至5.2之間或在0與5之間。在其他實施例中，在所述個體接受49周的治療後，R-PAct平均變化是約2.55，其95%信賴區間為-0.1至5.2或在0與5之間。

【0224】 在一些實施例中，向多名個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在信賴區間內約2.55的R-PAct平均變化。在一些實施例中，R-PAct平均變化在-0.1至5.2之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在-0.1至5.2之間。在其他實施例中，R-PAct平均變化是約2.55，其95%信賴區間為-0.1至5.2。在一些實施例中，所述多名個體是51名個體。

【0225】 在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約1.7的R-PAct增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約1.3的R-PAct增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在1.3與3.8之間的R-PAct增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在1.7與4.0之間的R-PAct增加。

【0226】 患者總體變化印象（PGIC）也可用於測量龐貝患者的治療功效。患者總體變化印象（PGIC）得分測量日常生活中的疼痛強度和疼痛干擾（Perrot, S.等人 [2019]. *European journal of pain* (倫敦，英格蘭); 23(6): 1117-28）。較高的PGIC得分指示疼痛和治療功效的改善。PGIC可以跨四個不同的維度進行評分：日常活動、疾病相關症狀、呼吸能力和移動性。在一些實施例中，患者在治療後具有的一個或多個維度的PGIC增加。

【0227】 在一些實施例中，提供一種治療人個體中的LOPD的方法，所述

方法包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，並且所述個體在接受所述治療後具有至少約4.63（例如，至少約4.97）的PGIC日常活動得分增加。在一些實施例中，提供一種治療人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，並且所述個體在接受所述治療後具有至少約5.05（例如，至少約5.37）的PGIC疾病相關症狀得分增加。在一些實施例中，提供一種治療人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，並且所述個體在接受所述治療後具有至少約4.66（例如，至少約4.98）的PGIC呼吸能力得分增加。在一些實施例中，提供一種治療人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，並且所述個體在接受所述治療後具有至少約4.66（例如，至少約4.84）的PGIC移動性得分增加。在一些實施例中，提供增加患有LOPD的人個體中的健康相關生活品質（例如，一個或多個維度上的PGIC）的方法，所述方法包括向所述個體投予包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑的醫藥組合物，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予。在一些實施例中，所述寡糖-蛋白質接合物是艾瓦葡糖苷酶α（avalglucosidase alfa）。

【0228】 在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有至少約以下值中的任一個的PGIC日常活動得分增加：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。在一些實施

例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有約以下值中的任一個的PGIC日常活動增加：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，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有至少約以下值中的任一個的PGIC日常活動得分增加：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有不超過約以下值中的任一個的PGIC日常活動得分增加：90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些實施例中，所述個體具有約以下值中的任一個的PGIC日常活動得分增加：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述個體在接受特定持續時間的所述治療後與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比具有至少約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日常活動得分增加。在一些實施例中，所述個體的PGIC日常活動得分是在治療約以下值中的任一時間後測量的：1個月、2個月、3個月、13周、6個月、25周、7個月、8個月、9個月、37周、49周、12個月、2年、5年、10年或更長時間，包括這些值之間的任何值或範圍。

【0229】 在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在信賴區間內約4.97或在4與6之間的PGIC日常活動平均增加。在一些實施例中，PGIC日常活動平均增加在4.3至5.3之間或在4與6之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在4.3至5.3之間或在4與6之間。在其他實施例中，在所述個體接受49周的治療後，PGIC日常活動平均增加是約4.97，其95%信賴區間為4.3至5.3或在4與6之間。

【0230】 在一些實施例中，向多名個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在信賴區間內約4.97的PGIC日常活動平均增加。在一些實施例中，PGIC日常活動平均增加在4.3至5.3之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在4.3至5.3之間。在其他實施例中，PGIC日

常活動平均增加是約4.97，其95%信賴區間為4.3至5.3。在一些實施例中，所述多名個體是51名個體。

【0231】在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約4.6的PGIC日常活動增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約4.8的PGIC日常活動增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在4.8與5.1之間的PGIC日常活動增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在4.6與5.1之間的PGIC日常活動增加。

【0232】在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有至少約以下值中的任一個的PGIC疾病相關症狀得分增加：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。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有約以下值中的任一個的PGIC疾病相關症狀得分增加：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，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有至少約以下值中的任一個的PGIC疾病相關得分增加：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有不超過約以下值中的任一個的PGIC疾病相關得分增加：90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些實施例中，所述個體具有約以下值中的任一個的PGIC疾病相關得分增加：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述個體在接受特定持續時間的所述治療後與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比具有至少約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疾病相關得分增加。在一些實施例中，所述個體的PGIC疾病相關得分是在治療約以下值中的任一時間後測量的：1個月、2個月、3個月、13周、6個月、25周、7個月、8個月、9個月、37周、49周、12個月、2年、5年、10年或更長時間，包括這些值之間的

任何值或範圍。

【0233】在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在信賴區間內約5.37或在5與6之間或在5與5.5之間的PGIC疾病相關症狀平均增加。在一些實施例中，PGIC疾病相關症狀平均增加在5.1至5.7之間或在5與6之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在5.1至5.7之間或在5與6之間。在其他實施例中，在所述個體接受49周的治療後，PGIC疾病相關症狀平均增加是約5.37，其95%信賴區間為5.1至5.7或在5與6之間。

【0234】在一些實施例中，向多名個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在信賴區間內約5.37的PGIC疾病相關症狀平均增加。在一些實施例中，PGIC疾病相關症狀平均增加在5.1至5.7之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在5.1至5.7之間。在其他實施例中，PGIC疾病相關症狀平均增加是約5.37，其95%信賴區間為5.1至5.7。在一些實施例中，所述多名個體是51名個體。

【0235】在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約4.7的PGIC疾病相關症狀增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約5.1的PGIC疾病相關症狀增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在5.1與5.5之間的PGIC疾病相關症狀增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在4.7與6之間的PGIC疾病相關症狀增加。

【0236】在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有至少約以下值中的任一個的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。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有約以下值中的任一個的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，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有至少約以下值中的任一個的PGIC呼吸能力得分增加：10%、20%、30%、40%、50%、

60%、70%、80%、90%或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有不超過約以下值中的任一個的PGIC呼吸能力得分增加：90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些實施例中，所述個體具有約以下值中的任一個的PGIC呼吸能力得分增加：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述個體在接受特定持續時間的所述治療後與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比具有至少約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。在一些實施例中，所述個體的PGIC呼吸能力得分是在治療約以下值中的任一時間後測量的：1個月、2個月、3個月、13周、6個月、25周、7個月、8個月、9個月、37周、49周、12個月、2年、5年、10年或更長時間，包括這些值之間的任何值或範圍。

【0237】在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在信賴區間內約4.98或在4與6之間的PGIC呼吸能力平均增加。在一些實施例中，PGIC呼吸能力平均增加在4.7至5.3之間或在4.5與5.5之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在4.7至5.3之間或在4.5與5.5之間。在其他實施例中，在所述個體接受49周的治療後，PGIC呼吸能力平均增加是約4.98，其95%信賴區間為4.7至5.3或在4.5與5.5之間。

【0238】在一些實施例中，向多名個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在信賴區間內約4.98的PGIC呼吸能力平均增加。在一些實施例中，PGIC呼吸能力平均增加在4.7至5.3之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在4.7至5.3之間。在其他實施例中，PGIC呼吸能力平均增加是約4.98，其95%信賴區間為4.7至5.3。在一些實施例中，所述多名個體是51名個體。

【0239】在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約4.8的PGIC呼吸能力增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後

具有至少約4.8的PGIC呼吸能力增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在4.8與5.1之間的PGIC呼吸能力增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在4.8與5.1之間的PGIC呼吸能力增加。

【0240】在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有至少約以下值中的任一個的PGIC移動性得分增加：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。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有約以下值中的任一個的PGIC移動性得分增加：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，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有至少約以下值中的任一個的PGIC移動性得分增加：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述個體具有不超過約以下值中的任一個的PGIC移動性得分增加：90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些實施例中，所述個體具有約以下值中的任一個的PGIC移動性得分增加：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述個體在接受特定持續時間的所述治療後與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比具有至少約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移動性得分增加。在一些實施例中，所述個體的PGIC移動性得分是在治療約以下值中的任一時間後測量的：1個月、2個月、3個月、13周、6個月、25周、7個月、8個月、9個月、37周、49周、12個月、2年、5年、10年或更長時間，包括這些值之間的任何值或範圍。

【0241】在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在信賴區間內約4.84的PGIC移動性平均增加。在一些實施例中，PGIC移動性平均增加在4.7至5.3之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在4.7至5.3之間。在其他實施例中，在所述個體接受49周的治

療後，PGIC移動性平均增加是約4.84，其95%信賴區間為4.7至5.3。

【0242】 在一些實施例中，向多名個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在信賴區間內約4.84的PGIC移動性平均增加。在一些實施例中，PGIC移動性平均增加在4.7至5.3之間。在一些實施例中，所述信賴區間是95%信賴區間。在某些實施例中，所述95%信賴區間在4.7至5.3之間。在其他實施例中，PGIC移動性平均增加是約4.84，其95%信賴區間為4.7至5.3。在一些實施例中，所述多名個體是51名個體。

【0243】 在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約4.4的PGIC移動性增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約4.7的PGIC移動性增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在4.7與5.0之間的PGIC移動性增加。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在4.4與5.0之間的PGIC移動性增加。

【0244】 肌酸激酶（CK，也稱為肌酸磷酸激酶）是龐貝病的血清酶生物標記，其指示肌肉損傷；CK水準在患有經典LOPD的患者體內升高。可以進行CK血液測試以測量個體血液中CK酶的量。

【0245】 在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有至少約以下值中的任一個的CK水準降低：50 IU/L、60 IU/L、70 IU/L、80、IU/L、90 IU/L、100 IU/L、110 IU/L、120 IU/L、130 IU/L、140 IU/L、150 IU/L、160 IU/L、170 IU/L、180 IU/L、190 IU/L、200 IU/L、250 IU/L、300 IU/L、400 IU/L、500 IU/L、600 IU/L、700 IU/L、800 IU/L或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述CK水準降低約以下值中的任一個：50 IU/L、60 IU/L、70 IU/L、80、IU/L、90 IU/L、100 IU/L、110 IU/L、120 IU/L、130 IU/L、140 IU/L、150 IU/L、160 IU/L、170 IU/L、180 IU/L、190 IU/L、200 IU/L、250 IU/L、300 IU/L、400 IU/L、500 IU/L、600 IU/L、700 IU/L、800 IU/L或更多，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述CK水準降低至少約以下值中的任一個：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、

80%、90%或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述CK水準降低不超過約以下值中的任一個：90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些實施例中，所述CK水準降低約以下值中的任一個：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，在治療約以下值中的任一時間後測量所述CK水準：1個月、3個月、6個月、25周、7個月、8個月、9個月、12個月、2年、5年、10年或更長時間，包括這些值之間的任何值或範圍。

【0246】在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有至少約38.02%的CK水準降低。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比低至少約23.89%的CK水準降低。

【0247】在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約38.9%或在35%與45%之間的CK水準降低。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約13.1%的CK水準降低。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有在13.1%與63.0%之間或在15%與65%之間的CK水準降低。在一些實施例中，所述個體在接受49周的治療後具有在38.9%與63.0%之間的CK水準降低。

【0248】LOPD的另一生物標記是葡萄糖四糖，其在患有龐貝病的患者的尿液和血漿中升高。葡萄糖四糖可以作為尿液中的己糖四糖（Hex4）水準來測量，因為Hex4是醣原的分解產物。因此，尿Hex4充當醣原儲存的生物標記。

【0249】在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體的尿Hex4水準降低至少約以下值中的任一個：5 mmol/mol、6 mmol/mol、7 mmol/mol、8 mmol/mol、9 mmol/mol、10 mmol/mol、11 mmol/mol、12 mmol/mol、13 mmol/mol、14 mmol/mol、15 mmol/mol、20 mmol/mol、25 mmol/mol、30 mmol/mol、35 mmol/mol、40 mmol/mol或50 mmol/mol。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體的尿Hex4水準降低約以下值中的任一個：5 mmol/mol、

6 mmol/mol、7 mmol/mol、8 mmol/mol、9 mmol/mol、10 mmol/mol、11 mmol/mol、12 mmol/mol、13 mmol/mol、14 mmol/mol、15 mmol/mol、20 mmol/mol、25 mmol/mol、30 mmol/mol、35 mmol/mol、40 mmol/mol或50 mmol/mol，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述尿Hex4水準降低至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述尿Hex4水準降低不超過約90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些實施例中，所述Hex4水準降低約以下值中的任一個：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，在治療約以下值中的任一時間後測量所述Hex4水準：1個月、3個月、6個月、25周、7個月、8個月、9個月、12個月、2年、5年、10年或更長時間，包括這些值之間的任何值或範圍。

【0250】 在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有至少約53.90%的尿HEX4水準降低。在一些實施例中，所述個體在接受所述治療後（例如，在所述治療的第49周時）具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比低至少約43.14%的尿HEX4水準降低。

【0251】 在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約43.1%或在40%與60%之間的尿HEX4水準降低。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約29.9%的尿HEX4水準降低。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有在29.9%與77.9%之間或在30%與80%之間的尿HEX4水準降低。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有在43.1%與78%或約40%與80%之間的尿HEX4水準降低。

【0252】 丙胺酸轉胺酶（alanine aminotransferase）（ALT，也稱為丙胺酸轉胺酶（alanine transaminase））是龐貝病的血清酶生物標記，其指示肌肉損傷；ALT水準在患有經典LOPD的患者體內升高。可以進行ALT血液測試以測量個體血液中ALT的量。

【0253】在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有至少約以下值中的任一個的ALT水準降低：5 IU/L、10 IU/L、15 IU/L、20 IU/L、25 IU/L,30 IU/L、35 IU/L、40 IU/L、45 IU/L、50 IU/L、55 IU/L、60 IU/L、65 IU/L、70 IU/L、75 IU/L、100 IU/L、125 IU/L、150 IU/L或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述ALT水準降低約以下值中的任一個：5 IU/L、10 IU/L、15 IU/L、20 IU/L、25 IU/L,30 IU/L、35 IU/L、40 IU/L、45 IU/L、50 IU/L、55 IU/L、60 IU/L、65 IU/L、70 IU/L、75 IU/L、100 IU/L、125 IU/L、150 IU/L或更多，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述ALT水準降低至少約以下值中的任一個：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述ALT水準降低不超過約以下值中的任一個：90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些實施例中，所述ALT水準降低約以下值中的任一個：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述ALT水準是在治療約以下值中的任一時間後測量的：1個月、3個月、6個月、25周、7個月、8個月、9個月、12個月、2年、5年、10年或更長時間，包括這些值之間的任何值或範圍。

【0254】在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約37.4%或在30%與50%之間的ALT水準降低。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約17.1%的ALT水準降低。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有在17.1%與67.0%之間或在15%與70%之間的ALT水準降低。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有在37.4%與67.0%之間或在35%與70%之間的ALT水準降低。

【0255】天門冬胺酸轉胺酶（aspartate transaminase）（AST，也稱為天門冬胺酸轉胺酶（aspartate aminotransferase）或麩胺酸草醯乙酸轉胺酶）是龐貝病的血清酶生物標記，其指示肌肉損傷；AST水準在患有經典LOPD的患者體內升

高。可以進行AST血液測試以測量個體血液中AST的量。

【0256】 在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述個體具有至少約以下值中的任一個的AST水準降低：5 IU/L、10 IU/L、15 IU/L、20 IU/L、25 IU/L,30 IU/L、35 IU/L、40 IU/L、45 IU/L、50 IU/L、55 IU/L、60 IU/L、65 IU/L、70 IU/L、75 IU/L、100 IU/L、125 IU/L、150 IU/L或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，所述AST水準降低約以下值中的任一個：5 IU/L、10 IU/L、15 IU/L、20 IU/L、25 IU/L,30 IU/L、35 IU/L、40 IU/L、45 IU/L、50 IU/L、55 IU/L、60 IU/L、65 IU/L、70 IU/L、75 IU/L、100 IU/L、125 IU/L、150 IU/L或更多，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述AST水準降低至少約以下值中的任一個：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多。在一些實施例中，當在治療特定持續時間後測量時，相對於基線，所述AST水準降低不超過約以下值中的任一個：90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%或10%。在一些實施例中，所述AST水準降低約以下值中的任一個：10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述AST水準是在治療約以下值中的任一時間後測量的：1個月、3個月、6個月、25周、7個月、8個月、9個月、12個月、2年、5年、10年或更長時間，包括這些值之間的任何值或範圍。

【0257】 在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約33.3%或在25%與40%之間的AST水準降低。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有至少約25.9%的AST水準降低。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有在25.9%與63.6%之間或在25%與65%之間的AST水準降低。在一些實施例中，所述個體在接受49周的所述治療後具有在33.3%與66.3%之間或在30%與65%之間的AST水準降低。

【0258】 定性和定量骨骼肌MRI可用於評估患有龐貝病的個體中的疾病負擔。MRI可用於鑒定與臨床最弱肌肉相對應的具有結構變化的肌肉，並與臨床試

驗中常用的功能性肌肉量表的結果良好地相關。參見例如，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參數包括但不限於具有從1級（正常外觀）到4級（重度受累）的Mercuri分級的T1W、在0-100%量表上的3點Dixon脂肪分數以及進行和沒有進行B1校正的T2水。在一些實施例中，所述骨骼肌MRI是在所述個體的股四頭肌中進行。在一些實施例中，所述骨骼肌MRI是在所述個體的腘繩肌中進行。

【0259】在一些實施例中，根據骨骼肌磁共振成像（MRI），所述個體在所述治療過程中具有穩定的Mercuri得分。Mercuri得分根據以下進行分配：1是正常外觀；2是輕度受累；3是中度受累；4是重度受累。在骨骼肌組織（例如，股四頭肌）的活檢中，Mercuri得分與醣原組織面積良好地相關。在一些實施例中，所述Mercuri得分根據所述個體的小腿的骨骼肌MRI來確定。在一些實施例中，所述Mercuri得分根據所述個體的大腿的骨骼肌MRI來確定。在一些實施例中，所述Mercuri得分在治療過程中不變化超過10%、5%、2%、1%、0.5%或更少。在一些實施例中，所述治療的過程是至少約1年、2年、3年、4年、4.5年、5年或更長時間中的任一個。

【0260】在一些實施例中，根據骨骼肌MRI成像，所述個體在所述治療過程中具有穩定的T2水。在一些實施例中，所述T2水進行B1校正。在一些實施例中，所述T2水沒有進行B1校正。對於進行B1校正的T2水，異常值可以定義為大於約39 ms。在一些實施例中，所述T2水是根據所述個體的小腿的骨骼肌MRI。在一些實施例中，所述T2水是根據所述個體的大腿的骨骼肌MRI。在一些實施例中，所述T2水在治療過程中不變化超過10%、5%、2%、1%、0.5%或更少。在一些實施例中，所述治療的過程是至少約1年、2年、3年、4年、4.5年、5年或更長時間中的任一個。

【0261】在一些實施例中，根據骨骼肌MRI成像，所述個體在所述治療過程中具有穩定的3點Dixon脂肪分數。可以分析來自3點Dixon定量MRI技術的圖像

以定量脂肪量/圖元，從而比T1加權（T1W）圖像更準確地檢測肌內脂肪浸潤的輕微變化。在一些實施例中，所述3點Dixon脂肪分數是在0-100%的量表上。在一些實施例中，所述3點Dixon脂肪分數根據所述個體的小腿的骨骼肌MRI來確定。在一些實施例中，所述3點Dixon脂肪分數根據所述個體的大腿的骨骼肌MRI來確定。在一些實施例中，所述3點Dixon脂肪分數在治療過程中不變化超過10%、5%、2%、1%、0.5%或更少。在一些實施例中，所述治療的過程是至少約1年、2年、3年、4年、4.5年、5年或更長時間中的任一個。

【0262】在一些實施例中，提供保持患有LOPD的人個體中的肌肉的方法，所述方法包括向所述個體投予包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑的醫藥組合物，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予。在一些實施例中，根據骨骼肌磁共振成像（MRI），所述個體在所述治療過程中具有穩定的Mercuri得分、3點Dixon脂肪分數和/或進行或不進行B1校正的T2水。本文所述方法與不良作用的低發生率也相關。在一些實施例中，提供一種治療人個體中的LOPD的方法，所述方法包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III或艾瓦葡糖苷酶α）和醫藥上可接受的載劑，其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，並且其中所述個體具有隨時間漸減的針對所述寡糖-蛋白質接合物的抗藥物抗體（ADA）水準。ADA可以針對藥物如寡糖-蛋白質接合物而形成。ADA具有中和藥物作用的潛力，並且因此可以在酶替代療法（ERT）中呈遞激發。

【0263】在一些實施例中，本文所述方法還包括製備所述醫藥組合物。在一些實施例中，所述醫藥組合物是從凍乾配製物重構的。在一些實施例中，所述醫藥組合物是從包含所述寡糖-蛋白質接合物的凍乾配製物重構的。

【0264】在一些實施例中，提供本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）在製造用於治療有需要的人個體中的LOPD的藥物中的用途。在一些實施例中，提供包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合

物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）的醫藥組合物，其用於治療有需要的人個體中的LOPD。

【0265】 可以將本文所述醫藥組合物靜脈內或用另一種合適的投予途徑投予至個體。所述醫藥組合物的合適的劑量是約5 mg/kg至約40 mg/kg，包括約以下值中的任一個：5、10、15、20、25、30、35或40 mg/kg，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予。

【0266】 可以將本文所述醫藥組合物以合適的頻率來投予，所述頻率包括例如每周兩次、每周一次、每兩周一次、每三周一次或每個月一次。在一些實施例中，將所述醫藥組合物每兩周一次投予至個體。

【0267】 將本申請案的醫藥組合物投予至個體可以以單劑量或者以重複投予來進行。例如，可以將本文所述醫藥組合物每兩周在大約例如1、2、3、4、5、6、7、8、9或10小時內以約20 mg/kg體重的劑量藉由靜脈內輸注投予。在一些實施例中，投予速率可以以例如1 mg/kg/h開始，然後在建立患者對所述輸注速率的耐受性之後，每30分鐘增加例如2 mg/kg/h，直至例如7 mg/kg/h的最大值。

【0268】 可以將本文所述醫藥組合物在延長時間段內投予至個體，所述延長時間段包括例如至少約以下值中的任一個：13周、3個月、25周、6個月、7個月、8個月、37周、9個月、10個月、11個月、49周、12個月、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年或更長時間，包括這些值之間的任何值或範圍。

A. 患者群體

【0269】 龐貝病（也稱為酸性麥芽糖酶缺乏症或醣原貯積病（GSD）II型）是由溶酶體酸性α-葡糖苷酶（GAA）（一種降解醣原的酶）的缺乏引起的罕見常染色體隱性遺傳病（參見OMIM 232300）。已將龐貝病分類為嬰兒期發作的形式和晚發型形式。經典型嬰兒期發作的龐貝病（IOPD）的特徵是在不治療的情況下在一歲前致死。晚發型龐貝病（LOPD）具有更易變的病程。

【0270】阿葡糖苷酶α含有活性成分重組人酸性α-葡糖苷酶（rhGAA），可以作為長期酶替代療法(ERT)用於治療已證實診斷患有龐貝病的患者的龐貝病。基於阿葡糖苷酶α延長嬰兒的無有創呼吸機存活期和總存活期的功效，以及其在患有所述疾病的兒童和成人中改善運動性和穩定呼吸功能的能力，阿葡糖苷酶α治療已在全球被批准（商品名MYOZYME®和LUMIZYME®）用於治療龐貝病。儘管有rhGAA可用，但在龐貝病中仍存在尚未滿足的需求。不希望受限於任何理論或假設，這被認為至少部分是由於阿葡糖苷酶α上雙-甘露糖-6-磷酸（雙-M6P）的相對低水準所致。增加阿葡糖苷酶α上雙-M6P的水準可以提供驅動攝取至骨骼肌中且由此改善在LOPD方面的結果的機制。

【0271】本文所述方法適合於治療患有LOPD的人個體。在一些實施例中，所述個體在至少約18歲的年齡被診斷患有LOPD或顯示龐貝病的第一症狀。在一些實施例中，所述個體在至少約以下中的任一個的年齡被診斷患有LOPD或顯示龐貝病的第一症狀：20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80歲或更大。在一些實施例中，所述個體在約以下中的任一個的年齡被診斷患有LOPD或顯示龐貝病的第一症狀：20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75或80歲，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述個體在約18歲至約45歲的年齡被診斷患有LOPD或顯示龐貝病的第一症狀。在一些實施例中，所述個體在不超過約18歲的年齡被診斷患有LOPD或顯示龐貝病的第一症狀。在一些實施例中，所述個體在約以下中的任一個的年齡被診斷患有LOPD或顯示龐貝病的第一症狀：17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1歲，包括這些值之間的任何值和範圍。

【0272】在一些實施例中，所述個體患有來自任何組織來源，如血液（例如，乾血斑、純化的淋巴細胞）、肌肉活檢和皮膚活檢的已證實GAA酶缺乏症。在一些實施例中，所述個體具有不超過約以下值中的任一個的GAA酶活性：正常GAA酶活性的80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%或更少。在一些實施例中，所述個體具有正常GAA酶活性的約1%-40%。在一些實施例中，所

述個體具有至少2個已證實GAA基因變異體。迄今為止，已經描述了GAA基因中的多於200個突變。參見例如，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。可以使用本領域中的已知方法檢測GAA基因變異體，所述已知方法包括例如DNA測序和RT-PCR。

【0273】 在一些實施例中，所述個體未患有龐貝特異性心臟肥大。在一些實施例中，所述個體在診斷時未患有心肌病。在一些實施例中，所述個體在診斷時未患有心律失常。在一些實施例中，所述個體在診斷時未患有心臟增大。在一些實施例中，所述個體在診斷時未患有重度張力過低。在一些實施例中，所述個體在診斷時未患有重度肌病。

【0274】 在一些實施例中，所述個體是至少3歲。在一些實施例中，所述個體是18歲或更年輕。在一些實施例中，所述個體是17歲或更年輕、16歲或更年輕、15歲或更年輕、14歲或更年輕、13歲或更年輕、12歲或更年輕、11歲或更年輕、10歲或更年輕、9歲或更年輕、8歲或更年輕、7歲或更年輕、6歲或更年輕、5歲或更年輕、4歲或更年輕、3歲或更年輕。在一些實施例中，所述個體是約3歲至約18歲。在一些實施例中，所述個體大於18歲。在一些實施例中，所述個體是至少約以下值中的任一個：20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80歲或更大。在一些實施例中，所述個體是約以下值中的任一個：20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75或80歲，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述個體是至少約45歲。在一些實施例中，所述個體是約以下值中的任一個：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歲。在一些實施例中，所述個體是約18至約45歲。在一些實施例中，所述個體在3與5歲、5與10歲、3歲與10歲、3與12歲、12與18歲或3與18歲之間。

【0275】 在一些實施例中，所述個體已經接受至少6個月的用重組GAA的治療。在一些實施例中，所述個體已經接受至少約以下值中的任一時間的用重

組GAA的治療：8個月、10個月、1年、2年、3年、4年、5年、10年或更長時間，包括這些值之間的任何值或範圍。在其他實施例中，所述個體尚未接受過用重組GAA的治療。示例性重組GAA包括但不限於阿葡糖苷酶α、拉維阿葡糖苷酶α（reveglucosidase alfa，BioMarin）和ATB200（Amicus）。

【0276】在一些實施例中，所述個體在用所述重組GAA治療後顯示臨床衰退，其中所述臨床衰退是藉由評估選自以下的一個或多個參數來確定：呼吸功能、運動技能和心臟參數。在一些實施例中，所述個體對用重組GAA的治療具有次最佳臨床反應。次最佳臨床反應可以藉由評估呼吸功能、運動技能或心臟參數來確定。呼吸功能、運動技能和/或心臟參數可以藉由以下來評估：用力肺活量(FV)、快速運動功能測試、6分鐘步行測試(6MWT)、最大吸氣壓力(MIP)、最大呼氣壓力（MEP）、下肢掌上型測力法（HHD）得分、步態、登樓梯、高爾動作和椅子測試(GSGC)功能能力得分、粗大運動功能測量-88(GMFM-88)和/或使用呼吸支援。

【0277】在一些實施例中，所述個體具有緩慢進展的LOPD。

【0278】在一些實施例中，在所述治療之前，所述個體具有約30%至約85%的直立姿勢時FVC%。在一些實施例中，在所述治療之前，所述個體具有以下值中的任一個的直立姿勢時FVC%：30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%，包括這些值之間的任何值或範圍。 在一些實施例中，在所述治療之前，所述個體具有至少約以下值中的任一個的直立姿勢時FVC%：30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%或更多。在一些實施例中，在所述治療之前，所述個體具有在30%與40%之間、在40%與50%之間、在50%與85%之間或在30%與50%之間的直立姿勢時FVC%。

【0279】在一些實施例中，在所述治療之前，所述個體能夠在不停止和沒有行走輔助物的情況下行走至少約40米。在一些實施例中，在所述治療之前，所述個體能夠在不停止和沒有行走輔助物的情況下行走約以下值中的任一個：45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200、

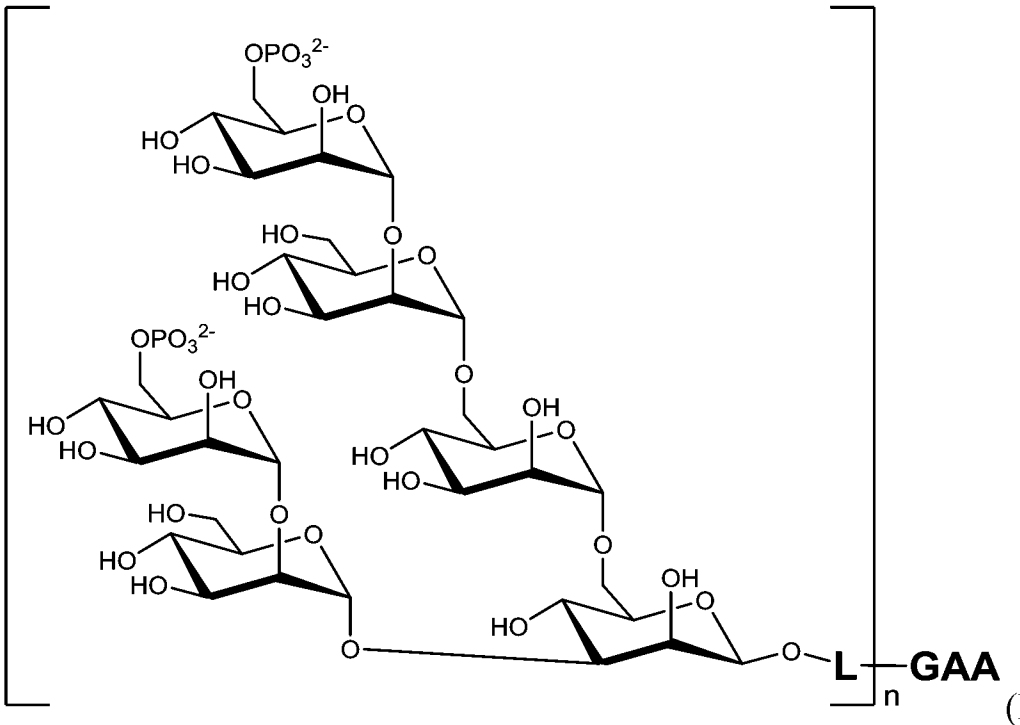
250米或更多米，包括在這些值之間的任何值和範圍。在一些實施例中，在所述治療之前，所述個體能夠在不停止和沒有行走輔助物的情況下行走40 m與50 m之間。

B. 寡糖-蛋白質接合物

【0280】本文所述方法使用寡糖-蛋白質接合物（本文中也稱為“寡糖GAA接合物”），其包含寡糖、GAA（也稱為酸性α-葡糖苷酶）以及連接所述寡糖與所述GAA（例如經由肟基團）的化學連接子。在一些實施例中，所述寡糖是多聚己糖。在一些實施例中，所述寡糖具有兩個甘露糖-6-磷酸（M6P）。在一些實施例中，所述寡糖-蛋白質接合物具有約以下值中的任一個：2、4、6、8、10、12、14、16、18、20或更多個M6P，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述寡糖-蛋白質接合物是艾瓦葡糖苷酶α（avalglucosidase alfa）。

【0281】在一些實施例中，本文描述的是寡糖-蛋白質接合物，其包含 (1) GAA蛋白、(2) 寡糖和 (3) 連接所述GAA蛋白與所述寡糖的肟基團。

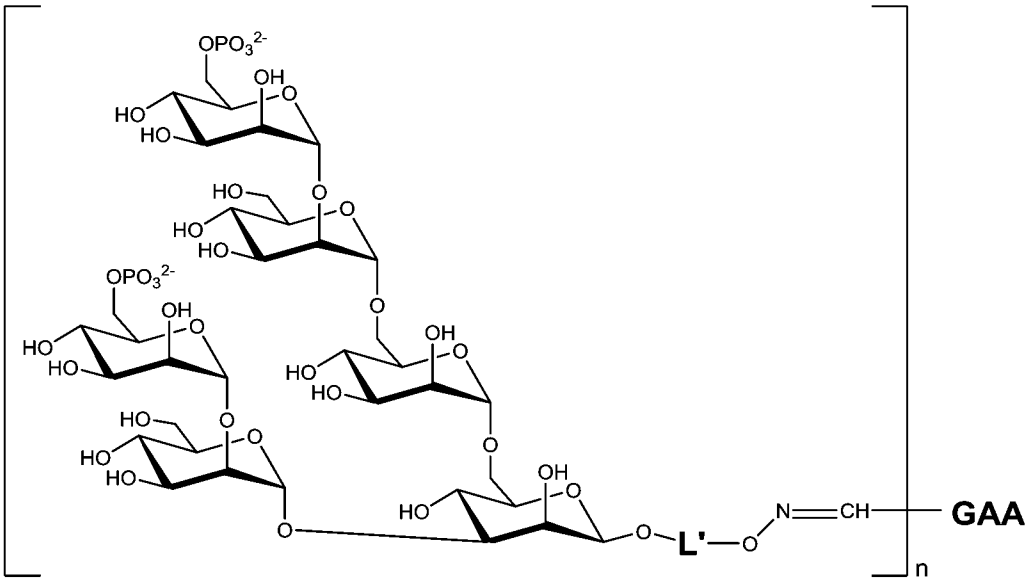
【0282】在一些實施例中，所述寡糖-蛋白質接合物具有式 (I) 的結構：



(I)，

其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，L是連接所述寡糖與所述GAA的化學連接子，並且n是1至10。在一些實施例中，n是1。在一些實施例中，n是2。在一些實施例中，n是3。在一些實施例中，n是4。在一些實施例中，n是5。在一些實施例中，n是6。在一些實施例中，n是7。在一些實施例中，n是8。在一些實施例中，n是9。在一些實施例中，n是10。在一些實施例中，n是至少1、2、3、4、5、6、7、8或9。在一些實施例中，n不超過2、3、4、5、6、7、8、9或10。在一些實施例中，n選自以下範圍：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。在一些實施例中，n是5-9。

【0283】在一些實施例中，所述寡糖-蛋白質接合物具有式 (II) 的結構：

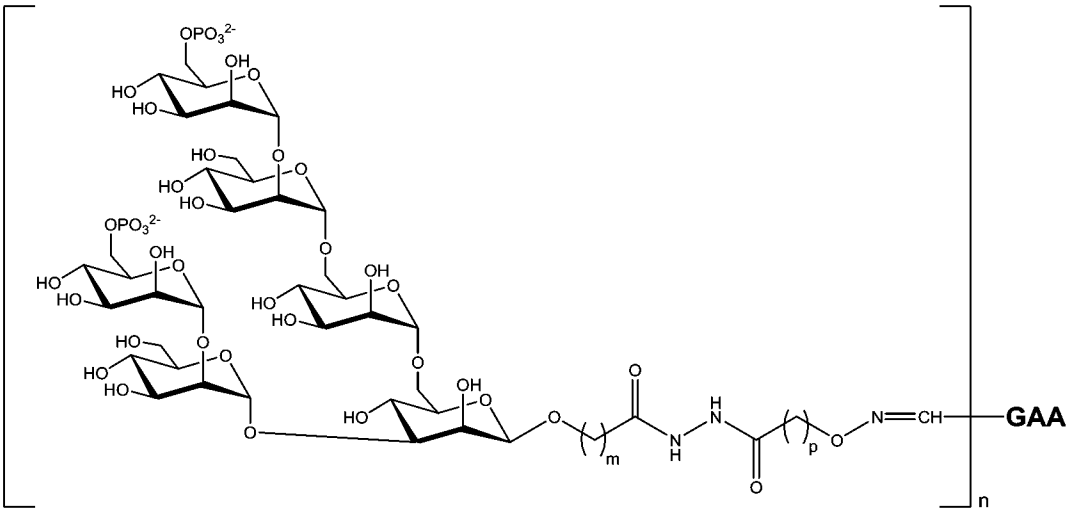


(II)，

其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，L'是化學連接子，並且n是1至10。在一些實施例中，n是1。在一些實施例中，n是2。在一些實施例中，n是3。在一些實施例中，n是4。在一些實施例中，n是5。在一些實施例中，n是6。在一些實施例中，n是7。在一些實施例中，n是8。在一些實施例中，n是9。在一些實施例中，n是10。在一些實施例中，n是至少1、2、3、4、5、6、7、8或9。在一些實施例中，n不超過2、3、4、5、6、7、8、9或10。在一些實施例中，n選自以下範圍：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。在一些實施例中，n是5-9。

【0284】在一些實施例中，所述寡糖-蛋白質接合物具有式 (III) 的結構：



(III)，

其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，n是1至10，並且m和p獨立地選自範圍為1至10的整數。在一些實施例中，n是1。在一些實施例中，n是2。在一些實施例中，n是3。在一些實施例中，n是4。在一些實施例中，n是5。在一些實施例中，n是6。在一些實施例中，n是7。在一些實施例中，n是8。在一些實施例中，n是9。在一些實施例中，n是10。在一些實施例中，n是至少1、2、3、4、5、6、7、8或9。在一些實施例中，n不超過2、3、4、5、6、7、8、9或10。在一些實施例中，n選自以下範圍：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。在一些實施例中，n是5-9。在一些實施例中，m是1、2、3、4、5、6、7、8或9或10。在一些實施例中，p是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。在一些實施例中，m和p獨立地選自從以下範圍選擇的整數：1-4、4-8、8-10、2-4、2-6、2-8、2-10、1-3、3-6、6-9和4-10。在一些實施例中，m和p獨立地選自範圍為1至5的整數。在一些實施例中，m是1、2、3、4或5，並且p是1、2、3、4或5。在一些實施例中，m是1、2或3，並且p是1、2或3。在一些實施例中，m是5，並且p是1。在一些實施例中，m是4並且p是1。在一些實施例中，m是3並且p是1。

在一些實施例中，m是2並且p是1。在一些實施例中，m是1並且p是1。在一些實施例中，m不超過5，並且p不超過3。在一些實施例中，m不超過4，並且p不超過2。在一些實施例中，m不超過3，並且p不超過1。在一些實施例中，m是至少1，並且p是至少1。在一些實施例中，m是至少2，並且p是至少1。在一些實施例中，m是至少3，並且p是至少1。

【0285】在一些實施例中，每個寡糖-蛋白質接合物（例如，式(I)、(II)或(III)的接合物）中磷酸基團的數量是約2-20。在一些實施例中，每個寡糖-蛋白質接合物中磷酸基團的數量是2、4、6、8、10、12、14、16、18或20。在一些實施例中，每個寡糖-蛋白質接合物中磷酸基團的數量是至少2、4、6、8、10、12、14、16、18或20。在一些實施例中，每個寡糖-蛋白質接合物中磷酸基團的數量不超過2、4、6、8、10、12、14、16、18或20。在一些實施例中，每個寡糖-蛋白質接合物中磷酸基團的數量是選自以下範圍的偶數：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。

【0286】在一些實施例中，所述寡糖-蛋白質接合物是艾瓦葡糖苷酶α（avalglucosidase alfa）。艾瓦葡糖苷酶α也稱為neoGAA或GZ402666。艾瓦葡糖苷酶α是人GAA的寡糖修飾的形式，其包含多個六甘露糖結構，所述六甘露糖結構含有與所述GAA接合的兩個末端甘露糖-6-磷酸（M6P）部分。參見Zhou Q.等人, Bioconjugate Chem.2011; 22: 741-751。艾瓦葡糖苷酶α的體外研究展示了與阿葡糖苷酶α相比的成肌細胞攝取的15倍增加。參見Zhou Q.等人Bioconjugate Chem.2013; 24: 2025-2035。當在龐貝病小鼠模型中以五分之一的劑量給予時，艾瓦葡糖苷酶α將醣原降低了與艾瓦葡糖苷酶α情況下相似的量。參見Zhu Y.等人Mol.Ther.2009; 17(6):954-63。

【0287】製備本文所述的寡糖-蛋白質接合物的方法是本領域中已知的。參見例如，US 7723296、WO 2008/089403和WO 2010/075010，將所述申請藉由引

用以其整體併入本文。

【0288】所述寡糖可以從天然來源分離，或者可以藉由化學或酶合成來製備。從天然來源分離的寡糖可以是同質的或者可以是相關寡糖的異質性混合物。在一些實施例中，可以藉由對從天然來源分離的寡糖進行化學或酶修飾來製備寡糖（“半合成”）。在一些實施例中，所述寡糖可以是具有天然存在的寡糖的化學結構的合成寡糖。

【0289】GAA的序列是熟知的（參見例如，Martiniuk等人, *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 83:9641-9644 (1986)；Hoefsloot等人, *Biochem.J.* 272:493-497 (1990)；Moreland等人, *J. Biol.Chem.*280:6780-6791 (2005)。還參見GenBank登錄號NM_000152。所述GAA可以是野生型GAA或其序列變異體。

【0290】所述GAA可以從天然來源或以重組方式獲得。在一些實施例中，所述GAA是糖蛋白。在一些實施例中，所述GAA是在中國倉鼠卵巢（CHO）細胞中產生的人GAA。在一些實施例中，所述人GAA具有醣化形式α。在一些實施例中，所述GAA具有至少一個羰基基團。例如，具有至少一個羰基基團的GAA可以藉由用熟習此項技術者已知的任何手段氧化GAA來獲得。在一些實施例中，例如，具有至少一個羰基基團的GAA可以藉由用高碘酸鹽（例如，高碘酸鈉）或半乳糖氧化酶氧化GAA來獲得。在一些實施例中，具有至少一個羰基基團的GAA可以與在還原端用羰基反應性基團（如例如，肼、醯肼、胺基氧基、胺基硫脲、胺基脲或胺基團）官能化的寡糖化學接合，以產生寡糖-GAA接合物。在一些實施例中，將所述GAA用約1、2、3、4、5、7.5、10或22.5 mM高碘酸鹽氧化。在一些實施例中，將所述GAA在足以氧化所述GAA的聚糖上的唾液酸殘基並且使岩藻糖和甘露糖氧化降至最低的條件下進行氧化。在一些實施例中，所用高碘酸鹽濃度小於約2、3、4或5 mM。在一些實施例中，所述高碘酸鹽是高碘酸鈉。

【0291】可以使用將所述寡糖與所述GAA蛋白接合的其他方法。在一些實施例中，所述寡糖-蛋白質接合物是藉由使包含第一反應性基團的寡糖與具有第

二反應性基團的GAA蛋白反應來製備的。在一些實施例中，所述寡糖-蛋白質接合物是藉由使包含胺基氧基的寡糖與具有至少一個羰基的GAA反應來製備的。

【0292】 在一些實施例中，可以使所述寡糖與所述GAA蛋白的胺基酸（如半胱胺酸或離胺酸）接合。

【0293】 在一些實施例中，可以使所述寡糖與所述GAA上的聚糖接合。在一些實施例中，可以使所述寡糖與聚糖上的唾液酸殘基接合。在其他實施例中，可以使所述寡糖與聚糖上的甘露糖、岩藻糖、半乳糖和/或唾液酸殘基接合。對於經由半乳糖接合，可以首先用唾液酸酶處理糖蛋白以去除唾液酸殘基，然後用半乳糖氧化酶處理，之後與所述寡糖反應。

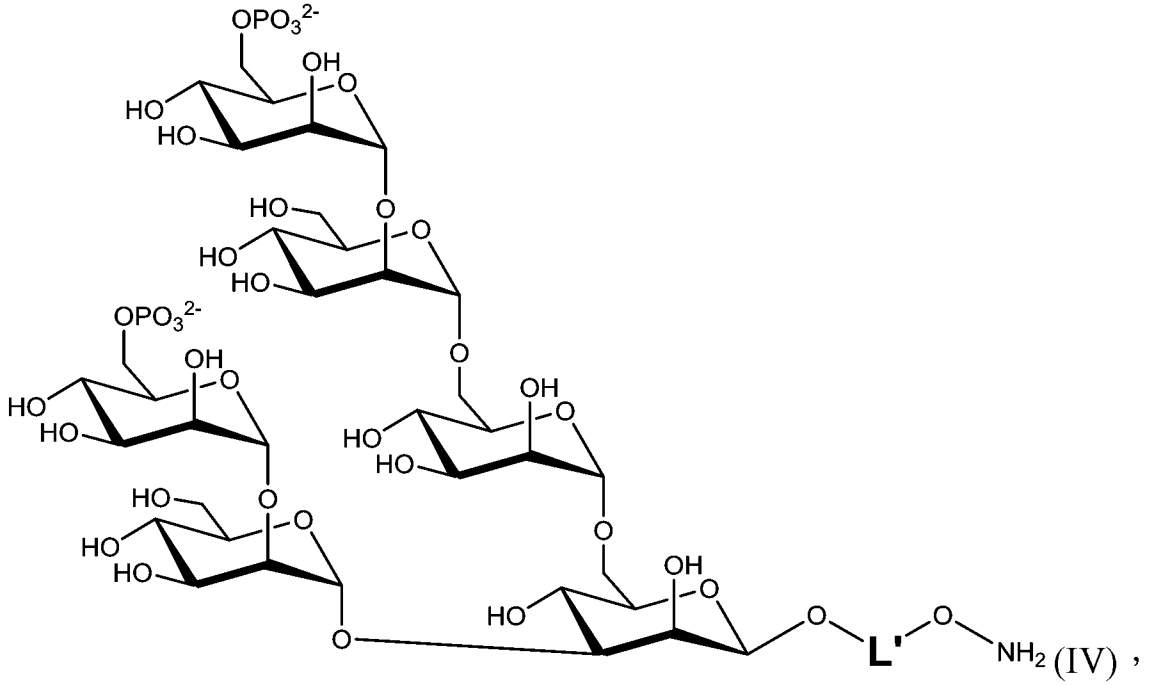
【0294】 例如，所述寡糖-蛋白質接合物可以藉由可能存在於（包括例如，胺、硫醇、羧酸、羥基）和/或引入蛋白質中的任何官能團與寡糖上合適的第二官能團的反應來製備。用於引入官能團的方法是本領域中熟知的。例如，具有至少一個羰基的糖蛋白可以藉由用例如高碘酸鹽（例如，高碘酸鈉）或用半乳糖氧化酶氧化該糖蛋白來獲得。在另一個例子中，羰基基團可以藉由使用具有擴展的遺傳密碼的表現系統來引入，如例如Wang 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100:56-61 (2003)中所述。還參見例如，美國專利申請公開號2006/0228348，其描述了將反應性基團引入至糖蛋白中。

【0295】 在某些實施例中，所述方法還包括將還原劑添加至所述寡糖-蛋白質接合物。所述還原劑可以是熟習此項技術者已知的任何還原劑，如例如氰基硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鈉（STAB）。

【0296】 在某些實施例中，在接合期間形成的蛋白質聚集物可以使用各種色譜法來去除。在一個實施例中，可以採用疏水相互作用色譜法（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。在其他實施例中，聚集物可以藉由金屬螯合色譜法（如銅、鎳、鈷或汞）來去除。在一個實施例中，可以以結合與洗脫模式或以流通模式使用銅柱。

【0297】 在一些實施例中，包含第一反應性基團的寡糖是包含胺基氧基的

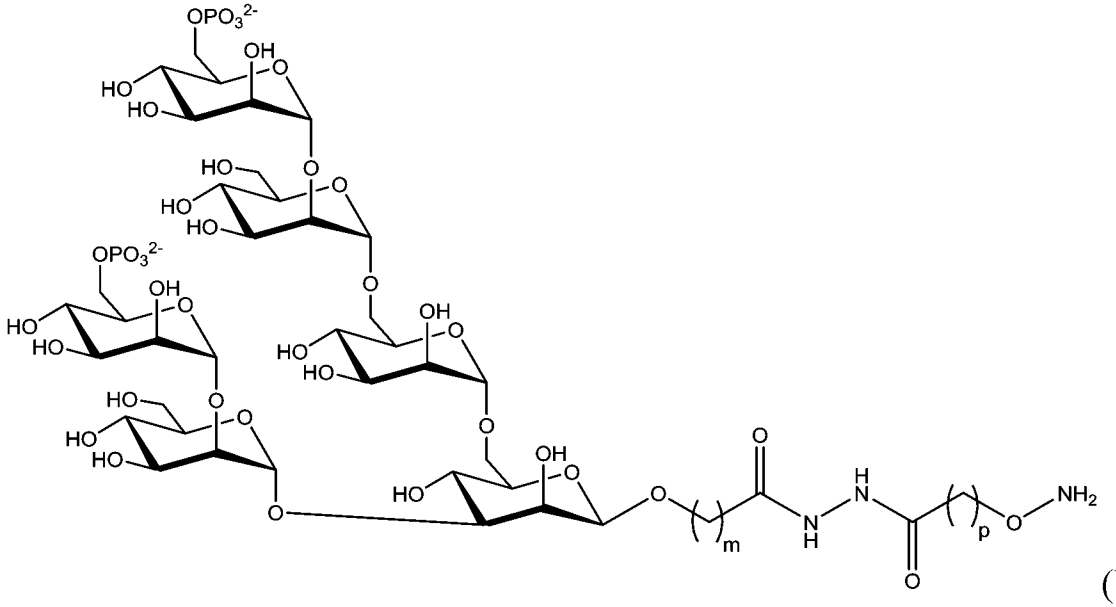
寡糖並且具有式 (IV) 的結構：



(IV)，

其中L'是化學連接子。

【0298】 在一些實施例中，式 (III) 的寡糖是式 (V) 的寡糖：



(V)，

其中m和p獨立地選自範圍為1至10的整數。在一些實施例中，m是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。在一些實施例中，p是1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。在一些實施例中，p是至少1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。在一些實施例中，m和p獨立地選自從以下範圍選擇的整數：1-4、4-8、8-10、2-4、2-6、2-8、2-10、1-3、3-6、6-9和4-10。在一些實施例中，m和p獨立地選自範圍為1至5的整數。

在一些實施例中，m是1、2、3、4或5，並且p是1、2、3、4或5。在一些實施例中，m是1、2或3，並且p是1、2或3。在一些實施例中，m是5，並且p是1。在一些實施例中，m是4並且p是1。在一些實施例中，m是3並且p是1。在一些實施例中，m是2並且p是1。在一些實施例中，m是1並且p是1。在一些實施例中，m不超過5，並且p不超過3。在一些實施例中，m不超過4，並且p不超過2。在一些實施例中，m不超過3，並且p不超過1。在一些實施例中，m是至少1，並且p是至少1。在一些實施例中，m是至少2，並且p是至少1。在一些實施例中，m是至少3，並且p是至少1。

【0299】還提供配製物和醫藥組合物，其包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）。在一些實施例中，所述配製物是凍乾配製物。在一些實施例中，所述配製物是可凍乾配製物。在一些實施例中，所述醫藥組合物是從所述凍乾配製物重構的。還提供本文所述配製物和醫藥組合物用於治療LOPD的方法和用途。

【0300】在一些實施例中，所述配製物包含：(a) 本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）；以及 (b) 甘露醇。在一些實施例中，所述配製物還包含緩衝劑，如組胺酸。在一些實施例中，所述配製物還包含一種或多種穩定劑，如甘胺酸或精胺酸。在一些實施例中，所述配製物還包含表面活性劑，如聚山梨醇酯，例如，聚山梨醇酯80。在一些實施例中，所述配製物是凍乾配製物。在一些實施例中，所述配製物是可凍乾配製物。在一些實施例中，所述醫藥組合物是從凍乾配製物重構的。

【0301】在一些實施例中，所述醫藥組合物包含：(a) 本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）；(b) 甘露醇；(c) 精胺酸；以及 (d) 緩衝劑，如組胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物還包含表面活性劑，如聚山梨醇酯，例如聚山梨醇酯80。在一些實施例中，所述醫藥組合物是從凍乾配製物重構的。

【0302】在一些實施例中，所述醫藥組合物包含：(a) 本文所述的任一種寡

糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）；(b) 甘露醇；(c) 甘胺酸；以及 (d) 組胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含：(a) 本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）；(b) 甘露醇；(c) 甘胺酸；(d) 組胺酸；以及 (e) 聚山梨醇酯（例如，聚山梨醇酯80）。在一些實施例中，所述醫藥組合物是從凍乾配製物重構的。

【0303】 除非另有指示，否則本文所述的百分比濃度是重量百分比。在提及寡糖-GAA接合物或各種賦形劑在凍乾配製物中的濃度時，所述濃度是在凍乾之前（即，在可凍乾配製物中）或在重構所述凍乾配製物之後在組合物中確定。凍乾配製物的pH也是指在凍乾之前（即，在可凍乾配製物中）或在重構凍乾配製物之後組合物的pH。

【0304】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1%至約5%的甘露醇，包括例如約以下值中的任一個的甘露醇：1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%或5%，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約以下值中的任一個的甘露醇：1%-2%、2%-3%、3%-4%、4%-5%、1%-3%、2%-4%、1%-4%或1%-5%。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1%-4%，如約2%甘露醇。

【0305】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.25%至約4%的胺基酸（例如，甘胺酸），包括例如約以下值中的任一個的胺基酸：0.25%、0.5%、1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%或4%，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約以下值中的任一個的胺基酸：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%。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.25%-2%甘胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約2%甘胺酸。

【0306】 在一些實施例中，所述醫藥組合物以約以下值中的任一個的重量比包含甘露醇和胺基酸（例如，甘胺酸）：16 : 1、8 : 1、4 : 1、2 : 1、1 : 1、1 : 2、1 : 3、1 : 4或1 : 5，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述醫

藥組合物以約1 : 1的重量比包含甘露醇和甘胺酸。

【0307】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約5 mM至約50 mM緩衝劑（例如，組胺酸），包括例如約以下值中的任一個：5 mM、10 mM、15 mM、20 mM、25 mM、30 mM、35 mM、40 mM、45 mM或50 mM，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約以下值中的任一個的所述緩衝劑：5-10 mM、10-20 mM、20-30 mM、30-40 mM、40-50 mM、5-20 mM、10-40 mM、10-50 mM、5-25 mM或25-50 mM。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約10-50 mM組胺酸。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約10 mM組胺酸。

【0308】 在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為約5.5至約6.5，包括例如約以下值中的任一個：5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4或6.5，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為約以下值中的任一個：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。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為約6.2。

【0309】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.005%-0.05%，包括例如約以下值中的任一個的表面活性劑（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%，包括這些值之間的任何值或範圍。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約以下值中的任一個的表面活性劑（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%。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約0.01%聚山梨醇酯80。

【0310】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約1-10 mg/mL的寡糖-GAA接合物，包括例如約以下值中的任一個的所述寡糖-GAA接合物：1、2、3、4、5、6、7、8、9或10 mg/mL。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約以下值中的任一個的所述寡糖-GAA接合物：1-5、2-8、3-7、4-6、1-2.5、2.5-5、5-7.5、7.5-10或5-10 mg/mL。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約5-10 mg/mL的所

述寡糖-GAA接合物。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約5 mg/mL的所述寡糖-GAA接合物。

【0311】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含：(a) 本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）；(b) 約1%-4%甘露醇；(c) 約0.25%-2%甘胺酸；(d) 約10-50 mM組胺酸；以及 (e) 約0.005%-0.05%聚山梨醇酯（例如，聚山梨醇酯80）。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約5 mg/mL至約10 mg/mL的所述寡糖-GAA接合物。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為約5.5至約6.5。

【0312】 在一些實施例中，所述醫藥組合物包含：(a) 本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）；(b) 約2%甘露醇；(c) 約2%甘胺酸；(d) 約10 mM組胺酸；以及 (e) 約0.01%聚山梨醇酯80。在一些實施例中，所述醫藥組合物包含約5 mg/mL的所述寡糖-GAA接合物。在一些實施例中，所述醫藥組合物的pH為約6.2。

【0313】 術語“緩衝液”涵蓋在凍乾前將溶液pH維持在可接受範圍內的那些藥劑，並且可以包括琥珀酸鹽（琥珀酸鈉或琥珀酸鉀）、組胺酸、磷酸鹽（磷酸鈉或磷酸鉀）、Tris（三(羥甲基)胺基甲烷）、二乙醇胺、檸檬酸鹽（檸檬酸鈉）等。將pH控制在該範圍內的緩衝液的例子包括琥珀酸鹽(如琥珀酸鈉）、葡糖酸鹽、組胺酸、檸檬酸鹽和其他有機酸緩衝液。

【0314】 術語“冷凍保護劑”通常包括如下藥劑：其可能藉由優先從蛋白質表面被排除來向蛋白質提供抵抗冷凍誘導的應力的穩定性。它們還可以在初級和次級乾燥期間以及在長期產物儲存期間提供保護。例子是聚合物，如葡聚糖和聚乙二醇；糖，如甘露醇；表面活性劑，如聚山梨醇酯；以及胺基酸，如甘胺酸、精胺酸和絲胺酸。

【0315】 本文所述配製物還可以包含一種或多種醫藥上可接受的賦形劑，如膨脹劑、張力調節劑、抗氧化劑和防腐劑。本文所述冷凍保護劑（如甘露醇和甘胺酸）可以起多種作用，包括作為膨脹劑和/或張力調節劑。術語“膨脹劑”

包含提供冷凍乾燥的產物的結構的藥劑。除了提供醫藥上精緻的餅狀物以外，膨脹劑還可以賦予關於修改塌陷溫度、提供冷凍-解凍保護和增強長期儲存中的蛋白質穩定性的有用性質。術語“張力調節劑”包括用作張力調節劑以控制滲透壓的鹽（NaCl、KCl、$MgCl_2$、CaC_{12}等）。

【0316】在一些實施例中，本文所述配製物包含抗氧化劑，如甲硫胺酸。在一些實施例中，本文所述配製物不含抗氧化劑。在一些實施例中，所述配製物包含約1-20 mM的抗氧化劑（例如，甲硫胺酸），包括例如約以下值中的任一個的所述抗氧化劑：1、2、5、10、15或20 mM，包括這些值之間的任何值或範圍。

【0317】本文所述配製物是穩定的。“穩定的”配製物是如下配製物：其中的蛋白質在儲存時基本上保持其物理穩定性和/或化學穩定性和/或生物學穩定性。用於測量蛋白質穩定性的各種分析技術在本領域中是可用的，並且綜述於以下中：Peptide and Protein Drug Delivery, 247-301, Vincent Lee編, Marcel Dekker, Inc., 紐約市，紐約州, Pubs.(1991)和Jones, A. Adv.Drug Delivery Rev. 10:29-90 (1993)。可以在選定的溫度下在選定的時間段內測量穩定性。

III. 套組和製品

【0318】本申請還提供用於本文所述治療方法的任何實施例中的套組和製品。所述套組和製品可以包含本文所述的任一種配製物和醫藥組合物。例如，提供包含艾瓦葡糖苷酶α的凍乾配製物的套組。

【0319】在一些實施例中，提供用於治療LOPD的套組，所述套組包含配製物，所述配製物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）。在一些實施例中，所述套組包含配製物，所述配製物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）、組胺酸、甘胺酸、甘露醇和聚山梨醇酯80。在一些實施例中，所述配製物包含約10-50 mM（例如，約10 mM）組胺酸、約0.25%-2%（例如，約2%）甘胺酸、約1%-4%（例如，約2%）甘露醇和約0.005%-0.05%（例如，約0.01%）聚山梨醇酯80。在

一些實施例中，所述配製物是凍乾配製物、可凍乾配製物或重構的液體配製物。在一些實施例中，所述配製物的pH為約5.5至約6.5（例如，約6.2）。在一些實施例中，所述配製物包含約5 mg/mL至約10 mg/mL的所述寡糖-GAA接合物。在一些實施例中，所述配製物包含艾瓦葡糖苷酶α。

【0320】 在一個實施例中，提供用於治療LOPD的製品，所述製品包含含有配製物的容器，所述配製物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）。在一些實施例中，所述製品包含含有配製物的容器，所述配製物包含本文所述的任一種寡糖-GAA接合物（例如，式I-式III，或艾瓦葡糖苷酶α）、約10-50 mM（例如，約10 mM）組胺酸、約0.25%-2%（例如，約2%）甘胺酸、約1%-4%（例如，約2%）甘露醇和約0.005%-0.05%（例如，約0.01%）聚山梨醇酯80。在一些實施例中，所述配製物是凍乾配製物、可凍乾配製物或重構的液體配製物。在一些實施例中，所述配製物的pH為約5.5至約6.5（例如，約6.2）。在一些實施例中，所述配製物包含約5 mg/mL至約10 mg/mL的所述寡糖-GAA接合物。在一些實施例中，所述配製物包含艾瓦葡糖苷酶α。在一些實施例中，所述容器是小瓶。在一些實施例中，所述容器是20 cc小瓶。

【0321】 本申請的套組和製品在合適的包裝中。合適的包裝包括但不限於小瓶、瓶子、廣口瓶、軟包裝（例如，麥拉（Mylar）袋或塑膠袋）等。套組可以任選地提供另外的組分，諸如緩衝液和解釋資訊。因此，本申請還提供了製品，其包括小瓶（諸如密封小瓶）、瓶子、廣口瓶、軟包裝等。

【0322】 套組還包含使用所述寡糖-GAA接合物治療LOPD的說明書。在一些實施例中，所述套組還包含指導手冊，如描述本文所述治療方法的任何實施例的方案的手冊。所述說明書可以包括關於以下的資訊：寡糖-GAA接合物（例如，艾瓦葡糖苷酶α）的劑量、投予時間表和投予途徑。在一些實施例中，所述套組還包含針對治療方法選擇個體的說明書。在一些實施例中，所述套組還包含在接受治療後監測個體的說明書。

【0323】 所述容器可以是單位劑量、散裝包裝（例如，多劑量包裝）或亞

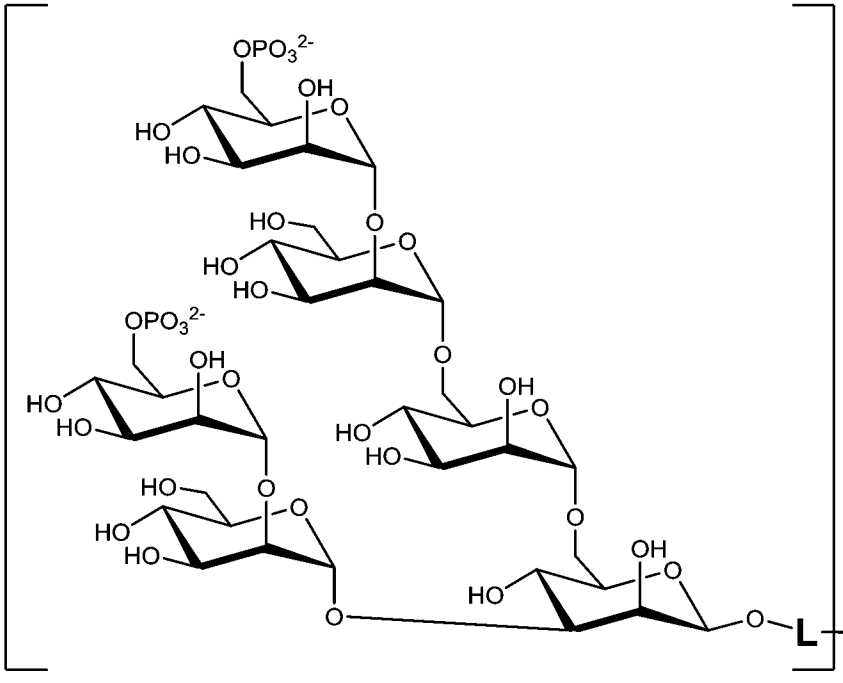
單位劑量。例如，可以提供如下套組：其含有足夠的如本文所揭示的寡糖-GAA接合物（例如，艾瓦葡糖苷酶α），以在諸如以下的延長時間段內提供對個體的有效治療：3周、6周、9周、3個月、4個月、5個月、6個月、8個月、9個月、1年或更長時間中的任一時間。

【0324】 本說明書中揭示的所有特徵可以以任何組合進行組合。本說明書中揭示的每個特徵可以由用於相同、等同或類似目的的替代特徵代替。因此，除非另有明確說明，否則所揭示的每個特徵僅是通用系列的等同或類似特徵的例子。

IV.示例性實施例

【0325】 本發明提供以下實施例：

【0326】 實施例I-1.一種用於治療人個體中的晚發型龐貝病（LOPD）的方法，所述方法包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含寡糖-蛋白質接合物和醫藥上可接受的載劑，其中所述寡糖-蛋白質接合物具有式I的結構：



(I)，

其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，L是連接所述寡糖與所述GAA的化學連接子，並且n是1至10，並且

其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予。

【0327】 實施例I-2.根據實施例I-1所述的方法，其中所述個體是至少約45

歲。

【0328】 實施例I-3.根據實施例I-1所述的方法，其中所述個體在約18歲與約45歲之間。

【0329】 實施例I-4.根據實施例I-1所述的方法，其中所述個體不超過約18歲。

【0330】 實施例I-5.根據實施例I-1至I-4中任一項所述的方法，其中所述個體在至少約18歲的年齡被診斷患有龐貝病。

【0331】 實施例I-6.根據實施例I-1至I-5中任一項所述的方法，其中所述個體在至少約18歲的年齡顯示龐貝病的第一症狀。

【0332】 實施例I-7.根據實施例I-1至I-6中任一項所述的方法，其中所述個體先前未接受過用重組GAA的治療。

【0333】 實施例I-8.根據實施例I-1至I-6中任一項所述的方法，其中所述個體先前已接受過用重組GAA的治療。

【0334】 實施例I-9.根據實施例I-7或I-8所述的方法，其中所述重組GAA是阿葡糖苷酶α。

【0335】 實施例I-10.根據實施例I-1至I-9中任一項所述的方法，其中在所述治療之前，所述個體具有在約30%與約85%之間的直立姿勢時用力肺活量占預計值百分比（FVC%）。

【0336】 實施例I-11.根據實施例I-1至I-10中任一項所述的方法，其中在所述治療之前，所述個體能夠在不停止和沒有行走輔助裝置的情況下行走至少約40米。

【0337】 實施例I-12.根據實施例I-1至I-11中任一項所述的方法，其中所述個體未患有龐貝特異性心臟肥大。

【0338】 實施例I-13.根據實施例I-1至I-12中任一項所述的方法，其中所述個體患有來自任何組織來源的已證實GAA酶缺乏症和/或具有至少2個已證實GAA基因變異體。

【0339】 實施例I-14.根據實施例I-1至I-13中任一項所述的方法，其中向所述個體投予所述醫藥組合物，持續至少約49周。

【0340】 實施例I-15.根據實施例I-14所述的方法，其中所述個體在接受所述治療（例如，持續約49周）後具有至少約1.13%的直立姿勢時FVC%增加。

【0341】 實施例I-16.根據實施例I-14或I-15所述的方法，其中所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療（例如，持續約49周）後的情況相比高至少約2.43%的直立姿勢時FVC%增加。

【0342】 實施例I-17.根據實施例I-14至I-16中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療（例如，持續約49周）後具有至少約12.47米的6分鐘步行測試（6MWT）距離增加。

【0343】 實施例I-18.根據實施例I-14至I-17中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療（例如，持續約49周）後的情況相比長至少約30.01米的6MWT距離增加。

【0344】 實施例I-19.根據實施例I-14至I-18中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療（例如，持續約49周）後具有至少約1.95%的6MWT占預計值百分比（6MWT%）增加。

【0345】 實施例I-20.根據實施例I-14至I-19中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療（例如，持續約49周）後的情況相比長至少約4.71%的6MWT%增加。

【0346】 實施例I-21.根據實施例I-14至I-20中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療（例如，持續約49周）後具有至少約8.70%的直立姿勢時最大吸氣壓力占預計值百分比（MIP%）增加。

【0347】 實施例I-22.根據實施例I-14至I-20中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療（例如，持續約49周）後的情況相比高至少約4.40%的直立姿勢時MIP%增加。

【0348】 實施例I-23.根據實施例I-14至I-22中任一項所述的方法，其中所述

個體在接受所述治療（例如，持續約49周）後具有至少約10.89%的直立姿勢時最大呼氣壓力百分比（MEP%）增加。

【0349】 實施例I-24.根據實施例I-14至I-23中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療（例如，持續約49周）後的情況相比高至少約2.51%的直立姿勢時MEP%增加。

【0350】 實施例I-25.根據實施例I-14至I-24中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療（例如，持續約49周）後具有至少約169.11牛頓的下肢掌上型測力法（HHD）得分增加。

【0351】 實施例I-26.根據實施例I-14至I-25中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療（例如，持續約49周）後的情況相比高至少約106.97牛頓的下肢HHD得分增加。

【0352】 實施例I-27.根據實施例I-14至I-26中任一項所述的方法，其中所述個體在用阿葡糖苷酶α治療（例如，持續約49周）後具有至少約97.84牛頓的上肢HHD得分增加。

【0353】 實施例I-28.根據實施例I-14至I-27中任一項所述的方法，其中所述個體具有與用阿葡糖苷酶α治療(例如，持續約49周)後的情況相比高至少約63.87牛頓的上肢HHD得分增加。

【0354】 實施例I-29.根據實施例I-14至I-28中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療（例如，持續約49周）後具有至少約2.72的快速運動功能測試（QMFT）總得分增加。

【0355】 實施例I-30.根據實施例I-14至I-29中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療（例如，持續約49周）後的情況相比高至少約2.08的QMFT總得分增加。

【0356】 實施例I-31.根據實施例I-14至I-30中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療（例如，持續約49周）後具有至少約0.40的健康相關生活品質健康調查12條簡表（SF-12）軀體健康得分（PCS）增加。

【0357】 實施例I-32.根據實施例I-14至I-31中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療（例如，持續約49周）後的情況相比高至少約0.77的SF-12 PCS增加。

【0358】 實施例I-33.根據實施例I-14至I-32中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療（例如，持續約49周）後具有至少約0.47的SF-12精神健康得分（MCS）增加。

【0359】 實施例I-34.根據實施例I-14至I-33中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療（例如，持續約49周）後的情況相比高至少約2.12的SF-12 MCS增加。

【0360】 實施例I-35.根據實施例I-14至I-34中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療（例如，持續約49周）後具有至少約53.90%的尿HEX4水準降低。

【0361】 實施例I-36.根據實施例I-14至I-35中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療（例如，持續約49周）後的情況相比低至少約43.14%的尿HEX4水準降低。

【0362】 實施例I-37.根據實施例I-14至I-36中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療（例如，持續約49周）後具有至少約38.02%的肌酸激酶水準降低。

【0363】 實施例I-38.根據實施例I-14至I-37中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療（例如，持續約49周）後的情況相比低至少約23.89%的肌酸激酶水準降低。

【0364】 實施例I-39.根據實施例I-14至I-38中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療（例如，持續約49周）後的情況相比低至少約33.9%的丙胺酸轉胺酶（ALT）水準降低。

【0365】 實施例I-40.根據實施例I-14至I-39中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療（例如，持續約49周）後具有至少約43.32%的ALT水準降

低。

【0366】 實施例I-41.根據實施例I-14至I-40中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療（例如，持續約49周）後的情況相比低至少約32.28%的天門冬胺酸轉胺酶（AST）水準降低。

【0367】 實施例I-42.根據實施例I-14至I-41中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療（例如，持續約49周）後具有至少約46.12%的AST水準降低。

【0368】 實施例I-43.根據實施例I-1至I-42中任一項所述的方法，其中根據骨骼肌磁共振成像（MRI），所述個體在所述治療過程中具有穩定的Mercuri得分、3點Dixon脂肪分數和/或進行或不進行B1校正的T2水。

【0369】 實施例I-44.根據實施例I-1至I-43中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比更低的輸注相關反應（IAR）風險。

【0370】 實施例I-45.根據實施例I-1至I-44中任一項所述的方法，其中所述個體具有隨時間漸減的針對所述寡糖-蛋白接合物的抗藥物抗體（ADA）水準。

【0371】 實施例I-46.根據實施例I-1至I-45中任一項所述的方法，其中將所述醫藥組合物每兩周一次投予至所述個體。

【0372】 實施例I-47.根據實施例I-1至I-46中任一項的方法，其中所述醫藥組合物是靜脈內投予的。

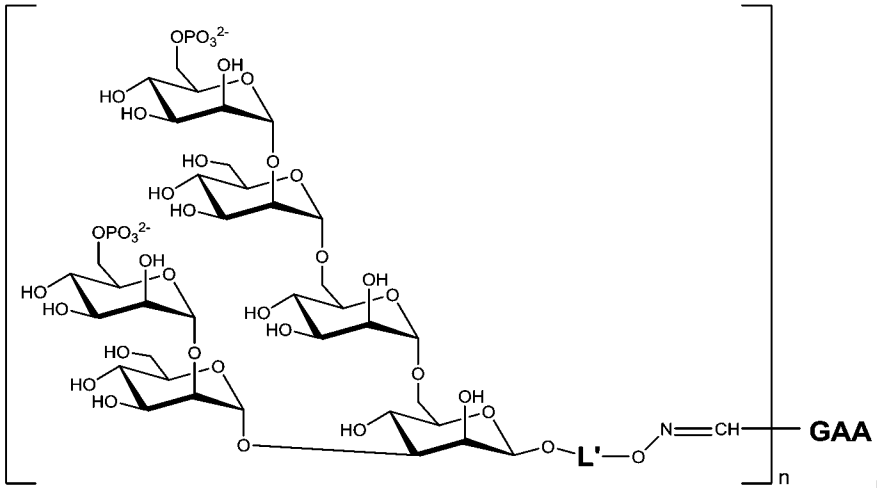
【0373】 實施例I-48.根據實施例I-1至I-47中任一項所述的方法，其中所述醫藥組合物是從包含所述寡糖-蛋白質接合物的凍乾配製物重構的。

【0374】 實施例I-49.根據實施例I-48所述的方法，其中所述醫藥上可接受的載劑包含約10-50 mM組胺酸、約0.25%-2%甘胺酸、約1%-4%甘露醇和約0.005%-0.05%聚山梨醇酯80。

【0375】 實施例I-50.根據實施例I-49所述的方法，其中所述醫藥上可接受的載劑包含約10 mM組胺酸、約2%甘胺酸、約2%甘露醇和約0.01%聚山梨醇酯

80。

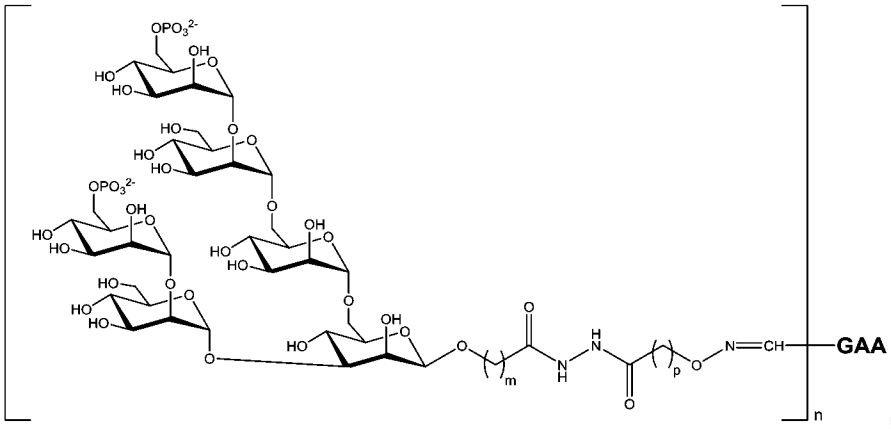
【0376】 實施例I-51.根據實施例I-1至I-50中任一項所述的方法，其中所述寡糖-蛋白質接合物具有式II的結構：



(II)，

其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，L'是化學連接子，並且n是1至10。

【0377】 實施例I-52.根據實施例I-51所述的方法，其中所述寡糖-蛋白質接合物具有式III的結構：



(III)，

其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，n是1至10，並且其中m和p獨立地選自範圍為1至10的整數。

【0378】 實施例I-53.根據實施例I-52所述的方法，其中m是3並且p是1。

【0379】 實施例I-54.根據實施例I-52或I-53所述的方法，其中n是5-7。

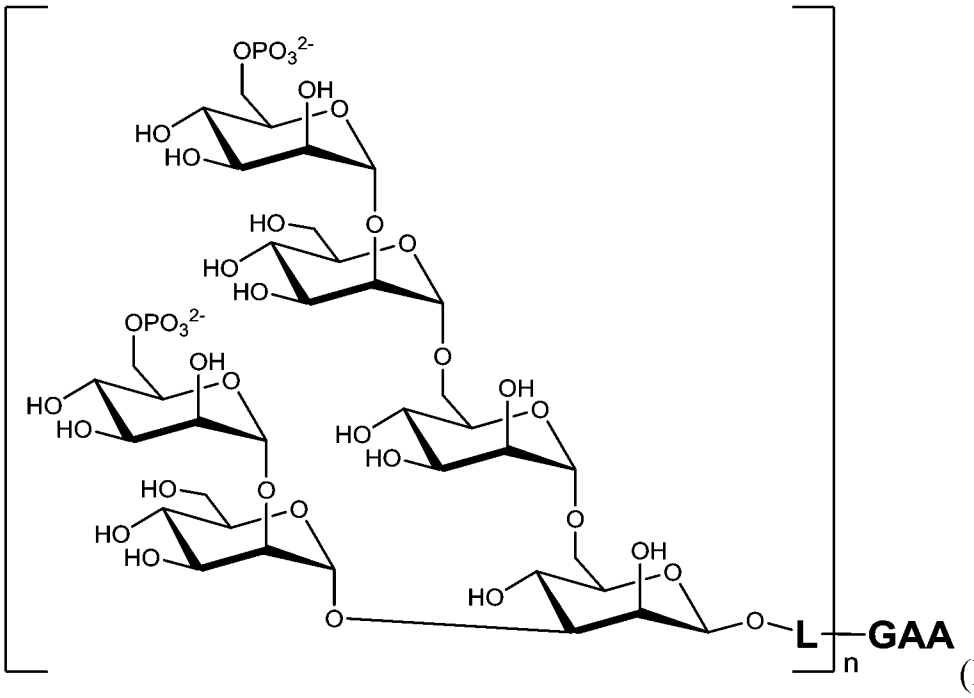
【0380】 實施例I-55.根據實施例1-54中任一項所述的方法，其中所述GAA是在中國倉鼠卵巢（CHO）細胞中產生的人GAA。

【0381】 實施例I-56.根據實施例I-55所述的方法，其中所述人GAA具有醣化形式α。

【0382】 實施例I-57.根據實施例I-56所述的方法，其中所述寡糖-蛋白質接合物是艾瓦葡糖苷酶α。

【0383】 本申請還提供了以下示例性實施例：

【0384】 實施例II-1.一種用於治療有需要的人個體中的晚發型龐貝病（LOPD）的方法，所述方法包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含寡糖-蛋白質接合物和醫藥上可接受的載劑，其中所述寡糖-蛋白質接合物具有式I的結構：



(I)，

其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，L是連接所述寡糖與所述GAA的化學連接子，並且n是1至10，

其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，

其中所述個體具有以下特徵中的一種或多種：

(a) 所述個體在所述治療開始時是約3歲至約18歲；

(b) 所述個體在接受所述治療之前具有約30%至約50%的用力肺活量（FVC）占預計值百分比；以及

(c) 所述個體在接受所述治療之前能夠在不停止或不使用輔助裝置的情況

下行走約40米至約50米。

【0385】 實施例II-2.根據實施例II-1所述的方法，其中所述個體在所述治療開始時是約3歲至約18歲。

【0386】 實施例II-3.根據實施例II-1或II-2所述的方法，其中所述個體在接受所述治療之前具有約30%至約50%的用力肺活量（FVC）占預計值百分比。

【0387】 實施例II-4.根據前述實施例II中任一項所述的方法，所述個體在接受所述治療之前能夠在不停止或不使用輔助裝置的情況下行走約40米至約50米。

【0388】 實施例II-5.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致以下中的一種或多種：

(a) 至少約1.1%、至少約2.3%或至少約4.6%的直立姿勢時FVC%平均增加；

(b) 至少約12.5 m、至少約23 m或至少約50 m的6分鐘步行測試（6MWT）距離平均增加；

(c) 至少約2%、至少約3.5%或至少約8%的6MWT占預計值百分比（6MWT%）平均增加；

(d) 至少約4.5%、至少約8.7%或至少約12.5%的直立姿勢時最大吸氣壓力占預計值百分比（MIP%）平均增加；

(e) 至少約5.2%、至少約10.9%、至少約14.3%或至少約16.5%的直立姿勢時最大呼氣壓力百分比（MEP%）平均增加；

(f) 至少約170牛頓（N）、至少約250 N或至少約350 N的下肢掌上型測力法（HHD）得分平均增加；

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

(h) 至少約2.7、至少約3.3或至少約5.2的快速運動功能測試（QMFT）總得分平均增加；

(i) 至少約-0.9、至少約-0.35或至少約0.40的步態、登樓梯、高爾動作和椅子測試（GSGC）得分平均變化；

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

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

(l) 至少約0.4%、至少約3.7%或至少約4.3%的健康相關生活品質健康調查12條簡表（SF-12）軀體健康得分（PCS）平均增加；

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

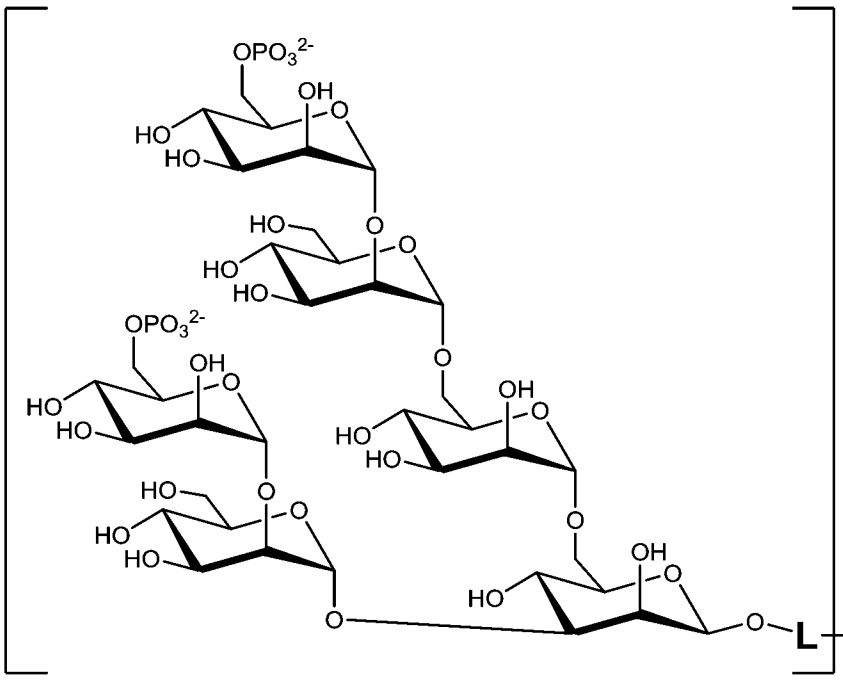
(n) 至少約30%、至少約43%或至少約78%的尿HEX4水準平均降低；

(o) 至少約13%、至少約39%或至少約63%的肌酸激酶水準平均降低；

(p) 至少約19%、至少約38%或至少約68%的丙胺酸轉胺酶（ALT）水準平均降低；以及

(q) 至少約26%、至少約33%或至少約66%的天門冬胺酸轉胺酶（AST）水準平均降低。

【0389】實施例II-6.一種用於治療有需要的人個體中的晚發型龐貝病（LOPD）的方法，所述方法包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含寡糖-蛋白質接合物和醫藥上可接受的載劑，其中所述寡糖-蛋白質接合物具有式I的結構：



(I)，

其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，L是連接所述寡糖與所述GAA的化學連接子，

並且n是1至10，

其中將所述醫藥組合物以約20 mg/kg的劑量投予，並且

其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致以下中的一種或多種：

(a) 至少約1.1%、至少約2.3%或至少約4.6%的直立姿勢時FVC%平均增加；

(b) 至少約12.5 m、至少約23 m或至少約50 m的6分鐘步行測試（6MWT）距離平均增加；

(c) 至少約2%、至少約3.5%或至少約8%的6MWT占預計值百分比（6MWT%）平均增加；

(d) 至少約4.5%、至少約8.7%或至少約12.5%的直立姿勢時最大吸氣壓力占預計值百分比（MIP%）平均增加；

(e) 至少約5.2%、至少約10.9%、至少約14.3%或至少約16.5%的直立姿勢時最大呼氣壓力百分比（MEP%）平均增加；

(f) 至少約170牛頓（N）、至少約250 N或至少約350 N的下肢掌上型測力法（HHD）得分平均增加；

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

(h) 至少約2.7、至少約3.3或至少約5.2的快速運動功能測試（QMFT）總得分平均增加；

(i) 至少約-0.9、至少約-0.35或至少約0.40的步態、登樓梯、高爾動作和椅子測試（GSGC）得分平均變化；

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

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

(l) 至少約0.4%、至少約3.7%或至少約4.3%的健康相關生活品質健康調查12條簡表（SF-12）軀體健康得分（PCS）平均增加；

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

(n) 至少約30%、至少約43%或至少約78%的尿HEX4水準平均降低；

(o) 至少約13%、至少約39%或至少約63%的肌酸激酶水準平均降低；

(p) 至少約19%、至少約38%或至少約68%的丙胺酸轉胺酶（ALT）水準平均降低；以及

(q) 至少約26%、至少約33%或至少約66%的天門冬胺酸轉胺酶（AST）水準平均降低。

【0390】 實施例II-7.根據實施例II-6所述的方法，其中所述個體是至少約45歲。

【0391】 實施例II-8.根據實施例II-6所述的方法，其中所述個體在約18歲與約45歲之間。

【0392】 實施例II-9.根據實施例II-6所述的方法，其中所述個體不超過約18歲。

【0393】 實施例II-10.根據實施例II-6至II-8中任一項所述的方法，其中所述個體在至少約18歲的年齡被診斷患有龐貝病。

【0394】 實施例II-11.根據實施例II-6至II-8和II-10中任一項所述的方法，其中所述個體在至少約18歲的年齡顯示龐貝病的第一症狀。

【0395】 實施例II-12.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致以下中的一種或多種：

(a) 在約1.1%至約4.7%的95%信賴區間內約2.89%的直立姿勢時FVC%平均增加；

(b) 在約12.4米至約52米的95%信賴區間內約32.2米的6分鐘步行測試（6MWT）距離平均增加；

(c) 在約1.9%至約8.1%的95%信賴區間內約5.0%的6MWT占預計值百分比（6MWT%）平均增加；

(d) 在約4.5%至約12.9%的95%信賴區間內約8.7%的直立姿勢時最大吸氣壓力占預計值百分比（MIP%）平均增加；

(e) 在約5.2%至約16.5%的95%信賴區間內至少約10.9%的直立姿勢時最大呼氣壓力百分比（MEP%）平均增加；

(f) 在約169牛頓（N）至約352 N的95%信賴區間內約260 N的下肢掌上型測力法（HHD）得分平均增加；

(g) 在約97.8 N至約249 N的95%信賴區間內約174 N的上肢HHD得分平均增加；

(h) 在約2.7至約5.2的95%信賴區間內約4.0的快速運動功能測試（QMFT）總得分平均增加；

(i) 在約-0.94至約0.43的95%信賴區間內約-0.25的步態、登樓梯、高爾動作和椅子測試（GSGC）得分平均變化；

(j) 在約2.2至約5.8的95%信賴區間內約4.0的GMFM-88維度D得分平均增加；

(k) 在約0.72至約4.5的95%信賴區間內約2.6的GMFM-88維度E得分平均增加；

(l) 在約0.40至約4.4的95%信賴區間內2.4的健康相關生活品質健康調查12條簡表（SF-12）軀體健康得分（PCS）平均增加；

(m) 在約0.45至約5.3的95%信賴區間內2.9的SF-12精神健康得分（MCS）平均增加；

(n) 約10.8%的尿HEX4水準平均降低，其標準差為約24.0%；

(o) 約38.0%的肌酸激酶水準平均降低，其標準差為約24.9%；

(p) 約43.3%的丙胺酸轉胺酶（ALT）水準平均降低，其標準差為約24.7%；以及

(q) 約46.1%的天門冬胺酸轉胺酶（AST）水準平均降低，其標準差約20.2%。

【0396】 實施例II-13.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約1.1%、至少約2.3%或至少約4.6%的直立姿勢時FVC%平均增加。

【0397】 實施例II-14.根據實施例II-13所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約1.1%至約4.7%的95%信賴區間內約2.89%的直立姿勢時FVC%平均增加。

【0398】 實施例II-15.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約12.5 m、至少約23 m或至少約50 m的6分鐘步行測試（6MWT）距離平均增加。

【0399】 實施例II-16.根據實施例II-15所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約12.4米至約52米的95%信賴區間內約32.2米的6分鐘步行測試（6MWT）距離平均增加。

【0400】 實施例II-17.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約2%、至少約3.5%或至少約8%的6MWT占預計值百分比（6MWT%）平均增加。

【0401】 實施例II-18.根據實施例II-15所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約1.9%至約8.1%的95%信賴區間內約5.0%的6MWT占預計值百分比（6MWT%）平均增加。

【0402】 實施例II-19.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約4.5%、至少約8.7%或至少約12.5%的直立姿勢時最大吸氣壓力占預計值百分比（MIP%）平均增加。

【0403】 實施例II-20.根據實施例II-19所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約4.5%至約12.9%的95%信賴區間內約8.7%的直立姿勢時最大吸氣壓力占預計值百分比（MIP%）平均增加。

【0404】 實施例II-21.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約5.2%、至少約10.9%、至少約14.3%或至少約16.5%的直立姿勢時最大呼氣壓力百分比（MEP%）平均增加。

【0405】 實施例II-22.根據實施例II-21所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約5.2%至約16.5%的95%信賴區間內至少約

10.9%的直立姿勢時最大呼氣壓力百分比（MEP%）平均增加。

【0406】 實施例II-23.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約170牛頓（N）、至少約250 N或至少約350 N的下肢掌上型測力法（HHD）得分平均增加。

【0407】 實施例II-24.根據實施例II-23所述的方法，其中向多名人個體投予醫藥組合物持續49周導致在約169牛頓（N）至約352 N的95%信賴區間內約260 N的下肢掌上型測力法（HHD）得分平均增加。

【0408】 實施例II-25.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約95 N、至少約190 N或至少約245 N的上肢HHD得分平均增加。

【0409】 實施例II-26.根據實施例II-25所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約97.8 N至約249 N的95%信賴區間內約174 N的上肢HHD得分平均增加。

【0410】 實施例II-27.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約2.7、至少約3.3或至少約5.2的快速運動功能測試（QMFT）總得分平均增加。

【0411】 實施例II-28.根據實施例II-27所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約2.7至約5.2的95%信賴區間內約4.0的快速運動功能測試（QMFT）總得分平均增加。

【0412】 實施例II-29.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約-0.9、至少約-0.35或至少約0.40的步態、登樓梯、高爾動作和椅子測試（GSGC）得分平均變化。

【0413】 實施例II-30.根據實施例II-29所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約-0.94至約0.43的95%信賴區間內約-0.25的步態、登樓梯、高爾動作和椅子測試（GSGC）得分平均變化。

【0414】 實施例II-31.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中向多名

人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約2.2、至少約3.3或至少約5.8的GMFM-88維度D得分平均增加。

【0415】實施例II-32.根據實施例II-31所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約2.2至約5.8的95%信賴區間內約4.0的GMFM-88維度D得分平均增加。

【0416】實施例II-33.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約0.7、至少約4.5或至少約5.2的GMFM-88維度E得分平均增加。

【0417】實施例II-34.根據實施例II-33所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約0.72至約4.5的95%信賴區間內約2.6的GMFM-88維度E得分平均增加。

【0418】實施例II-35.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約0.4、至少約3.7或至少約4.3%的健康相關生活品質健康調查12條簡表（SF-12）軀體健康得分（PCS）平均增加。

【0419】實施例II-36.根據實施例II-35所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約0.40至約4.4的95%信賴區間內2.4的健康相關生活品質健康調查12條簡表（SF-12）軀體健康得分（PCS）平均增加。

【0420】實施例II-37.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約0.45、至少約3.4或至少約5.3的SF-12精神健康得分（MCS）平均增加。

【0421】實施例II-38.根據實施例II-37所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約0.45至約5.3的95%信賴區間內2.9的SF-12精神健康得分（MCS）平均增加。

【0422】實施例II-39.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約30%、至少約43%或至少約78%的尿HEX4水準平均降低。

【0423】 實施例II-40.根據實施例II-39所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致約10.8%的尿HEX4水準平均降低，其標準差為約24.0%。

【0424】 實施例II-41.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約13%、至少約39%或至少約63%的肌酸激酶水準平均降低。

【0425】 實施例II-42.根據實施例II-41所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致約38.0%的肌酸激酶水準平均降低，其標準差為約24.9%。

【0426】 實施例II-43.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約19%、至少約38%或至少約68%的丙胺酸轉胺酶（ALT）水準平均降低。

【0427】 實施例II-44.根據實施例II-43所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致約43.3%的丙胺酸轉胺酶（ALT）水準平均降低，其標準差為約24.7%

【0428】 實施例II-45.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約26%、至少約33%或至少約66%的天門冬胺酸轉胺酶（AST）水準平均降低。

【0429】 實施例II-46.根據實施例II-45所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致約46.1%的天門冬胺酸轉胺酶（AST）水準平均降低，其標準差為約20.2%。

【0430】 實施例II-47.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中所述個體先前未接受過用重組GAA的治療。

【0431】 實施例II-48.根據實施例II-1至II-46中任一項所述的方法，其中所述個體先前已接受過用重組GAA的治療。

【0432】 實施例II-49.根據實施例II-47或II-48所述的方法，其中所述重組

GAA是阿葡糖苷酶α。

【0433】 實施例II-50.根據實施例II-6至II-49中任一項所述的方法，其中在所述治療之前，所述個體具有在約30%與約85%之間的直立姿勢時用力肺活量占預計值百分比（FVC%）。

【0434】 實施例II-51.根據實施例II-6至II-50中任一項所述的方法，其中在所述治療之前，所述個體能夠在不停止和沒有行走輔助裝置的情況下行走至少約40米。

【0435】 實施例II-52.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中所述個體未患有龐貝特異性心臟肥大。

【0436】 實施例II-53.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中所述個體患有來自任何組織來源的已證實GAA酶缺乏症和/或具有至少2個已證實GAA基因變異體。

【0437】 實施例II-54.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中向所述個體投予所述醫藥組合物，持續至少約49周。

【0438】 實施例II-55.根據前述實施例II所述的方法，其中所述個體在接受所述治療持續約49周後具有至少約1.13%的直立姿勢時FVC%增加。

【0439】 實施例II-56.根據實施例II-54或II-55所述的方法，其中所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療持續約49周後的情況相比高至少約2.43%的直立姿勢時FVC%增加。

【0440】 實施例II-57.根據實施例II-54至II-56中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療持續約49周後具有至少約12.47米的6分鐘步行測試（6MWT）距離增加。

【0441】 實施例II-58.根據實施例II-54至II-57中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療持續約49周後的情況相比長至少約30.01米的6MWT距離增加。

【0442】 實施例II-59.根據實施例II-54至II-58中任一項所述的方法，其中所

述個體在接受所述治療持續約49周後具有至少約1.95%的6MWT占預計值百分比（6MWT%）增加。

【0443】 實施例II-60.根據實施例II-54至II-59中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療持續約49周後的情況相比長至少約4.71%的6MWT%增加。

【0444】 實施例II-61.根據實施例II-54至II-60中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療持續約49周後具有至少約8.70%的直立姿勢時最大吸氣壓力占預計值百分比（MIP%）增加。

【0445】 實施例II-62.根據實施例II-54至II-60中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療持續約49周後的情況相比高至少約4.40%的直立姿勢時MIP%增加。

【0446】 實施例II-63.根據實施例II-54至II-62中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療持續約49周後具有至少約10.89%的直立姿勢時最大呼氣壓力百分比（MEP%）增加。

【0447】 實施例II-64.根據實施例II-54至II-63中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療持續約49周後的情況相比高至少約2.51%的直立姿勢時MEP%增加。

【0448】 實施例II-65.根據實施例II-54至II-64中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療持續約49周後具有至少約169.11牛頓的下肢掌上型測力法（HHD）得分增加。

【0449】 實施例II-66.根據實施例II-54至II-65中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療持續約49周後的情況相比高至少約106.97牛頓的下肢HHD得分增加。

【0450】 實施例II-67.根據實施例II-54至II-66中任一項所述的方法，其中所述個體在用阿葡糖苷酶α治療持續約49周後具有至少約97.84牛頓的上肢HHD得分增加。

【0451】 實施例II-68.根據實施例II-54至II-67中任一項所述的方法，其中所述個體具有與用阿葡糖苷酶α治療持續約49周後的情況相比高至少約63.87牛頓的上肢HHD得分增加。

【0452】 實施例II-69.根據實施例II-54至II-68中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療持續約49周後具有至少約2.72的快速運動功能測試（QMFT）總得分增加。

【0453】 實施例II-70.根據實施例II-54至II-69中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療持續約49周後的情況相比高至少約2.08的QMFT總得分增加。

【0454】 實施例II-71.根據實施例II-54至II-70中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療持續約49周後具有至少約0.40的健康相關生活品質健康調查12條簡表（SF-12）軀體健康得分（PCS）增加。

【0455】 實施例II-72.根據實施例II-54至II-71中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療持續約49周後的情況相比高至少約0.77的SF-12 PCS增加。

【0456】 實施例II-73.根據實施例II-54至II-72中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療持續約49周後具有至少約0.47的SF-12精神健康得分（MCS）增加。

【0457】 實施例II-74.根據實施例II-54至II-73中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療持續約49周後的情況相比高至少約2.12的SF-12 MCS增加。

【0458】 實施例II-75.根據實施例II-54至II-74中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療持續約49周後具有至少約53.90%的尿HEX4水準降低。

【0459】 實施例II-76.根據實施例II-54至II-75中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療持續約49周後的情況相比低至少約43.14%的尿HEX4水準降低。

【0460】 實施例II-77.根據實施例II-54至II-76中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療持續約49周後具有至少約38.02%的肌酸激酶水準降低。

【0461】 實施例II-78.根據實施例II-54至II-77中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療持續約49周後的情況相比低至少約23.89%的肌酸激酶水準降低。

【0462】 實施例II-79.根據實施例II-54至II-78中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療持續約49周後的情況相比低至少約33.9%的丙胺酸轉胺酶（ALT）水準降低。

【0463】 實施例II-80.根據實施例II-54至II-79中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療持續約49周後具有至少約43.32%的ALT水準降低。

【0464】 實施例II-81.根據實施例II-54至II-80中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療持續約49周後的情況相比低至少約32.28%的天門冬胺酸轉胺酶（AST）水準降低。

【0465】 實施例II-82.根據實施例II-54至II-81中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療持續約49周後具有至少約46.12%的AST水準降低。

【0466】 實施例II-83.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中根據骨骼肌磁共振成像（MRI），所述個體在所述治療過程中具有穩定的Mercuri得分、3點Dixon脂肪分數和/或進行或不進行B1校正的T2水。

【0467】 實施例II-84.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比更低的輸注相關反應（IAR）風險。

【0468】 實施例II-85.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中所述個體具有隨時間漸減的針對所述寡糖-蛋白接合物的抗藥物抗體（ADA）水準。

【0469】 實施例II-86.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中將所述醫藥組合物每兩周一次投予至所述個體。

【0470】 實施例II-87.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中所述醫

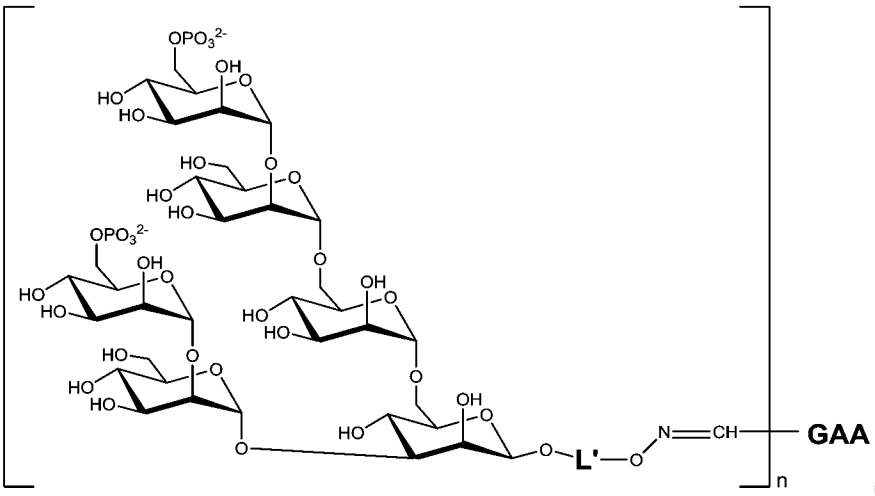
藥組合物是靜脈內投予的。

【0471】 實施例II-88.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中所述醫藥組合物是從包含所述寡糖-蛋白質接合物的凍乾配製物重構的。

【0472】 實施例II-89.根據實施例II-88所述的方法，其中所述醫藥上可接受的載劑包含約10-50 mM組胺酸、約0.25%-2%甘胺酸、約1%-4%甘露醇和約0.005%-0.05%聚山梨醇酯80。

【0473】 實施例II-90.根據實施例II-89所述的方法，其中所述醫藥上可接受的載劑包含約10 mM組胺酸、約2%甘胺酸、約2%甘露醇和約0.01%聚山梨醇酯80。

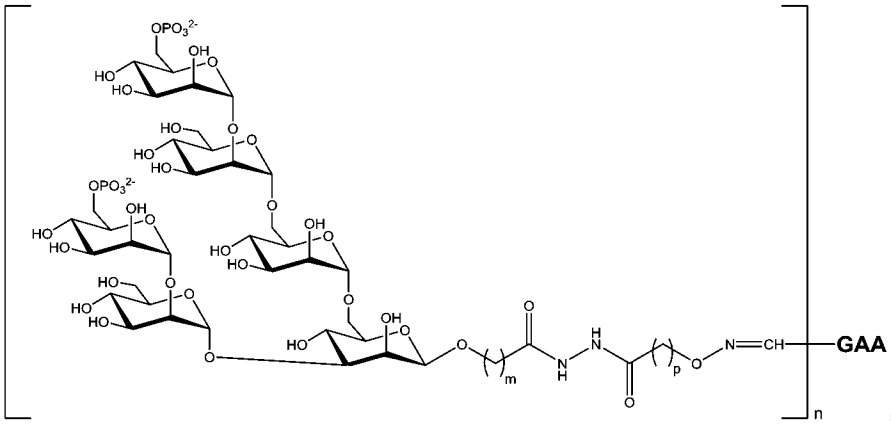
【0474】 實施例II-91.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中所述寡糖-蛋白質接合物具有式II的結構：



(II)，

其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，L'是化學連接子，並且n是1至10。

【0475】 實施例II-92.根據實施例II-91所述的方法，其中所述寡糖-蛋白質接合物具有式III的結構：



(III)，

其中GAA是酸性α-葡糖苷酶，n是1至10，並且其中m和p獨立地選自範圍為1至10的整數。

【0476】 實施例II-93.根據實施例II-92所述的方法，其中m是3並且p是1。

【0477】 實施例II-94.根據實施例II-92或II-93所述的方法，其中n是5-7。

【0478】 實施例II-95.根據實施例II-1至II-94中任一項所述的方法，其中所述GAA是在中國倉鼠卵巢（CHO）細胞中產生的人GAA。

【0479】 實施例II-96.根據實施例II-95所述的方法，其中所述人GAA具有醣化形式α。

【0480】 實施例II-97.根據前述實施例II中任一項所述的方法，其中所述寡糖-蛋白質接合物是艾瓦葡糖苷酶α。

【0481】 本說明書中公開的所有特徵可以以任何組合進行組合。本說明書中公開的每個特徵可以由用於相同、等同或類似目的的替代特徵代替。因此，除非另有明確說明，否則所公開的每個特徵僅是通用系列的等同或類似特徵的例子。

【0482】 藉由以下非限制性實例說明本發明的進一步細節。

實例

【0483】 下文的實例意圖僅是本發明技術的示例，並且因此不應視為以任何方式限制本發明技術。藉由說明的方式而不是藉由限制的方式，提供以下實例和詳細描述。

實例1.用neoGAA與rhGAA的對比性酶替代試驗

【0484】以下實例描述了一項3期、多中心、多國、隨機、雙盲試驗，其比較了靜脈內艾瓦葡糖苷酶α（也稱為neoGAA或GZ402666）與阿葡糖苷酶α（也稱為rhGAA）在治療患有晚發型龐貝病（LOPD）的患者方面的功效和安全性。

A.研究設計

目的

【0485】該研究的主要目的是確定與阿葡糖苷酶α相比，艾瓦葡糖苷酶α治療對呼吸肌強度的影響，所述呼吸肌強度如通過直立姿勢時占預計用力肺活量%（FVC）所測量。次要目的是確定艾瓦葡糖苷酶α治療的安全性和對功能耐久性（6分鐘步行測試 [6MWT]）、吸氣肌強度（最大吸氣壓力 [MIP]）、呼氣肌強度（最大呼氣壓力 [MEP]）、下肢肌肉強度（掌上型測力法 [HHD]）、運動功能（快速運動功能測試 [QMFT]）和健康相關生活品質（簡表12 [SF-12]）的影響。

【0486】其他目的是確定艾瓦葡糖苷酶α治療的藥動學、探究性藥力學、藥物遺傳學和對運動功能（粗大運動功能測量-88 [GMFM-88]和步態、登樓梯、高爾動作和椅子測試[GSGC]）、上肢肌肉強度（HHD）、健康相關生活品質（5個維度的EuroQoL [EQ-5D-5L]和兒童生活品質[PedsQL]普通適用核心量表）和患者報告結局（龐貝病症狀量表[PDSS]、龐貝病影響量表[PDIS]、Rasch建立的龐貝特異性活動量表[R-PAct]和患者總體變化印象[PGIC]）的影響。

【0487】還測量了龐貝病的關鍵臨床實驗室參數和生物標記（尿己糖四糖[Hex4]、血清肌酸激酶[CK]和肝酶丙胺酸轉胺酶[ALT]和天門冬胺酸轉胺酶[AST]。基於歷史結果，或者對於那些沒有可用歷史結果的參與者基於作為研究的一部分的分析來報告基因型。

方法學

【0488】本研究是一項3期、多中心、多國、隨機、雙盲、12個月的主要分析期（PAP）研究，其比較了艾瓦葡糖苷酶α與阿葡糖苷酶α（兩者均為20 mg/kg qow）在3歲及以上的治療初治LOPD患者中的功效和安全性。本研究包括針對所

有患者的開放標籤艾瓦葡糖苷酶α長期隨訪期（延長治療期，ETP），其中在12個月後將阿葡糖苷酶α組中的患者轉換為艾瓦葡糖苷酶α治療。關於基於基線占預計FVC%（＜55%，≥55%）、性別，年齡（＜18y，≥18y）和國家（日本或日本除外）的分層因素，以1:1比率進行隨機化。為了控制具有高基線FVC的參與者的數量，將基線直立FVC占預計值 ≥ 80%-85%的隨機化參與者的百分比保持在總群體的15%。本研究的納入和排除標準匯總在**圖1**中，並且本研究的示意圖示出在**圖2**中。

【0489】 在盲法治療期中，藉由每2周靜脈內（IV）輸注投予艾瓦葡糖苷酶α或阿葡糖苷酶α，從隨機化訪視（第1天/第2天）開始持續直至第49周（W49），共25個劑量。

【0490】 在開放標籤艾瓦葡糖苷酶α長期隨訪期中，藉由每2周IV輸注投予艾瓦葡糖苷酶α，從W51開始持續至V76/W145，共48個劑量。

【0491】 在延長開放標籤艾瓦葡糖苷酶α延長期中，藉由每2周IV輸注投予艾瓦葡糖苷酶α，從V77/W147開始並持續多至另外的144周（或直到艾瓦葡糖苷酶α在患者所在國家中所批准的，以時間先到者為准），多至72個另外的劑量。

【0492】 對於直接招募在開放標籤長期隨訪期中的3歲至< 18歲的兒科患者，藉由每2周IV輸注投予艾瓦葡糖苷酶α，從隨機化訪視（第1天/第2天）開始持續至W97，共49個劑量。對於這些患者，在延長開放標籤艾瓦葡糖苷酶α延長期中，藉由每2周IV輸注投予艾瓦葡糖苷酶α，從V53/W99開始並持續多至另外的144周（或直到艾瓦葡糖苷酶α在患者所在國家中所批准的，以時間先到者為准），多至72個另外的劑量。

納入和排除標準

【0493】 本研究的診斷和納入標準如下：(1) 患者年齡≥ 3歲，並且患有來自任何組織來源的已證實酸性α-葡糖苷酶（GAA）酶缺乏症和/或具有2個已證實GAA基因突變，並且 (2) 患者能夠成功地完成占預計值≥ 30%且占預計值≤ 85%的直立姿勢時的重複FVC測量，並且能夠在不停止和沒有輔助裝置的情況下行

走至少40米（大約130英尺）。

【0494】將患者排除在研究之外的標準如下：(1) 龐貝特異性心臟肥大；(2) 需要有創通氣（允許無創通氣）；(3) 輪椅依賴；(4) 除龐貝病相關症狀外的臨床顯著器質性疾病；(5) 先前或目前使用免疫耐受誘導療法；(6) 懷孕或母乳餵養；(7) 沒有藉由高效避孕節育方法保護和/或不願或不能進行妊娠檢測的有生育能力女性患者；(8) 患者（如果患者在法律上是當地法規所定義的未成年人，則為患者的法定監護人）不能遵從臨床方案；(9) 患者同時參加使用研究性治療的另一項臨床研究，或在從隨機化開始的30天或5個半衰期（以較長者為准）內或隨機化內服用了其他研究性藥物或禁止的伴隨藥物；以及 (10) 在篩選時間前的6個月內已知有藥物或酒精濫用史。

主要關鍵終點和主次要關鍵終點

【0495】對於功效，主要終點是直立姿勢時占預計FVC%從基線到12個月（第49周）的變化。次要終點（以下參數從基線到12個月[第49周]的變化）是6MWT步行距離、MIP和MEP（占預計值%）、下肢肌肉強度（HHD）、運動功能（QMFT）和健康相關生活品質（SF-12）。

【0496】對於安全性，終點是不良事件（AE）/治療中出現的不良事件（TEAE）（包括輸液相關反應（IAR））、臨床實驗室（包括標準生物化學、血液學和尿分析）、體格檢查、生命體征、身高和體重測量、12導聯心電圖（ECG）測量和免疫原性評估。

【0497】藉由測量抗藥物抗體（ADA）和中和抗體（NAb）反應來評估PAP期間的免疫原性。

三級終點

【0498】三級終點包括運動功能（GMFM-88和GSGC）、上肢肌肉強度（HHD）、健康相關生活品質（EQ-5D-5L和PedsQL）以及藥動學、藥物遺傳學和藥力學評估。

【0499】患者報告結局的探究性終點包括龐貝病症狀量表（PDSS）、龐貝

病影響量表（PDIS）、Rasch建立的龐貝特異性活動量表（R-Pact）和患者總體變化印象（PGIC）。

【0500】龐貝病的關鍵臨床實驗室參數和生物標記包括尿己糖四糖（Hex4）、血清肌酸激酶（CK）和肝酶丙胺酸轉胺酶（ALT）和天門冬胺酸轉胺酶（AST）。

統計學方法

【0501】修改的意向治療（mITT）群體定義為接受至少1次輸注（部分或全部）的所有隨機化患者。mITT群體是所有功效終點的主要分析群體。在患者被隨機化進入的治療組中分析所述患者。

【0502】符合方案（PP）群體定義為mITT群體的亞組，其排除了具有可能影響主要功效終點的嚴重方案偏離的患者。在資料庫鎖定之前，確定並記錄將患者排除在PP群體之外的標準。將PP群體用於敏感性分析目的。

【0503】所有安全性分析均是對定義為接受至少1次輸注（部分或全部）的所有患者的安全性群體進行。基於患者接受的治療對他們進行匯總。

【0504】此項研究的被估量（即，有待在統計分析中估計的變數）定義為艾瓦葡糖苷酶α與阿葡糖苷酶α之間在從基線到第49周（W49）的占預計FVC%均值變化方面的差異，無論是否發生了間發事件。此被估量對應於“治療政策策略”。被估量（估計器）的分析方法是基於重複測量的混合模型（MMRM），其假定丟失資料是隨機丟失的（MAR）。MMRM模型包括作為連續變數的基線占預計FVC%，以及作為固定效應的性別、年齡、治療組、訪視和治療與訪視交互作用。使用跨治療組共用的非結構化協方差矩陣對患者內誤差進行建模，使用Kenward Roger近似估計自由度，並且使用約束最大似然對模型進行擬合。在分析中使用了研究期間的所有觀察資料，其包括研究治療中止後收集的資料。對次要終點進行類似分析。

【0505】使用安全性群體和“接受治療”群體進行安全性分析。所有AE均使用最新版本的國際醫學用語詞典（Medical Dictionary for Regulatory Activities）

（MedDRA）進行編碼。不良事件發生率表藉由對於每個治療組的按國際商定順序分選的系統器官類別（SOC）和按字母順序分選的首選術語（PT），藉由經歷AE的患者的數量和百分比呈現。同一患者中同一事件的多次發生僅在表中計數為一次。用於計算百分比的分母是每個治療組內的安全性群體。按治療組描述性匯總所有TEAE、所有可能與研究藥物相關的TEAE、所有導致治療中止的TEAE、所有為IAR的TEAE、所有治療中出現的嚴重不良事件（SAE）（包括治療相關SAE）、所有具有致命結局的AE、特別關注的不良事件（AESI）。還按治療組描述性匯總另外的安全性資料，包括臨床實驗室檢查、生命體征、ECG和免疫原性。

研究持續時間

【0506】 每名患者的研究的持續時間至少長達大約3年（151周）或對於直接招募在開放標籤長期隨訪期中的3歲至< 18歲的兒科患者亞組為2年[99周]。

【0507】 研究期包括：(1) 多至14天的篩選期；(2) 49周的盲法治療期（PAP），除了直接招募在開放標籤長期隨訪期中的3至< 18歲的兒科患者亞組；(3) 針對所有患者的多至96周的開放標籤治療期（開放標籤艾瓦葡糖苷酶α長期隨訪期），而與先前的隨機化組無關；(4) 延長開放標籤艾瓦葡糖苷酶α長期隨訪期將持續多至另外的144周（或直到艾瓦葡糖苷酶α在患者所在國家中所批准的（以時間先到者為准））；以及 (5) 多至4周的治療後觀察期將結束患者的參與。

B.結果

群體特徵

【0508】 如**圖2**中所繪示，將100名患者隨機化，並且所有患者均經治療：艾瓦葡糖苷酶α組中51名，以及阿葡糖苷酶α組中49名。基線時的患者人口統計學和特徵代表LOPD群體，並且在2個治療組中大體相似。參與者的均值 ± SD年齡在艾瓦葡糖苷酶α組中是46.0 ± 14.5歲，並且在阿葡糖苷酶α組中是50.3 ± 13.7歲。大多數參與者≥ 45歲：艾瓦葡糖苷酶α組中27名（52.9%）並且阿葡糖苷酶α組中30名（61.2%）。艾瓦葡糖苷酶α組中的一名參與者年齡< 18歲。與艾瓦葡糖

苷酶α組（5.9%，n＝3）相比，阿葡糖苷酶α組中的更多參與者（24.5%，n＝12）是西班牙裔/拉丁裔。與阿葡糖苷酶α組（42.9%，n＝21）相比，艾瓦葡糖苷酶α組中的更多參與者在歐洲招募（60.8%，n＝31）。首次症狀發作的年齡（均值±SD，歲）是32.94 ± 16.58（艾瓦葡糖苷酶α）和37.73 ± 15.74（阿葡糖苷酶α）。從首次症狀到首次研究藥物輸注的時間（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），並且從診斷到首次輸注的時間（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）。

【0509】由於不良事件（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組中）。95名患者進入ETP，並且4名患者在ETP中中止（3名在PAP中的艾瓦葡糖苷酶α組中[2名由於不良事件，並且1名因其他原因]，1名在PAP中的阿葡糖苷酶α組中[不良事件]）。在資料截止時，其餘91名患者正在ETP中進行。

【0510】在總共89名參與者中的兩個等位基因中的至少一個中發現了最常見的變異體c.-32-13T＞G：艾瓦葡糖苷酶α參與者中的43名（84.3%）和阿葡糖苷酶α參與者中的46名（93.9%）。由於區域分佈，在具有c. 32-13T＞G變異體的參與者中，阿葡糖苷酶α組（23.9%）中的西班牙裔/拉丁裔參與者比艾瓦葡糖苷酶α組中（7.0%）的多。

【0511】占預計FVC%和6MWT的均值基線值在艾瓦葡糖苷酶α組中分別是62.5%和399.3 m並且在阿葡糖苷酶α組中分別是61.6%和378.1 m。MIP占預計值%對於艾瓦葡糖苷酶α是51.74±24.85，並且對於阿葡糖苷酶α是53.71±23.47。在阿葡糖苷酶α組中的MEP占預計值%（70.21 ± 27.32）高於艾瓦葡糖苷酶α組（59.17±21.60）。在阿葡糖苷酶α組中的HHD（下肢）複合得分（1466.16±604.91）高於艾瓦葡糖苷酶α組（1330.45 ± 625.44）。相比於艾瓦葡糖苷酶α（1535.95 ± 673.60），阿葡糖苷酶α的HHD（上肢）複合得分也更高（1608.56 ± 633.95）。

【0512】正如在治療初治LOPD群體中所預期的那樣，CK、ALT和AST在兩組中在基線時均升高，在艾瓦葡糖苷酶α組中均更高。尿Hex4在兩組中的所有

參與者中在基線時均升高，但與阿葡糖苷酶α組相比，在艾瓦葡糖苷酶α組中更高：分別為12.71 ± 10.10與8.74 ± 5.04 mmol/mol/Cr（正常：0.194-3.36[年齡13-18歲]；0.142-1.92[年齡> 18歲]）。

【0513】 **圖3和圖19**示出了患者處置和分析群體。**圖4**和**圖20A至圖20B**匯總了患者群體的人口統計學和基線特徵。**圖21A至圖21D**示出了基線時的疾病特徵，而**圖5**、**圖6**和**圖22A至圖22C**示出了患者群體的關鍵功效參數的基線值。**圖34**示出了龐貝病生物標記和實驗室參數的基線水準。主要分析期期間的暴露持續時間的匯總如**圖7**和**圖23A至圖23B**中所示。

功效結果

【0514】 占預計FVC%從基線到第49周的最小二乘（LS）均值變化（標準差或SE）在艾瓦葡糖苷酶α組中是2.89%（0.88%），並且在阿葡糖苷酶α組中是0.46%（0.93%）（參見**圖8A至圖8B**和**圖24**）。在第49周時，與用阿葡糖苷酶α治療的患者相比，用艾瓦葡糖苷酶α治療的患者顯示預計FVC的大2.43%的增加（95% CI：-0.13%，4.99%；p=0.0626）（參見**圖9A至圖9B和圖10**）。

【0515】 另外，FVC占預計值%的反應者分析顯示，艾瓦葡糖苷酶α組中報告在第49周時相對於基線≥ 15%的相對增加的參與者（n = 10，19.6%）比阿葡糖苷酶α組（n = 3，6.1%）更多，其中來自邏輯回歸的優勢比（OR）為3.47（95% CI：0.86，13.98）。

【0516】 在第49周時6MWT（米）相對於基線的LS均值變化（SE）在艾瓦葡糖苷酶α組中是32.21 m(9.93 m)，並且在阿葡糖苷酶α組中是2.19 m(10.40 m)。與阿葡糖苷酶α相比，艾瓦葡糖苷酶α治療導致6MWT距離的大30.01-m（SE = 14.43 m；95% CI：1.33 m，58.69 m）的增加（p值 = 0.0405），這顯示出與阿葡糖苷酶α相比，在艾瓦葡糖苷酶α情況下的改善。與阿葡糖苷酶α相比，艾瓦葡糖苷酶α治療導致6MWT距離占預計值%的大4.71%（SE=2.24%）的增加（p值 = 0.0386）。參見**圖11**、**圖12**和**圖26A至圖26B**。

【0517】 6MWT距離（米）的反應者分析顯示，艾瓦葡糖苷酶α組中報告

在第49周時相對於基線≥ 54米的增加的參與者（n=12 [23.5%]）比阿葡糖苷酶α組（n=6 [12.2%]）更多，其中來自邏輯回歸的OR為2.09（95% CI：0.70，6.25）

【0518】對占預計MIP%和占預計MEP%（參見**圖13A至圖13B**和**圖28**）、HHD（下肢）（參見**圖14**和**圖29**）、QMFT（參見**圖15**和**圖30**）和SF-12（PCS和MCS兩者；參見**圖15A至圖15B**和**圖31A至圖31B**）進行類似的測試。**表1、表2**和**圖41A至圖41B**匯總了其他次要終點值的趨勢。

表1：其他次要終點

在W49時相對於基線的LS均值變化(SE)	**艾瓦葡糖苷酶α**	**阿葡糖苷酶α**	**p值(無多重性調整)**
MIP(占預計值%)	-0.29 (3.84)	-2.87 (4.04)	0.6451
MEP(占預計值%)	2.39 (4.00)	5.00 (4.20)	0.6557
HHD(總結性得分，占預計值%)	6.97 (1.34)	4.78 (1.41)	0.2681
QMFT(總得分)	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

表2：其他二級和三級終點的LS均值變化（SE）。

參數	**艾瓦葡糖苷酶α (N=51)**	**阿葡糖苷酶α (N=49)**
MIP占預計值% 均值(SE) 95% CI	 8.70 (2.09) 4.54, 12.85	 4.29 (2.19) -0.07, 8.65
MEP占預計值% 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) 95% CI	 260.69 (46.07) 169.11, 352.27	 153.72 (48.54) 57.22, 250.22
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總結性得分 LS均值(SE) 95% CI	 2.55 (1.29) -0.07, 5.17	 1.49 (1.21) -0.95, 3.93

PGIC日常活動 LS均值(SE) 95% CI	 4.97 (0.17) 4.63, 5.30	 4.40 (0.18) 4.04, 4.76
PGIC疾病相關症狀 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移動性 LS均值(SE) 95% CI	 4.84 (0.16) 4.66, 5.31	 4.19 (0.17) 3.85, 4.54
GSCS總得分 LS均值(SE) 95% CI	 -0.25 (0.35) -0.94, 0.43	 -1.31 (0.48) -2.25, -0.37
GMFM-88維度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維度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，移動性 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，自我護理得分 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，慣常活動得分 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/不適得分 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，焦慮/抑鬱得分 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) 95% CI	 7.49 (1.99) 3.53, 11.44	 2.20 (2.14) -2.04, 6.44

【0519】 對於占預計MIP%和占預計MEP%，在由於基線時的MIP占預計值%和MEP占預計值%不可信而排除四名患者（每組中2名）後，對資料重新分析。**圖33A至圖33B**示出了在重新分析後，占預計MIP%和占預計MEP%在第49周時相對於基線的均值變化。**表3**匯總了在重新分析後，基線時的占預計MIP%和占預

計MEP%。在重新分析後，占預計MIP%的相對於基線的變化（LS均值±SE）的差異是4.40%±3.04%（95% CI：1.63，10.44；p = 0.1505），並且占預計MEP%的相對於基線的變化(LS均值±SE)差異是2.51%±4.14%(95% CI:-5.70,10.73；p = 0.5449）。

表3：基線時的MIP占預計值%和MEP占預計值%（在重新分析後）。

參數	**艾瓦葡糖苷酶α (N=51)**	**阿葡糖苷酶α (N=49)**	**總計 (N=100)**
直立MIP占預計值% 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占預計值% 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)	 — —

【0520】在龐貝病生物標記和所有參數中，隨著時間的推移看到相對於基線的降低（均值±SD），其中在第49周時看到艾瓦葡糖苷酶α組中的患者相比於阿糖苷酶組中的患者具有更大的降低，在第49周時的一些值接近正常範圍。在艾瓦葡糖苷酶α的情況下，CK降低306.78±577.66 IU/L（從739.9±577.62至442.32±411.03 IU/L），並且在阿葡糖苷酶α的情況下，CK降低103.58±154.78 IU/L（從566.35 ± 431.46至484.42 ± 387.03 IU/L）。在艾瓦葡糖苷酶α的情況下，尿Hex4降低53.9±24.03%（從12.71±10.10至4.85±3.38 mmol/mol），並且在阿葡糖苷酶α的情況下，尿Hex4降低10.73±32.33%(從8.74±5.04至7.82±6.15 mmol/mol)。**圖35A至圖35D**示出了龐貝病生物標記尿HEX4和肌酸激酶（CK）水準的均值變化百分比。

【0521】對於在49周後從阿葡糖苷酶α治療組轉換為艾瓦葡糖苷酶α治療組的患者，占預計FVC%從W49到W97的LS均值變化（SE）是0.15%（1.06%）（p = 0.8854；參見**圖25和圖18A**），並且6MWT（米）的LS均值變化（SE）是23.32 m（13.69 m）（p = 0.0918；參見**圖27和圖18B**）。

安全性結果

【0522】在PAP中，治療中出現的不良事件（TEAE）的發生率在艾瓦葡糖苷酶α組中是86.3%，而在阿葡糖苷酶α組中是91.8%(參見**圖17**和**圖32A至圖32B**)。

在艾瓦葡糖苷酶α組中的15.7%的患者（包括2.0%相關）中和在阿葡糖苷酶α組中的24.5%的患者（包括6.1%相關）中發生了治療中出現的嚴重AE（SAE）。在PAP中，一名用阿葡糖苷酶α治療的患者由於急性心肌梗塞（不相關）的SAE而死亡。另一名從阿葡糖苷酶α轉換為ETP中的艾瓦葡糖苷酶α的患者由於胰腺腺癌的SAE（不相關）而死亡。在阿葡糖苷酶α組中四名患者在PAP期間由於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組中無。用艾瓦葡糖苷酶α治療的患者中的27.5%和用阿葡糖苷酶α治療的患者中的32.7%在PAP中經歷了至少一種由方案定義的IAR。

【0523】 在PAP中，丙胺酸轉胺酶（ALT）和天門冬胺酸轉胺酶（AST）升高的AE分別在3.9%和0%的艾瓦葡糖苷酶α治療的患者中報告（分別在2.0%和0%中報告為AESI），並且分別在6.1%和4.1%的阿葡糖苷酶α治療的患者中報告（分別在6.1%和2.0%中報告為AESI）。在兩組中均觀察到實驗室或ECG相關的潛在臨床顯著異常（PCSA）的相似發生率。

【0524】 抗藥物抗體（ADA）反應在兩個治療組中是相似的。每個治療組中的所有兩名患者報告為在基線時呈ADA陽性。治療誘導的ADA（即在研究期間在基線時呈ADA陰性的患者中產生的ADA）在艾瓦葡糖苷酶α組中的96.1%患者中報告，而在艾瓦葡糖苷酶α組中的95.8%患者中報告。艾瓦葡糖苷酶組中報告ADA峰值滴度≥12,800的患者（19.6%，n = 10）少於阿葡糖苷酶α組中這樣的患者（33.3%，n = 19）。相比於阿葡糖苷酶α（34.8%，n = 16），在艾瓦葡糖苷酶α的情況下觀察到較低比例的具有持續性高滴度的參與者（24.4%，n = 10）。在具有持續性ADA的參與者中，高峰值滴度水準傾向於保持在較高水準，而中度滴度和低滴度傾向於降低和耐受。艾瓦葡糖苷酶α情況下的峰值滴度範圍是100-51,200，並且阿葡糖苷酶α情況下的峰值滴度範圍是100-409,600，而艾瓦葡糖苷酶α情況下的最後滴度範圍是100-51,200，並且阿葡糖苷酶α情況下的最後滴度範圍是100-204,800。艾瓦葡糖苷酶α組中的兩名參與者具有51,200的峰值滴度和最後滴度，而阿葡糖苷酶組中的一名參與者具有409,600的峰值滴度和204,800

的最後滴度。艾瓦葡糖苷酶α組中的3（6.1%）名患者耐受，與其相比，阿葡糖苷酶α組中的4（8.7%）名患者耐受。對於阿葡糖苷酶α的基於酶活性抑制或酶活性攝取的中和抗體（NAb）反應比艾瓦葡糖苷酶α情況下更常見地報告。**圖36**和**表4**匯總了ADA和NAb反應。

表4：抗藥物抗體（ADA）反應。

	艾瓦葡糖苷酶α N = 51	**阿葡糖苷酶α N = 49**
ADA狀態，n(%)		
總是陰性的	2 (3.9)	2 (4.2)
曾經陽性，具有陰性基線	47 (92.2)	44 (91.7)
基線時陽性	2 (3.9)	2 (4.2)
治療中出現的ADA，n(%)	49 (96.1)	46 (95.8)
治療誘導的ADA，n(%)	47 (95.9)	44 (95.7)
暫態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)
治療加強的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最後滴度，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)

【0525】 對於具有可評價ADA的參與者：艾瓦葡糖苷酶α，n = 47；阿葡糖苷酶α，n = 44。

C.結論

【0526】 相比於阿葡糖苷酶α，對於艾瓦葡糖苷酶α觀察到主要終點和關鍵次要終點6MWT的實質性改善。在肌肉測量（即MIP、HHD、QMFT）和健康相關生活品質（即SF-12 MCS、PCS）中也觀察到一致的積極數值趨勢。

【0527】 具體地，在第49周時的主要終點占預計FVC%顯示出艾瓦葡糖苷酶α相比於阿葡糖苷酶α的數值改善（2.89%相比於0.46%，p = 0.0626）。在第49周時相對於基線的次要終點6MWT變化顯示出艾瓦葡糖苷酶α相比於阿葡糖苷酶α的數值改善（32.21相比於2.19，p = 0.0405）。另外的次要終點顯示出艾瓦葡

糖苷酶α在MIP、HHD、QMFT和SF-12（在第49周時相對於基線的變化）方面相似的積極數值趨勢，而對於MEP（在第49周時相對於基線的變化），趨勢更有利於阿葡糖苷酶α。

【0528】 在仍對其初始治療為盲法的同時，在延長期期間對在第49周後將治療從阿葡糖苷酶α轉換為艾瓦葡糖苷酶α的效果的評價展示出在第97周時占預計FVC%和6MWT 的數值改善。值得注意的是，在資料截止時，分別有20/49（41%）和21/49（43%）患者在第97周時具有占預計FVC%和6MWT的可用資料。

【0529】 與阿葡糖苷酶α相比，艾瓦葡糖苷酶α的安全性概況可能更有利。觀察到兩個治療組之間的TEAE的發生率相似。與阿葡糖苷酶α治療組相比，方案定義的IAR在艾瓦葡糖苷酶α治療組中發生的頻率較低。

實例2：在長期艾瓦葡糖苷酶α治療後，患有龐貝病的患者中肌肉的磁共振成像

【0530】 此實例描述了一項正在進行的臨床研究，其用於藉由定性和定量磁共振成像（MRI）測量來評估患有晚發型龐貝病（LOPD）的參與者的疾病負擔，並評價艾瓦葡糖苷酶α對正在進行的研究中參與者的中的肌肉結構的影響。

A. 研究設計

【0531】 本研究具有兩個不同的開放標籤、多中心、多國研究期（**圖37A**）：(1) 在招募在本研究中的先前治療過和治療初治的LOPD參與者中對艾瓦葡糖苷酶α的遞增劑量研究（NEO1，NTC01898364）；和 (2) 在招募在NEO1研究中的先前治療過和治療初治的LOPD參與者中對艾瓦葡糖苷酶α的研究（NEO-EXT，NTC02032524）。

【0532】 在NEO-EXT研究中，在患有LOPD的成年參與者中評估了艾瓦葡糖苷酶α的長期安全性和功效。骨骼肌磁共振成像（MRI）是藥力學的次要終點。次要功效終點還包括肺部和運動功能測量（用力肺活量占預計值%[占預計FVC%]、最大吸氣壓力[MIP]、最大呼氣壓力[MEP]和6分鐘步行測試[6MWT]）。

【0533】 在招募在NEO1中時，參與者是治療初治的（初治組，n = 10）或

者先前接受過阿葡糖苷酶α≥9個月（轉換組，n＝14）。在第一研究期中，使參與者每2周（qow）接受5、10或20 mg/kg靜脈內劑量的艾瓦葡糖苷酶α，持續6個月。隨後進入NEO-EXT期的參與者（初治組，n = 8；轉換組，n = 11）繼續接受他們的第一研究期劑量，直到在2016年全部轉換為20 mg/kg qow。（**圖37A至圖37B**）。使用定性和定量骨骼肌MRI（具有從1級[正常外觀]到4級[重度受累]的Mercuri分級的T1加權[T1W] MRI成像；在0-100%量表上的3點Dixon脂肪分數；進行和沒有進行B2校正的T2加權[T2]水MRI成像）測量第一研究期中參與者在招募時的疾病負擔。

【0534】 在NEO1期完成時（第27周）以及此後在NEO-EXT研究中每2年評估艾瓦葡糖苷酶α對肌肉結構的不同組分的影響。

【0535】 在NEO1研究中，在所有參與者中在基線和第27周（W27）時獲取的骨骼肌活檢中測量醣原含量。在NEO-EXT研究中，活檢僅在肌醣原含量≥ 5%的參與者中取樣（初治組，n = 0；轉換組，n = 3）。由於顯著的臨床下降，沒有患者進行採樣。

B.結果

【0536】 MRI可高效地鑒定與臨床最弱肌肉相對應的具有結構變化的肌肉，並與臨床試驗中的功能性肌肉量表的結果良好地相關。使用定性和定量MRI來測量招募至NEO1研究（NCT01898364）中時患有LOPD的參與者的疾病負擔，並且評價艾瓦葡糖苷酶α對NEO-EXT研究（NCT02032524）（正在進行的NEO1研究延長期）中參與者中的肌肉結構的影響。

【0537】 共有24名參與者招募至NEO1研究中，並且在NEO1與NEO-EXT研究期之間的中期資料截止時，17名參與者仍在研究中。由於評價MRI和肌肉活檢的時間滯後，對於這些參與者可獲得多至4.5年的資料。

【0538】 基線時的參與者特徵示出在**圖37C**中。在招募在NEO1研究中時，發現運動評估、肌醣原含量、T1加權（T1W）MRI Mercuri分級和3點Dixon定量MRI脂肪分數與先前的自然史資料一致（**圖38**）。在基線時，大多數參與者的醣

原水準< 5%，並且運動功能中度受損，並且與初治組相比，轉換組中的基線3點Dixon脂肪組分更高（**圖38**）。基線Mercuri得分與醣原水準（組織面積%）逆相關（**圖39**）：Mercuri得分為1（正常）的股四頭肌具有較高醣原含量，而Mercuri得分≥ 2的股四頭肌具有較低醣原含量。

【0539】 脂肪分數的進展可能取決於基線均值大腿脂肪分數，並且基線時分數在20%-50%之間的參與者是可能變化最大的參與者（Nuñez-Peralta, C.等人(2020) *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 11(4):1032-46）。股四頭肌3點Dixon脂肪分數大部分開始並保持為< 20%（**圖40A**和**圖40C**）。腿繩肌3點Dixon脂肪分數（**圖4B**和**圖40D**）高於股四頭肌。兩名初治組參與者和三名轉換組參與者具有在20%-50%之間的基線腿繩肌脂肪分數，並且在NEO-EXT研究中經歷了最大的變化。每組中一名參與者的腿繩肌脂肪分數隨時間漸增，而其他參與者穩定。兩名初治組參與者和兩名轉換組參與者具有> 50%的基線腿繩肌脂肪分數，其中每組中一個穩定，而其他隨時間降低腿繩肌脂肪分數。

【0540】 在NEO-EXT研究期間，股四頭肌和腿繩肌3點Dixon脂肪分數、水T2（進行和沒有進行B1異質性校正）和肌肉品質指數在大多數參與者中在長達4.5年的艾瓦葡糖苷酶α內通常是穩定的。脂肪分數%每年相對於基線的變化在初治組和轉換組的股四頭肌中分別是0.3和-0.02，並且在初治和轉換組的腿繩肌中分別是1.2和-1.8。

C.結論

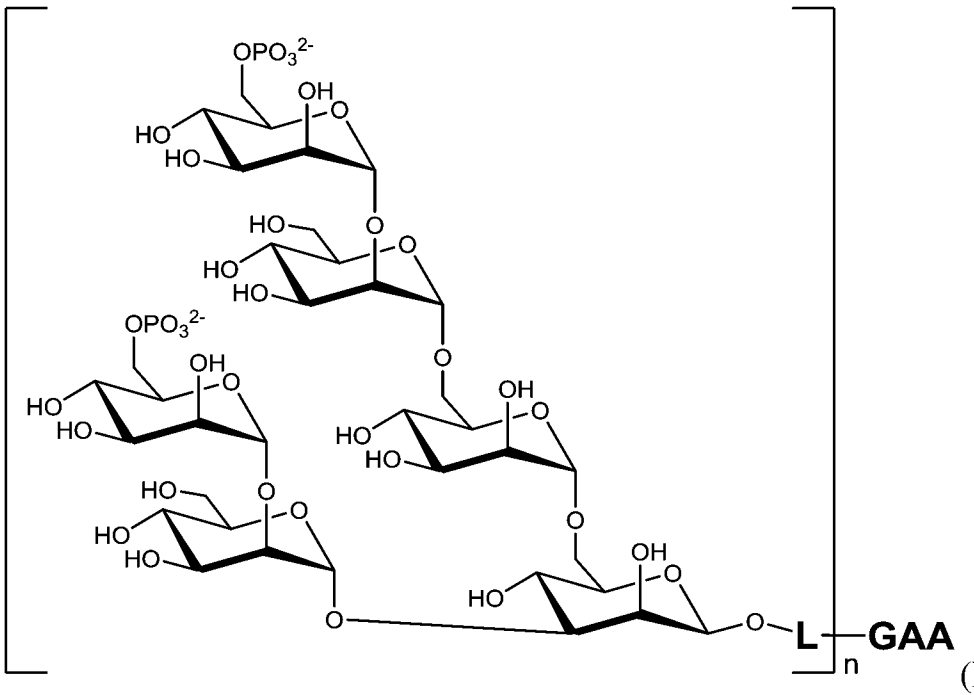
【0541】 在研究開始時，定量MRI評估成功地確定了受活動性龐貝病累及的肌肉，並且顯現與臨床運動功能終點關聯。艾瓦葡糖苷酶α在治療初治（初治組）和有治療經歷的（轉換組）研究參與者中顯示出肌肉保持的潛力，如藉由穩定的MRI脂肪分數所指示的。這與未經治療的LOPD和某些阿葡糖苷酶α受體中進行性脂肪替代的報告形成對比。如關於從醣原積累到脂肪替代的疾病演變所預期的那樣，醣原含量和脂肪分數的明顯反向關係值得在更大群體中進行進一步的病理生理學研究。定量MRI脂肪分數和肌肉功能測試還提供了用於臨床試

驗中的分層和縱向評價的效用。

【符號說明】無。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種用於治療有需要的人個體中的晚發型龐貝病（LOPD）的方法，其包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含寡糖-蛋白質接合物和醫藥上可接受的載劑，其中所述寡糖-蛋白質接合物具有式I的結構：



(I)，

其中 GAA 是酸性 α-葡糖苷酶，L 是連接所述寡糖與所述 GAA 的化學連接子，並且 n 是 1 至 10，

其中將所述醫藥組合物以約 20 mg/kg 的劑量投予，

其中所述個體具有以下特徵中的一種或多種：

(a) 所述個體在所述治療開始時是約 3 歲至約 18 歲；

(b) 所述個體在接受所述治療之前具有約 30%至約 50%的用力肺活量（FVC）占預計值百分比；以及

(c) 所述個體在接受所述治療之前能夠在不停止或不使用輔助裝置的情況下行走約 40 米至約 50 米。

【請求項2】 如請求項1所述的方法，其中所述個體在所述治療開始時是約3歲至約18歲。

【請求項3】 如請求項1或2所述的方法，其中所述個體在接受所述治療之前

具有約30%至約50%的用力肺活量（FVC）占預計值百分比。

【請求項4】如前述請求項中任一項所述的方法，所述個體在接受所述治療之前能夠在不停止或不使用輔助裝置的情況下行走約40米至約50米。

【請求項5】如前述請求項中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致以下中的一種或多種：

(a) 至少約1.1%、至少約2.3%或至少約4.6%的直立姿勢時FVC%平均增加；

(b) 至少約 12.5 m、至少約 23 m 或至少約 50 m 的 6 分鐘步行測試（6MWT）距離平均增加；

(c) 至少約2%、至少約3.5%或至少約8%的6MWT占預計值百分比（6MWT%）平均增加；

(d) 至少約 4.5%、至少約 8.7%或至少約 12.5%的直立姿勢時最大吸氣壓力占預計值百分比（MIP%）平均增加；

(e) 至少約 5.2%、至少約 10.9%、至少約 14.3%或至少約 16.5%的直立姿勢時最大呼氣壓力百分比（MEP%）平均增加；

(f) 至少約 170 牛頓（N）、至少約 250 N 或至少約 350 N 的下肢掌上型測力法（HHD）得分平均增加；

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

(h) 至少約 2.7、至少約 3.3 或至少約 5.2 的快速運動功能測試（QMFT）總得分平均增加；

(i) 至少約-0.9、至少約-0.35 或至少約 0.40 的步態、登樓梯、高爾動作和椅子測試（GSGC）得分平均變化；

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

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

(l) 至少約 0.4%、至少約 3.7%或至少約 4.3%的健康相關生活品質健康調查 12 條簡表（SF-12）軀體健康得分（PCS）平均增加；

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

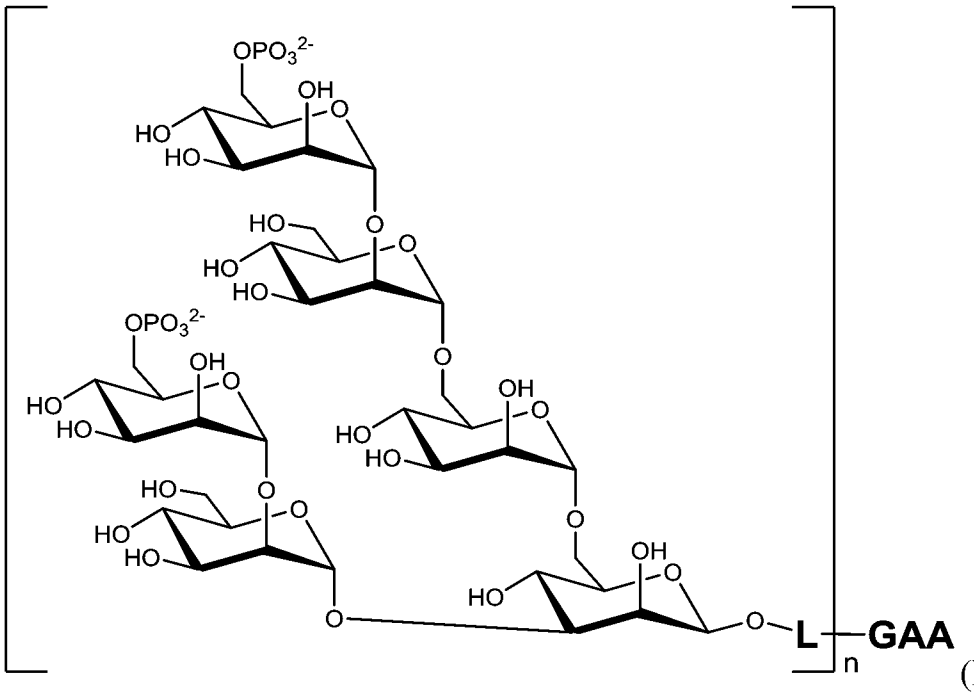
(n) 至少約 30%、至少約 43%或至少約 78%的尿 HEX4 水準平均降低；

(o) 至少約 13%、至少約 39%或至少約 63%的肌酸激酶水準平均降低；

(p) 至少約 19%、至少約 38%或至少約 68%的丙胺酸轉胺酶（ALT）水準平均降低；以及

(q) 至少約 26%、至少約 33%或至少約 66%的天門冬胺酸轉胺酶（AST）水準平均降低。

【請求項6】 一種用於治療有需要的人個體中的晚發型龐貝病（LOPD）的方法，其包括向所述個體投予醫藥組合物，所述醫藥組合物包含寡糖-蛋白質接合物和醫藥上可接受的載劑，其中所述寡糖-蛋白質接合物具有式I的結構：



(I)，

其中 GAA 是酸性 α-葡糖苷酶，L 是連接所述寡糖與所述 GAA 的化學連接子，並且 n 是 1 至 10，

其中將所述醫藥組合物以約 20 mg/kg 的劑量投予，並且

其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續 49 周導致以下中的一種或多種：

(a) 至少約 1.1%、至少約 2.3%或至少約 4.6%的直立姿勢時 FVC%平均增加；

(b) 至少約 12.5 m、至少約 23 m 或至少約 50 m 的 6 分鐘步行測試（6MWT）距離平均增加；

(c) 至少約 2%、至少約 3.5%或至少約 8%的 6MWT 占預計值百分比（6MWT%）平均增加；

(d) 至少約 4.5%、至少約 8.7%或至少約 12.5%的直立姿勢時最大吸氣壓力占預計值百分比（MIP%）平均增加；

(e) 至少約 5.2%、至少約 10.9%、至少約 14.3%或至少約 16.5%的直立姿勢時最大呼氣壓力百分比（MEP%）平均增加；

(f) 至少約 170 牛頓（N）、至少約 250 N 或至少約 350 N 的下肢掌上型測力法（HHD）得分平均增加；

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

(h) 至少約 2.7、至少約 3.3 或至少約 5.2 的快速運動功能測試（QMFT）總得分平均增加；

(i) 至少約-0.9、至少約-0.35 或至少約 0.40 的步態、登樓梯、高爾動作和椅子測試（GSGC）得分平均變化；

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

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

(l) 至少約 0.4%、至少約 3.7%或至少約 4.3%的健康相關生活品質健康調查 12 條簡表（SF-12）軀體健康得分（PCS）平均增加；

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

(n) 至少約 30%、至少約 43%或至少約 78%的尿 HEX4 水準平均降低；

(o) 至少約 13%、至少約 39%或至少約 63%的肌酸激酶水準平均降低；

(p) 至少約 19%、至少約 38%或至少約 68%的丙胺酸轉胺酶（ALT）水準平均降低；以及

(q) 至少約 26%、至少約 33%或至少約 66%的天門冬胺酸轉胺酶（AST）水準平均降低。

【請求項7】 如請求項6所述的方法，其中所述個體是至少約45歲。

【請求項8】 如請求項6所述的方法，其中所述個體在約18歲與約45歲之間。

【請求項9】 如請求項6所述的方法，其中所述個體不超過約18歲。

【請求項10】 如請求項6-8中任一項所述的方法，其中所述個體在至少約18歲的年齡被診斷患有龐貝病。

【請求項11】 如請求項6-8和10中任一項所述的方法，其中所述個體在至少約18歲的年齡顯示龐貝病的第一症狀。

【請求項12】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致以下中的一種或多種：

(a) 在約 1.1%至約 4.7%的 95%信賴區間內約 2.89%的直立姿勢時 FVC%平均增加；

(b) 在約 12.4 米至約 52 米的 95%信賴區間內約 32.2 米的 6 分鐘步行測試（6MWT）距離平均增加；

(c) 在約 1.9%至約 8.1%的 95%信賴區間內約 5.0%的 6MWT 占預計值百分比（6MWT%）平均增加；

(d) 在約 4.5%至約 12.9%的 95%信賴區間內約 8.7%的直立姿勢時最大吸氣壓力占預計值百分比（MIP%）平均增加；

(e) 在約 5.2%至約 16.5%的 95%信賴區間內至少約 10.9%的直立姿勢時最大呼氣壓力百分比（MEP%）平均增加；

(f) 在約 169 牛頓（N）至約 352 N 的 95%信賴區間內約 260 N 的下肢掌上型測力法（HHD）得分平均增加；

(g) 在約 97.8 N 至約 249 N 的 95%信賴區間內約 174 N 的上肢 HHD 得分平均增加；

(h) 在約 2.7 至約 5.2 的 95%信賴區間內約 4.0 的快速運動功能測試（QMFT）總得分平均增加；

(i) 在約-0.94 至約 0.43 的 95%信賴區間內約-0.25 的步態、登樓梯、高爾動作和椅子測試（GSGC）得分平均變化；

(j) 在約 2.2 至約 5.8 的 95%信賴區間內約 4.0 的 GMFM-88 維度 D 得分平均增加；

(k) 在約 0.72 至約 4.5 的 95%信賴區間內約 2.6 的 GMFM-88 維度 E 得分平均增加；

(l) 在約 0.40 至約 4.4 的 95%信賴區間內 2.4 的健康相關生活品質健康調查 12 條簡表（SF-12）軀體健康得分（PCS）平均增加；

(m) 在約 0.45 至約 5.3 的 95%信賴區間內 2.9 的 SF-12 精神健康得分（MCS）平均增加；

(n) 約 10.8%的尿 HEX4 水準平均降低，其標準差為約 24.0%；

(o) 約 38.0%的肌酸激酶水準平均降低，其標準差為約 24.9%；

(p) 約 43.3%的丙胺酸轉胺酶（ALT）水準平均降低，其標準差為約 24.7%；以及

(q) 約 46.1%的天門冬胺酸轉胺酶（AST）水準平均降低，其標準差約 20.2%。

【請求項13】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約1.1%、至少約2.3%或至少約4.6%的直立姿勢時FVC%平均增加。

【請求項14】 如請求項13所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約1.1%至約4.7%的95%信賴區間內約2.89%的直立姿勢時

FVC%平均增加。

【請求項15】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約12.5 m、至少約23 m或至少約50 m的6分鐘步行測試（6MWT）距離平均增加。

【請求項16】 如請求項15所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約12.4米至約52米的95%信賴區間內約32.2米的6分鐘步行測試（6MWT）距離平均增加。

【請求項17】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約2%、至少約3.5%或至少約8%的6MWT占預計值百分比（6MWT%）平均增加。

【請求項18】 如請求項15所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約1.9%至約8.1%的95%信賴區間內約5.0%的6MWT占預計值百分比（6MWT%）平均增加。

【請求項19】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約4.5%、至少約8.7%或至少約12.5%的直立姿勢時最大吸氣壓力占預計值百分比（MIP%）平均增加。

【請求項20】 如請求項19所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約4.5%至約12.9%的95%信賴區間內約8.7%的直立姿勢時最大吸氣壓力占預計值百分比（MIP%）平均增加。

【請求項21】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約5.2%、至少約10.9%、至少約14.3%或至少約16.5%的直立姿勢時最大呼氣壓力百分比（MEP%）平均增加。

【請求項22】 如請求項21所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約5.2%至約16.5%的95%信賴區間內至少約10.9%的直立姿勢時最大呼氣壓力百分比（MEP%）平均增加。

【請求項23】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所

述醫藥組合物持續49周導致至少約170牛頓（N）、至少約250 N或至少約350 N的下肢掌上型測力法（HHD）得分平均增加。

【請求項24】 如請求項23所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約169牛頓（N）至約352 N的95%信賴區間內約260 N的下肢掌上型測力法（HHD）得分平均增加。

【請求項25】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約95 N、至少約190 N或至少約245 N的上肢HHD得分平均增加。

【請求項26】 如請求項25所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約97.8 N至約249 N的95%信賴區間內約174 N的上肢HHD得分平均增加。

【請求項27】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約2.7、至少約3.3或至少約5.2的快速運動功能測試（QMFT）總得分平均增加。

【請求項28】 如請求項27所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約2.7至約5.2的95%信賴區間內約4.0的快速運動功能測試（QMFT）總得分平均增加。

【請求項29】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約-0.9、至少約-0.35或至少約0.40的步態、登樓梯、高爾動作和椅子測試（GSGC）得分平均變化。

【請求項30】 如請求項29所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約-0.94至約0.43的95%信賴區間內約-0.25的步態、登樓梯、高爾動作和椅子測試（GSGC）得分平均變化。

【請求項31】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約2.2、至少約3.3或至少約5.8的GMFM-88維度D得分平均增加。

【請求項32】 如請求項31所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約2.2至約5.8的95%信賴區間內約4.0的GMFM-88維度D得分平均增加。

【請求項33】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約0.7、至少約4.5或至少約5.2的GMFM-88維度E得分平均增加。

【請求項34】 如請求項33所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約0.72至約4.5的95%信賴區間內約2.6的GMFM-88維度E得分平均增加。

【請求項35】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約0.4、至少約3.7或至少約4.3%的健康相關生活品質健康調查12條簡表（SF-12）軀體健康得分（PCS）平均增加。

【請求項36】 如請求項35所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約0.40至約4.4的95%信賴區間內2.4的健康相關生活品質健康調查12條簡表（SF-12）軀體健康得分（PCS）平均增加。

【請求項37】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約0.45、至少約3.4或至少約5.3的SF-12精神健康得分（MCS）平均增加。

【請求項38】 如請求項37所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致在約0.45至約5.3的95%信賴區間內2.9的SF-12精神健康得分（MCS）平均增加。

【請求項39】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約30%、至少約43%或至少約78%的尿HEX4水準平均降低。

【請求項40】 如請求項39所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致約10.8%的尿HEX4水準平均降低，其標準差為約24.0%。

【請求項41】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中向多個人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約13%、至少約39%或至少約63%的肌酸激酶水準平均降低。

【請求項42】 如請求項41所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致約38.0%的肌酸激酶水準平均降低，其標準差為約24.9%。

【請求項43】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約19%、至少約38%或至少約68%的丙胺酸轉胺酶（ALT）水準平均降低。

【請求項44】 如請求項43所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致約43.3%的丙胺酸轉胺酶（ALT）水準平均降低，其標準差為約24.7%。

【請求項45】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致至少約26%、至少約33%或至少約66%的天門冬胺酸轉胺酶（AST）水準平均降低。

【請求項46】 如請求項45所述的方法，其中向多名人個體投予所述醫藥組合物持續49周導致約46.1%的天門冬胺酸轉胺酶（AST）水準平均降低，其標準差為約20.2%。

【請求項47】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中所述個體先前未接受過用重組GAA的治療。

【請求項48】 如請求項1-46中任一項所述的方法，其中所述個體先前已接受過用重組GAA的治療。

【請求項49】 如請求項47或48所述的方法，其中所述重組GAA是阿葡糖苷酶α (alglucosidase alfa)。

【請求項50】 如請求項6-49中任一項所述的方法，其中在所述治療之前，所述個體具有在約30%與約85%之間的直立姿勢時用力肺活量占預計值百分比（FVC%）。

【請求項51】 如請求項6-50中任一項所述的方法，其中在所述治療之前，所述個體能夠在不停止和沒有行走輔助裝置的情況下行走至少約40米。

【請求項52】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中所述個體未患有龐貝特異性心臟肥大。

【請求項53】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中所述個體患有來自任何組織來源的已證實GAA酶缺乏症和/或具有至少2個已證實GAA基因變異體。

【請求項54】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中向所述個體投予所述醫藥組合物，持續至少約49周。

【請求項55】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中根據骨骼肌磁共振成像（MRI），所述個體在所述治療過程中具有穩定的Mercuri得分、3點Dixon脂肪分數和/或進行或不進行B1校正的T2水。

【請求項56】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中所述個體在接受所述治療後具有與用阿葡糖苷酶α治療後的情況相比更低的輸注相關反應（IAR）風險。

【請求項57】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中所述個體具有隨時間漸減的針對所述寡糖-蛋白質接合物的抗藥物抗體（ADA）水準。

【請求項58】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中將所述醫藥組合物每兩周一次投予至所述個體。

【請求項59】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中所述醫藥組合物是靜脈內投予的。

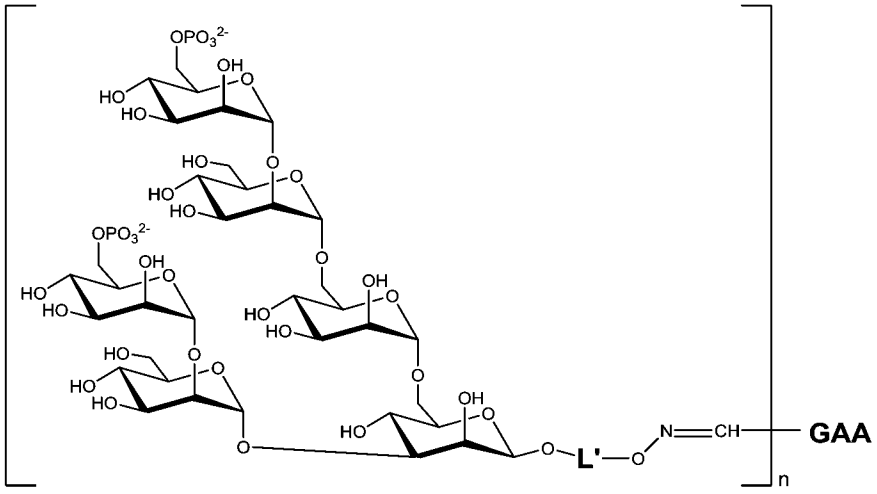
【請求項60】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中所述醫藥組合物是從包含所述寡糖-蛋白質接合物的凍乾配製物重構的。

【請求項61】 如請求項60所述的方法，其中所述醫藥上可接受的載劑包含約10-50 mM組胺酸、約0.25%-2%甘胺酸、約1%-4%甘露醇和約0.005%-0.05%聚山梨醇酯80。

【請求項62】 如請求項61所述的方法，其中所述醫藥上可接受的載劑包含約

10 mM組胺酸、約2%甘胺酸、約2%甘露醇和約0.01%聚山梨醇酯80。

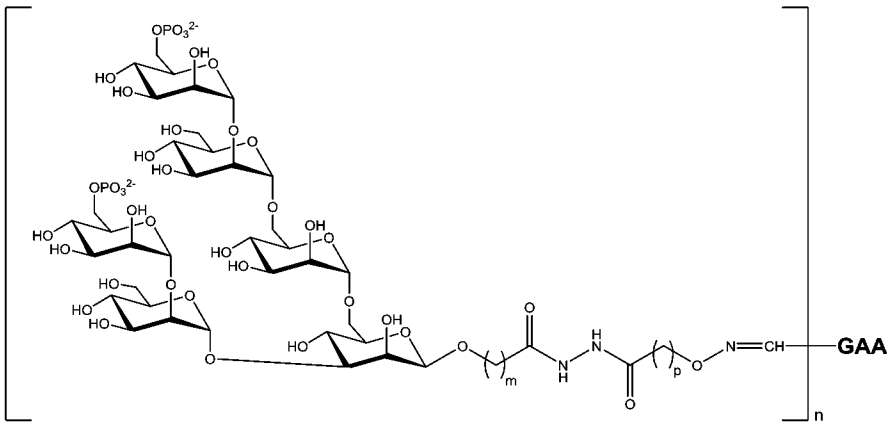
【請求項63】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中所述寡糖-蛋白質接合物具有式II的結構：



(II)，

其中 GAA 是酸性 α-葡糖苷酶，L'是化學連接子，並且 n 是 1 至 10。

【請求項64】 如請求項63所述的方法，其中所述寡糖-蛋白質接合物具有式III的結構：



(III)，

其中 GAA 是酸性 α-葡糖苷酶，n 是 1 至 10，並且其中 m 和 p 獨立地選自範圍為 1 至 10 的整數。

【請求項65】 如請求項64所述的方法，其中m是3並且p是1。

【請求項66】 如請求項64或65所述的方法，其中n是5-7。

【請求項67】 如請求項1-66中任一項所述的方法，其中所述GAA是在中國倉鼠卵巢（CHO）細胞中產生的人GAA。

【請求項68】 如請求項67所述的方法，其中所述人GAA具有醣化形式α。

【請求項69】 如前述請求項中任一項所述的方法，其中所述寡糖-蛋白質接合物是艾瓦葡糖苷酶α (avalglucosidase alfa。

(發明)

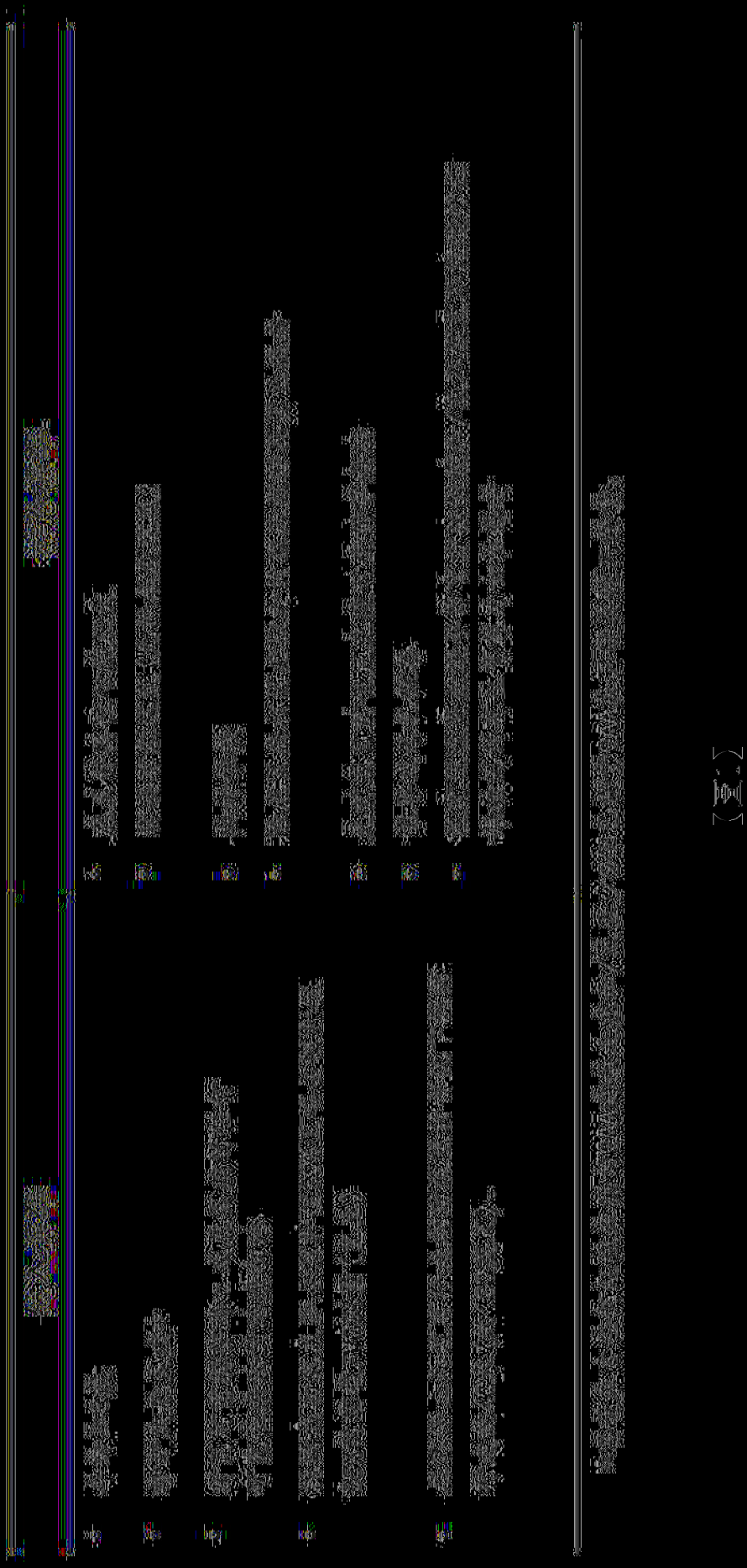
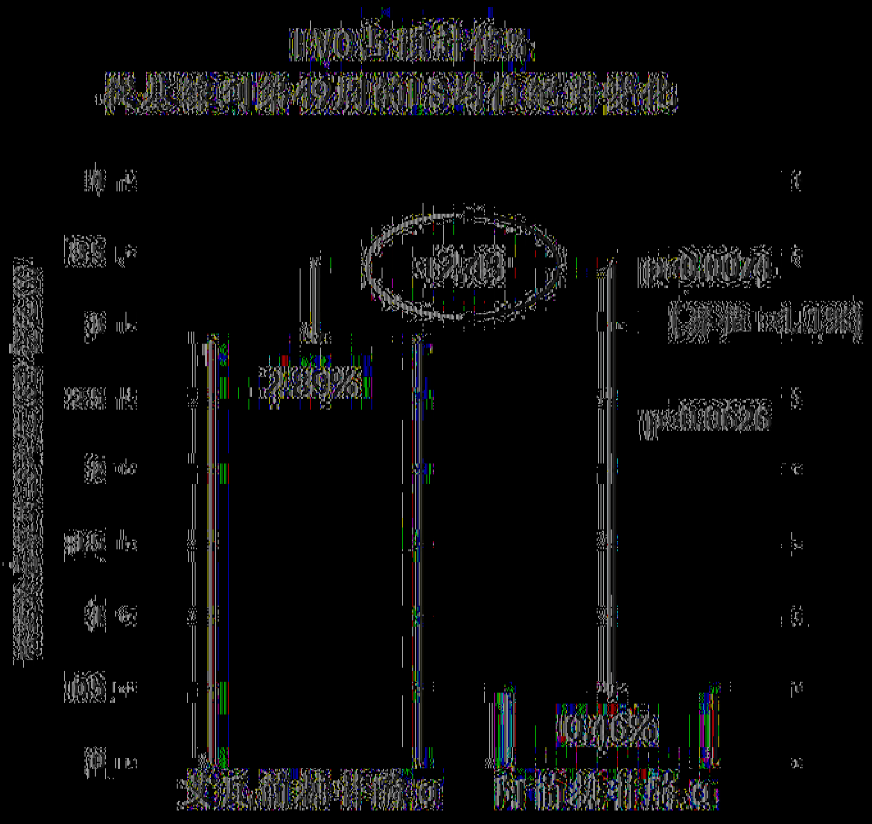
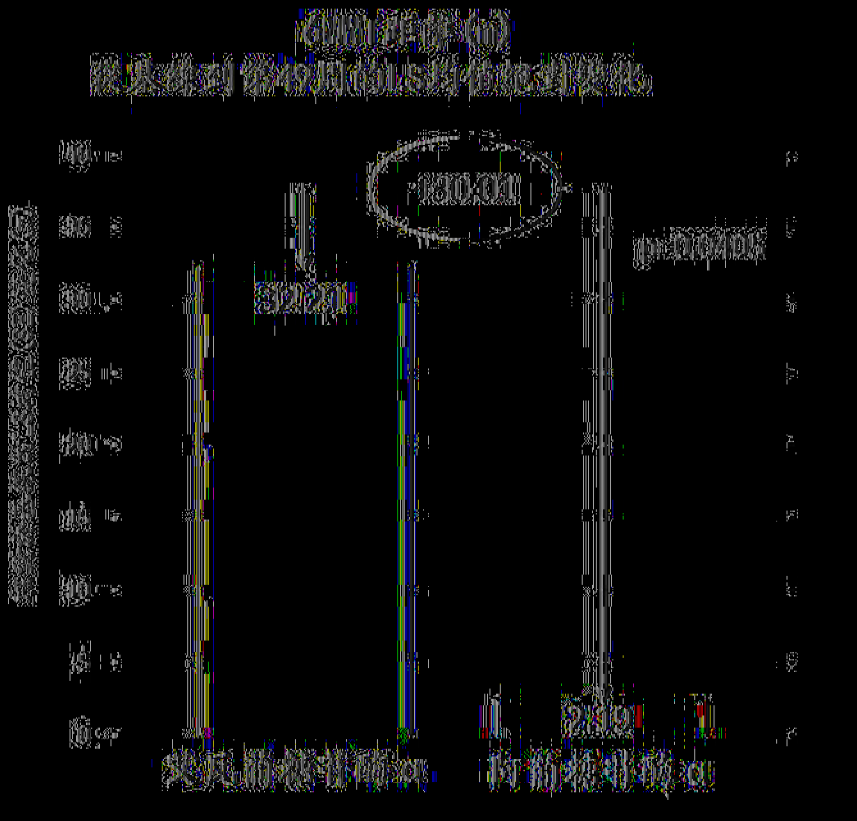


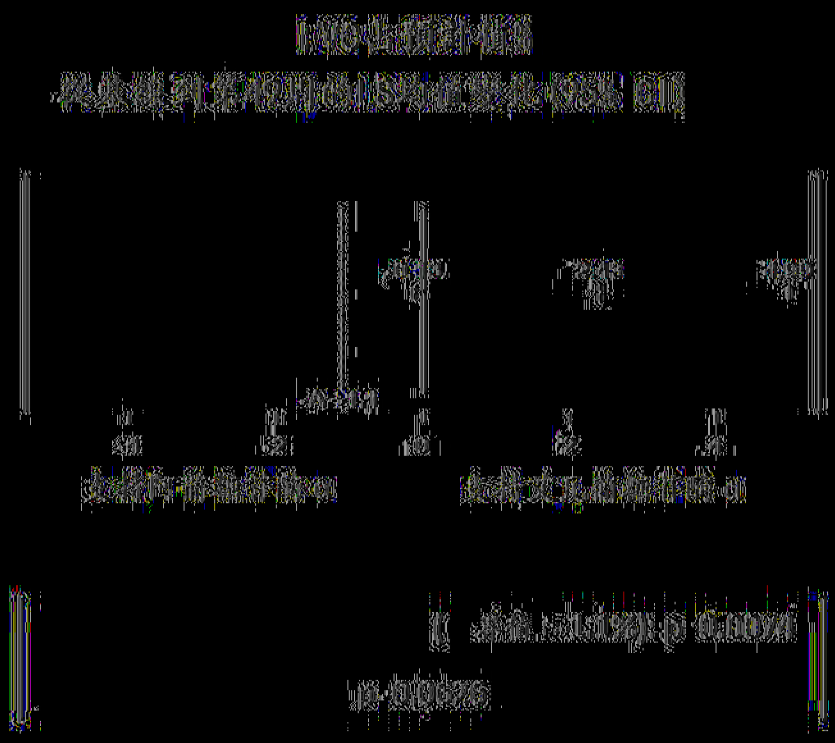
圖 2



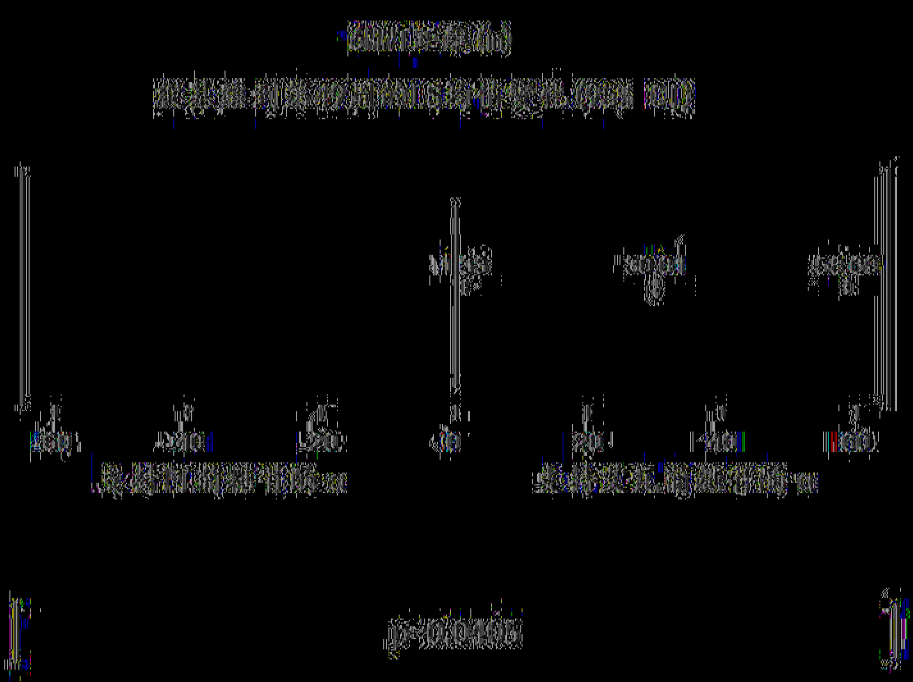
|(圖8A)|



|(圖8B)|



（圖9A）



（圖9B）

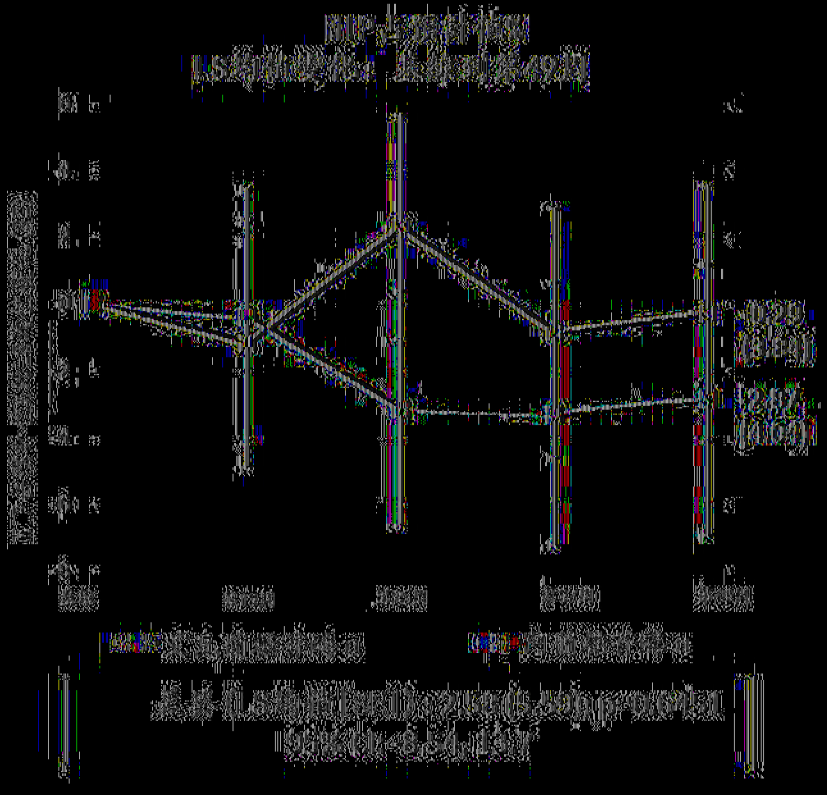


圖13A

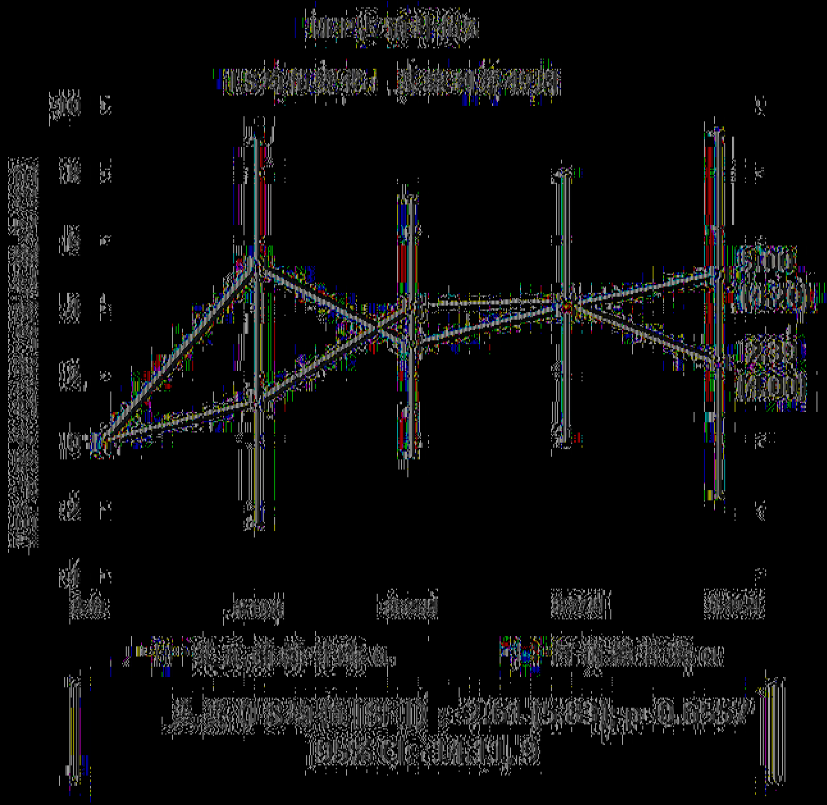
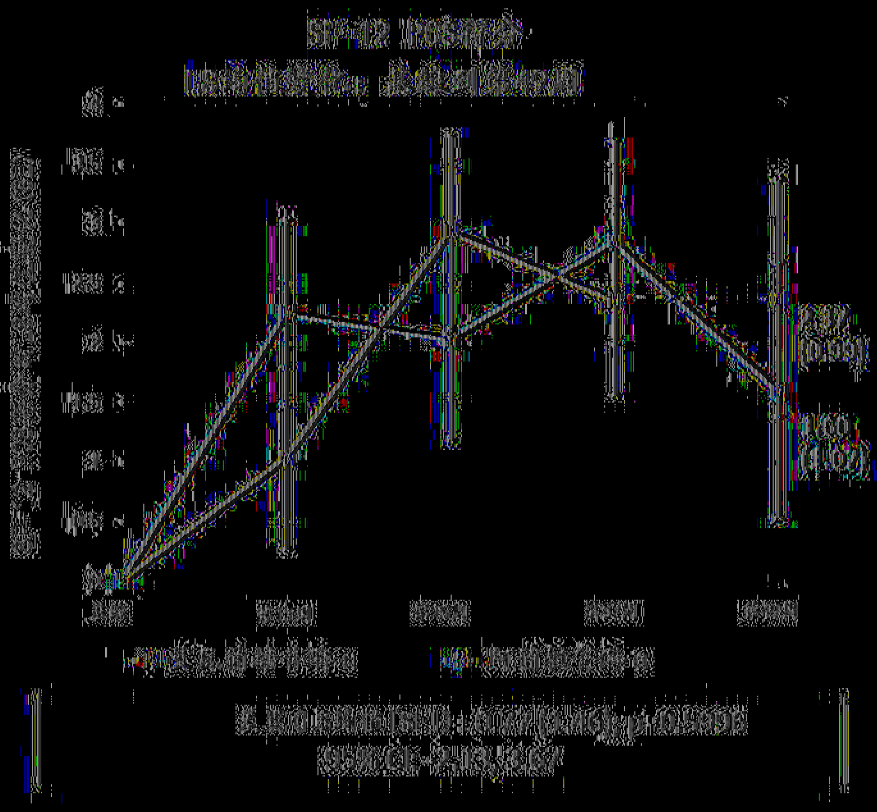
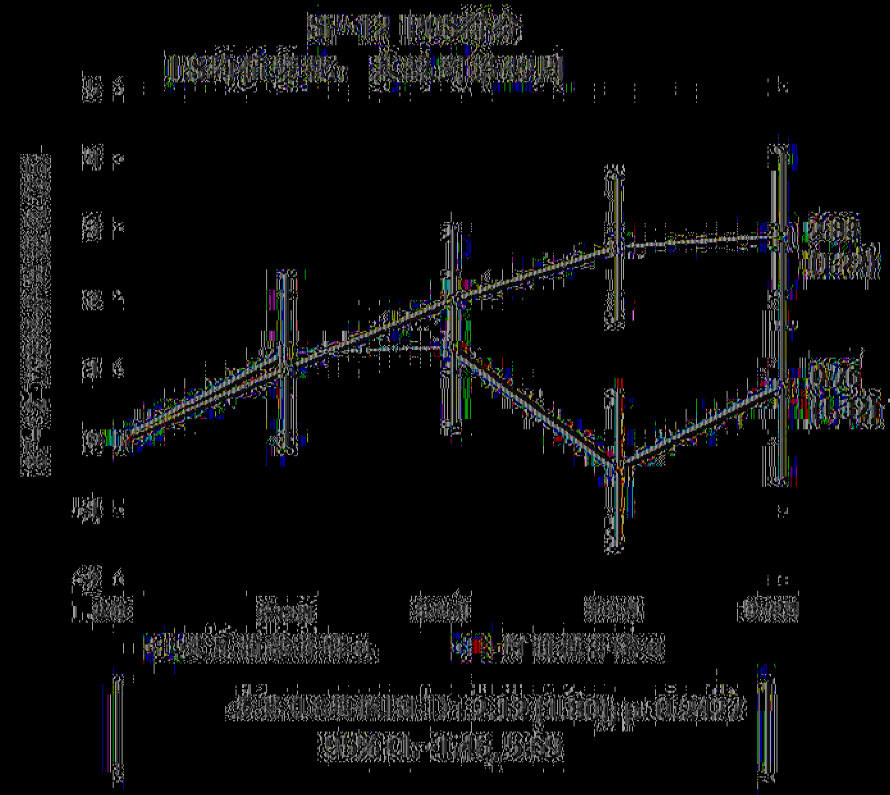


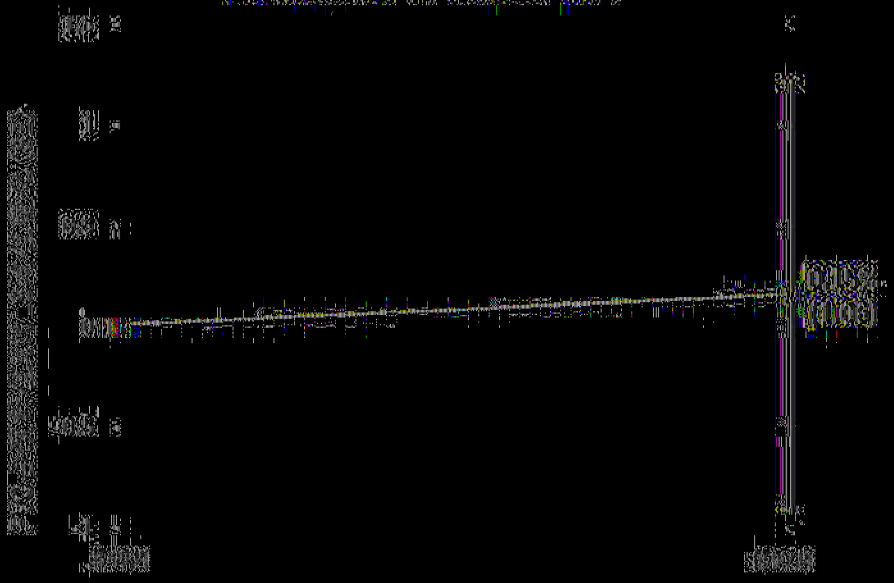
圖13B

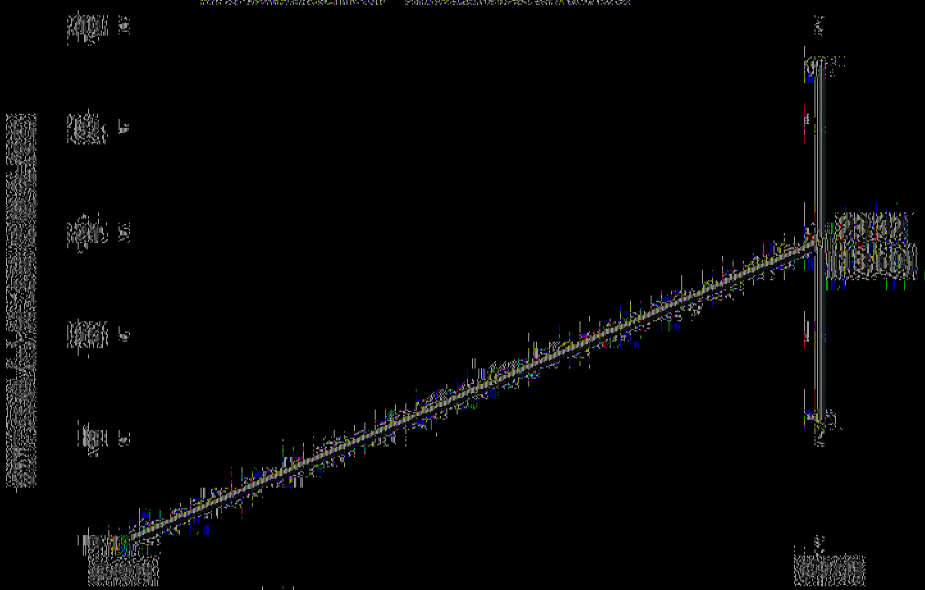


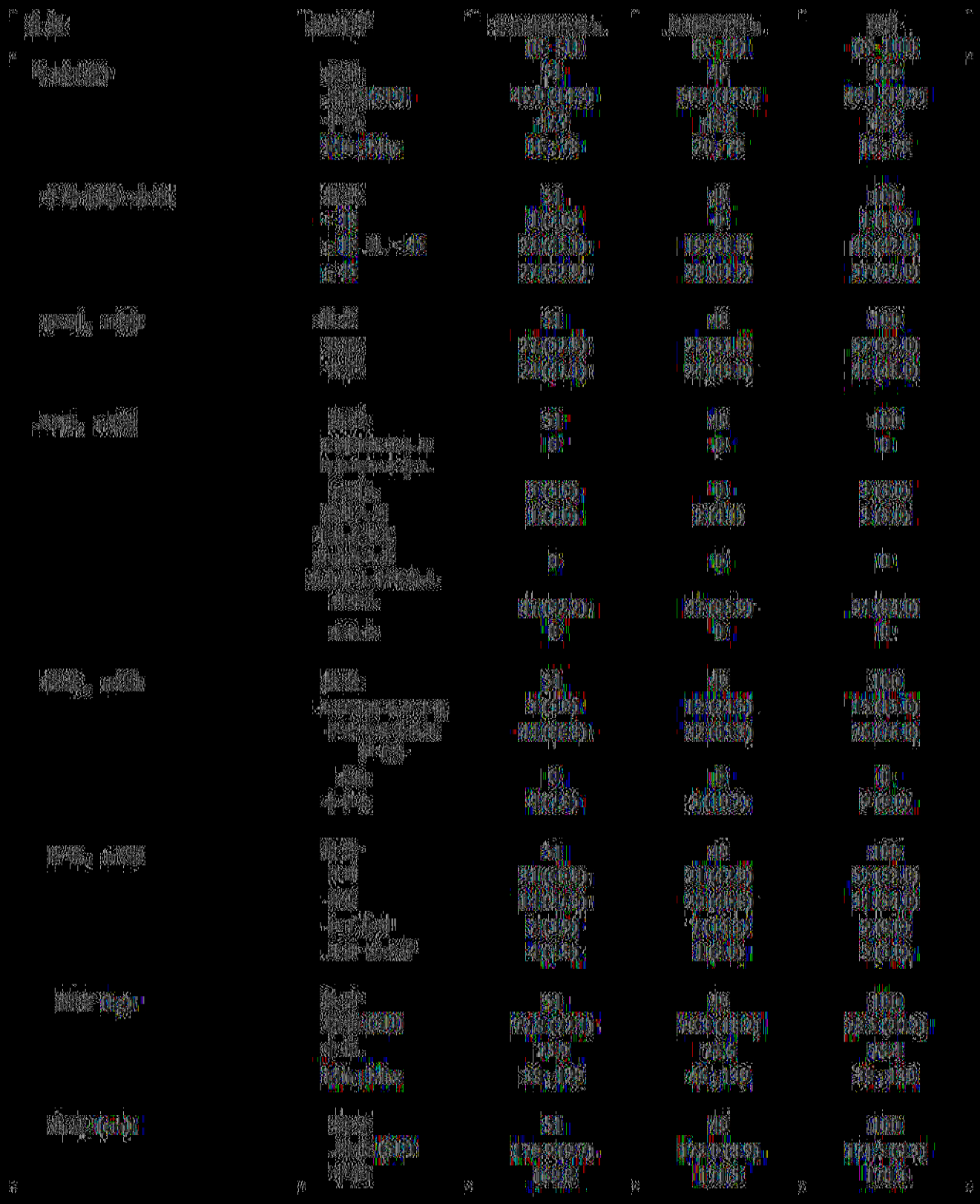
（圖16A）



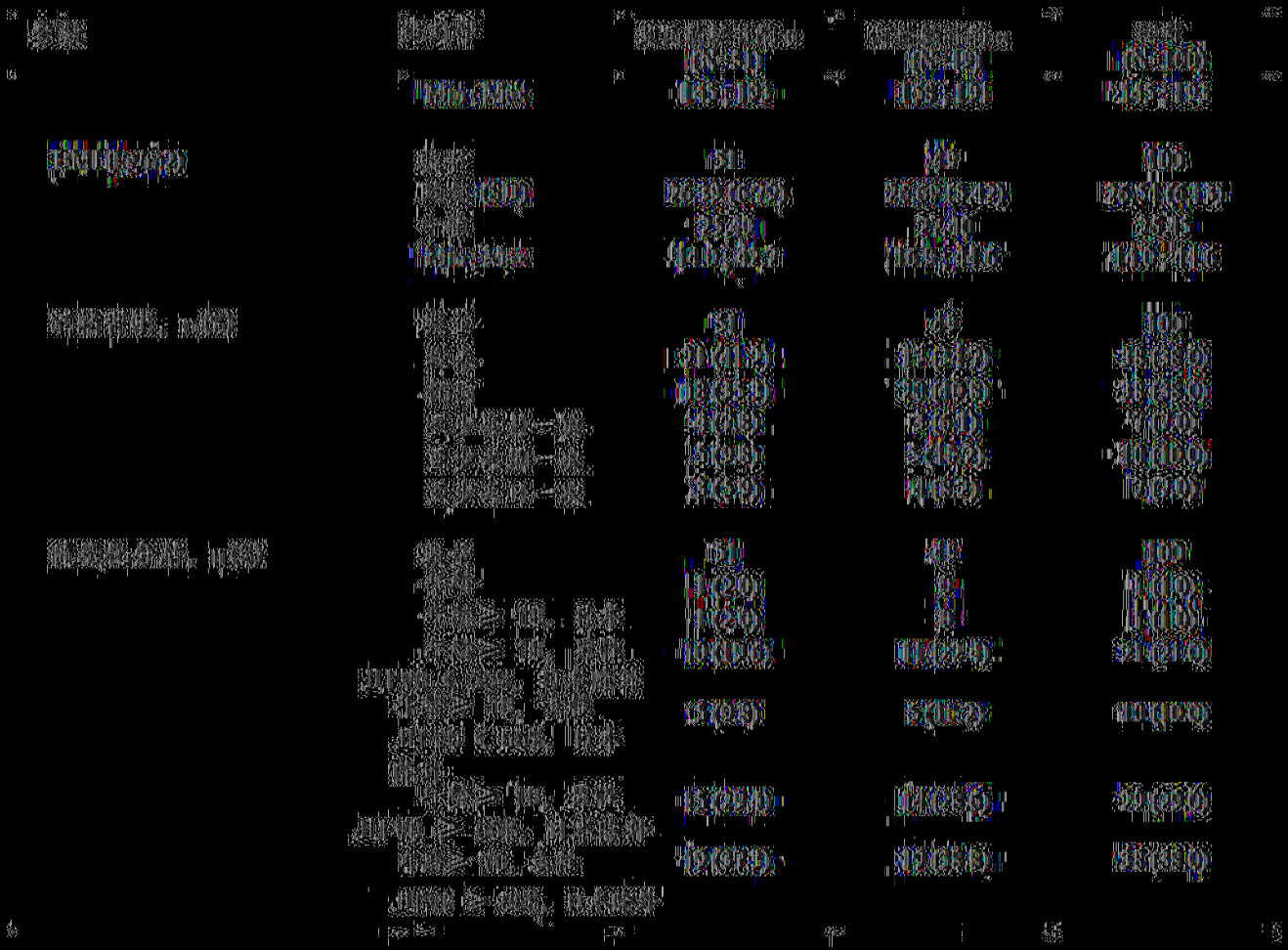
（圖16B）



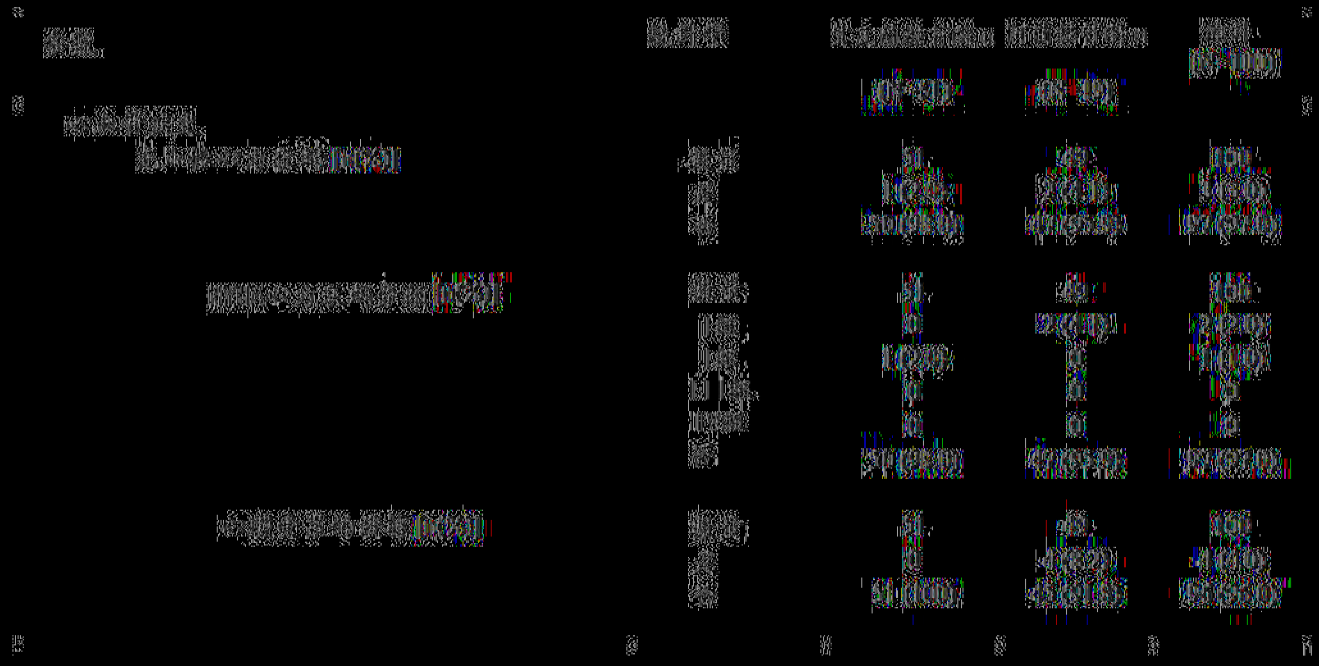




（圖20A）



（附20B）



(圖21A)



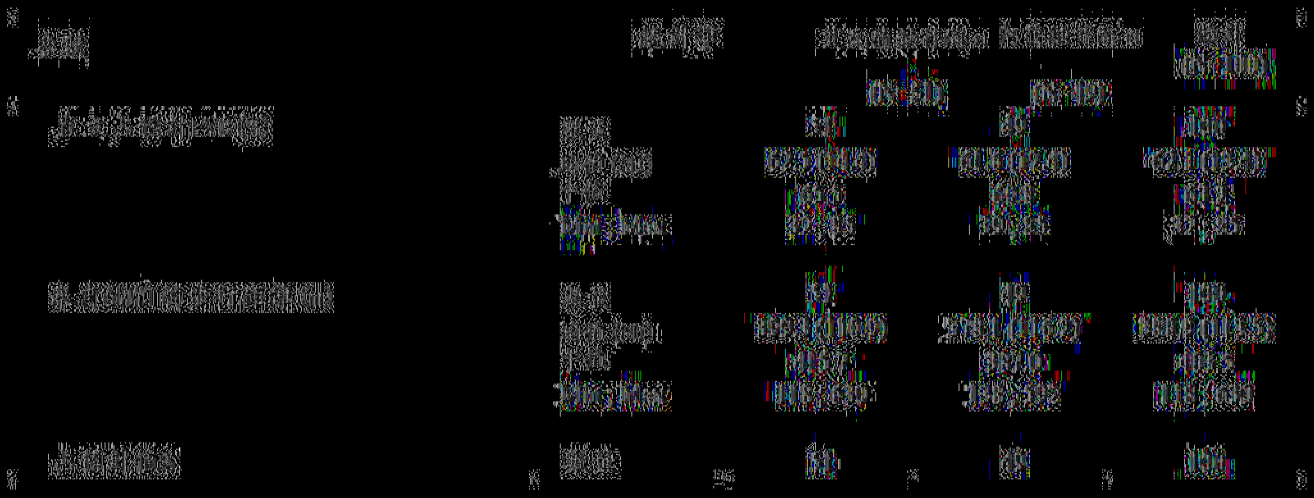
(圖21B)



(圖21C)

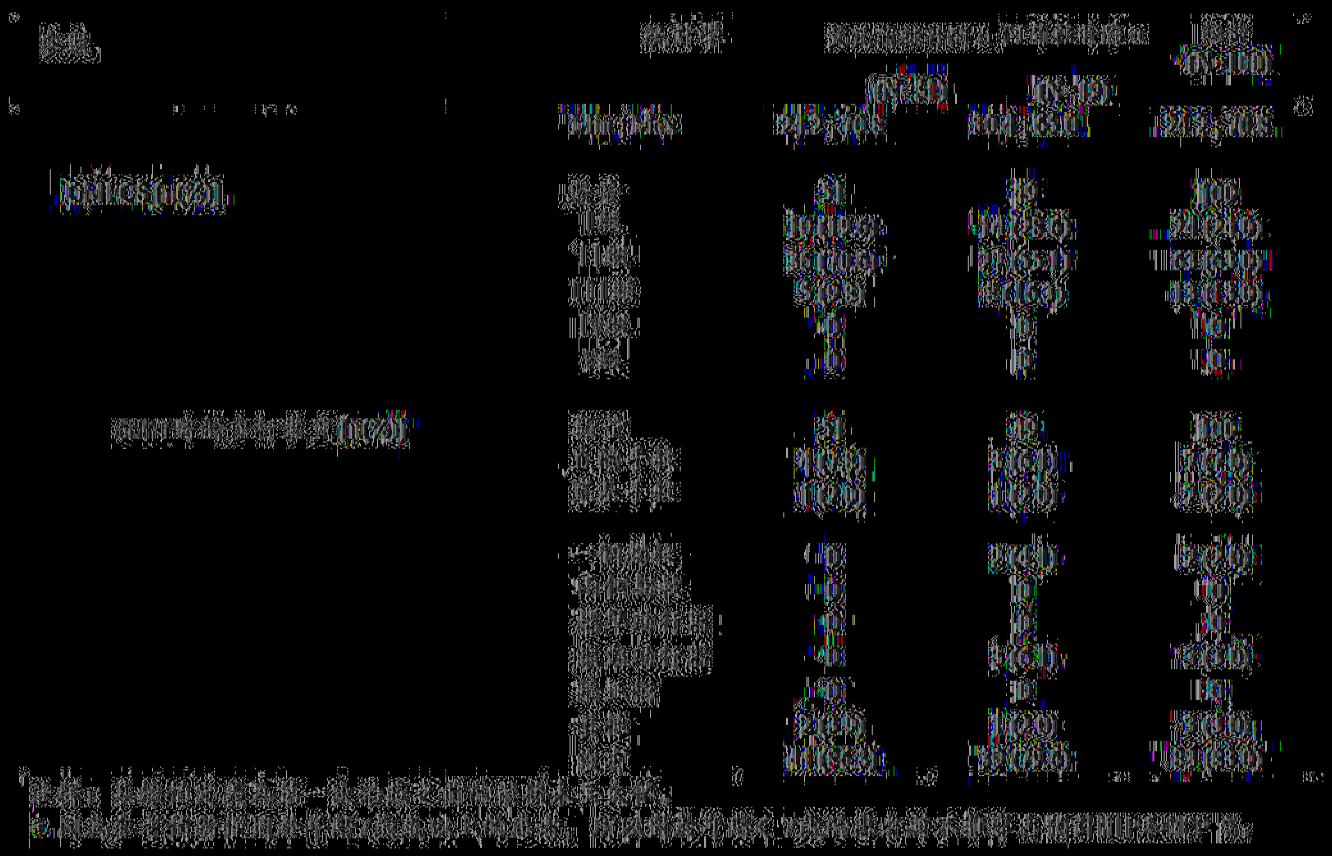


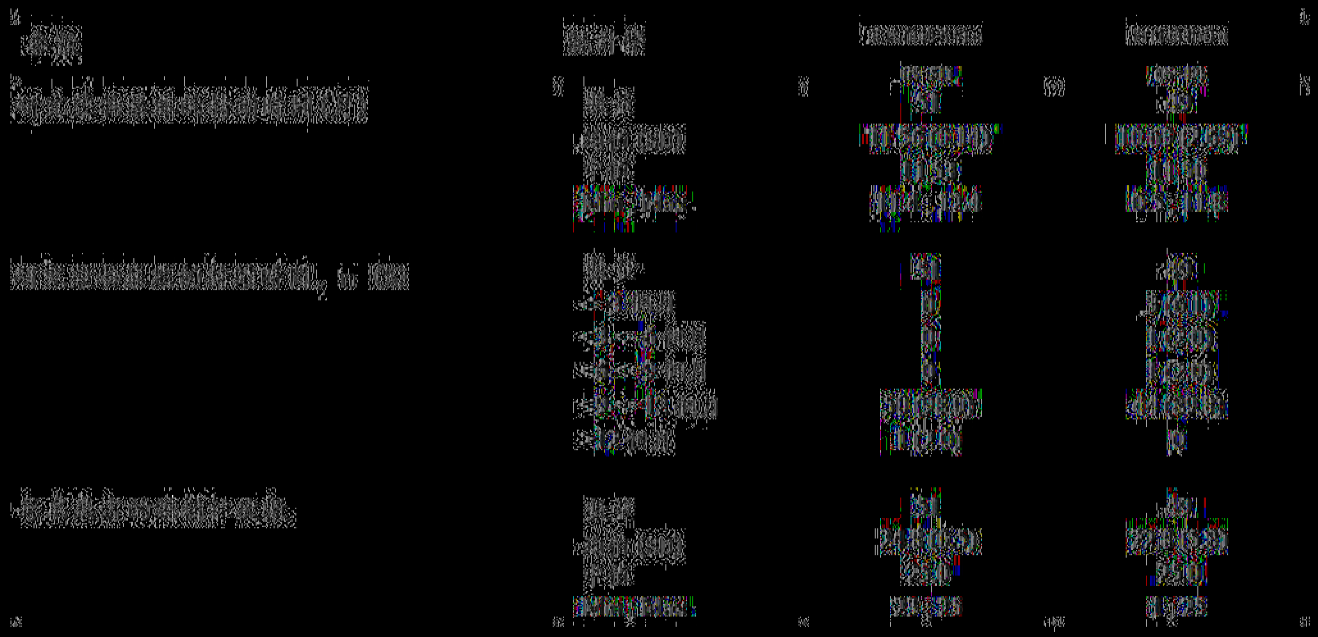
|(圖21D)|



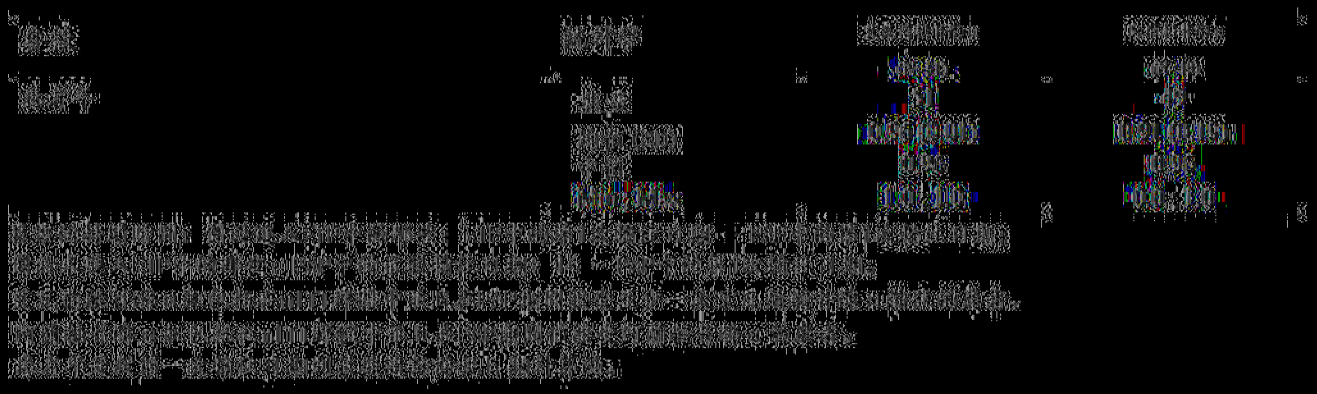
（共22人）



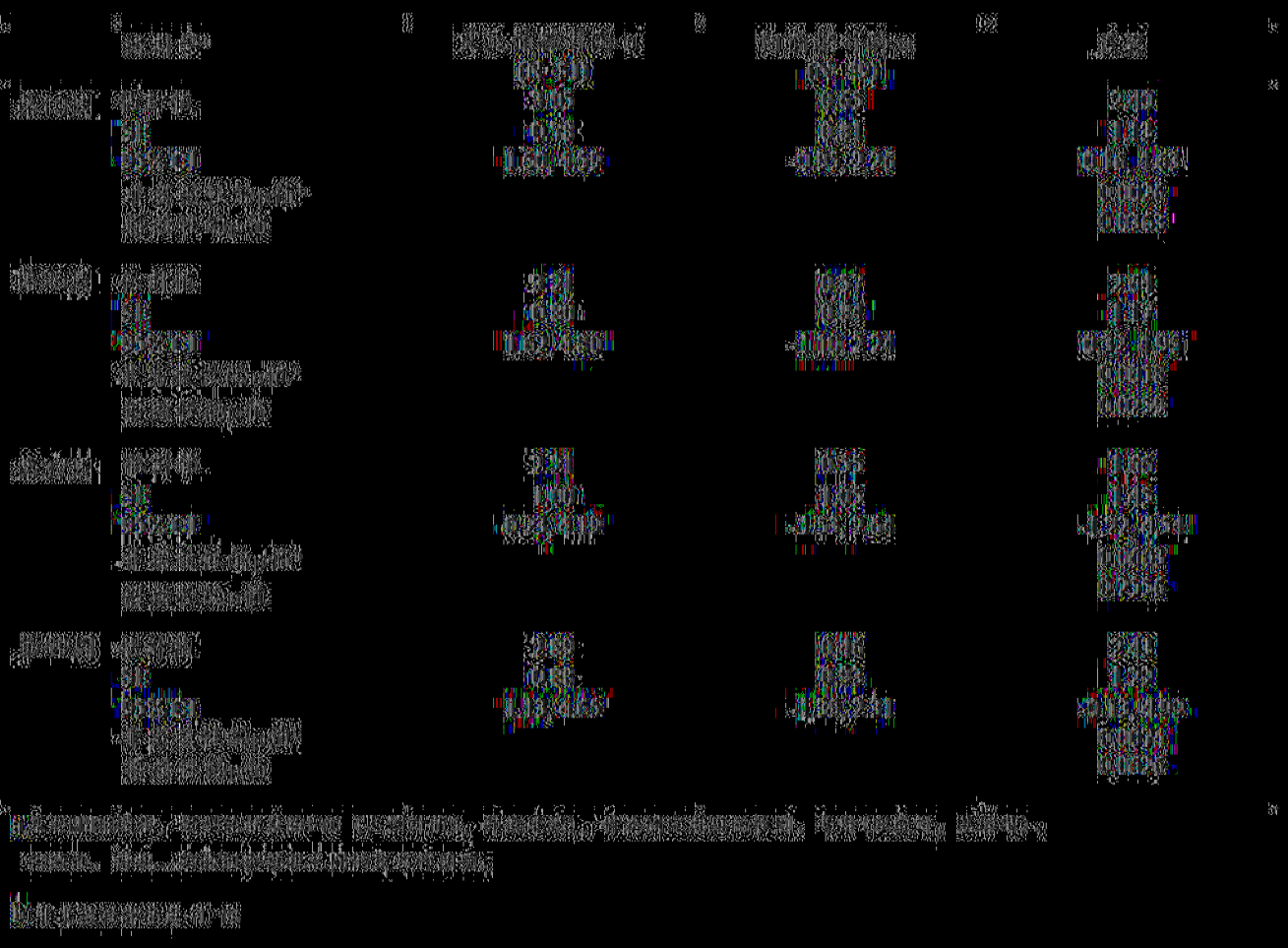




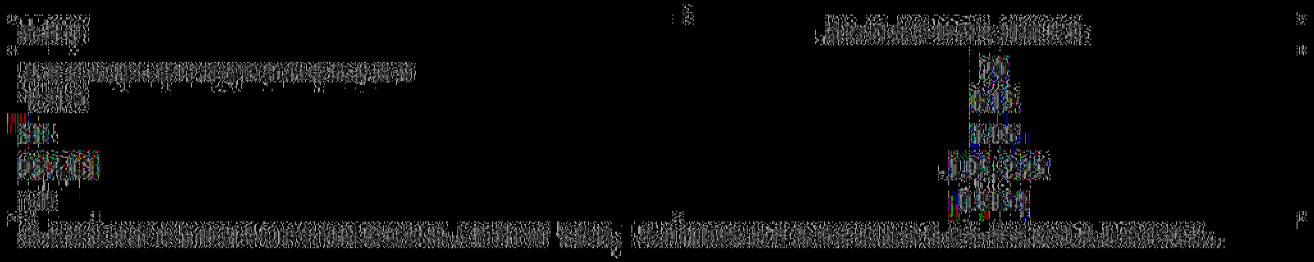
（圖23A）



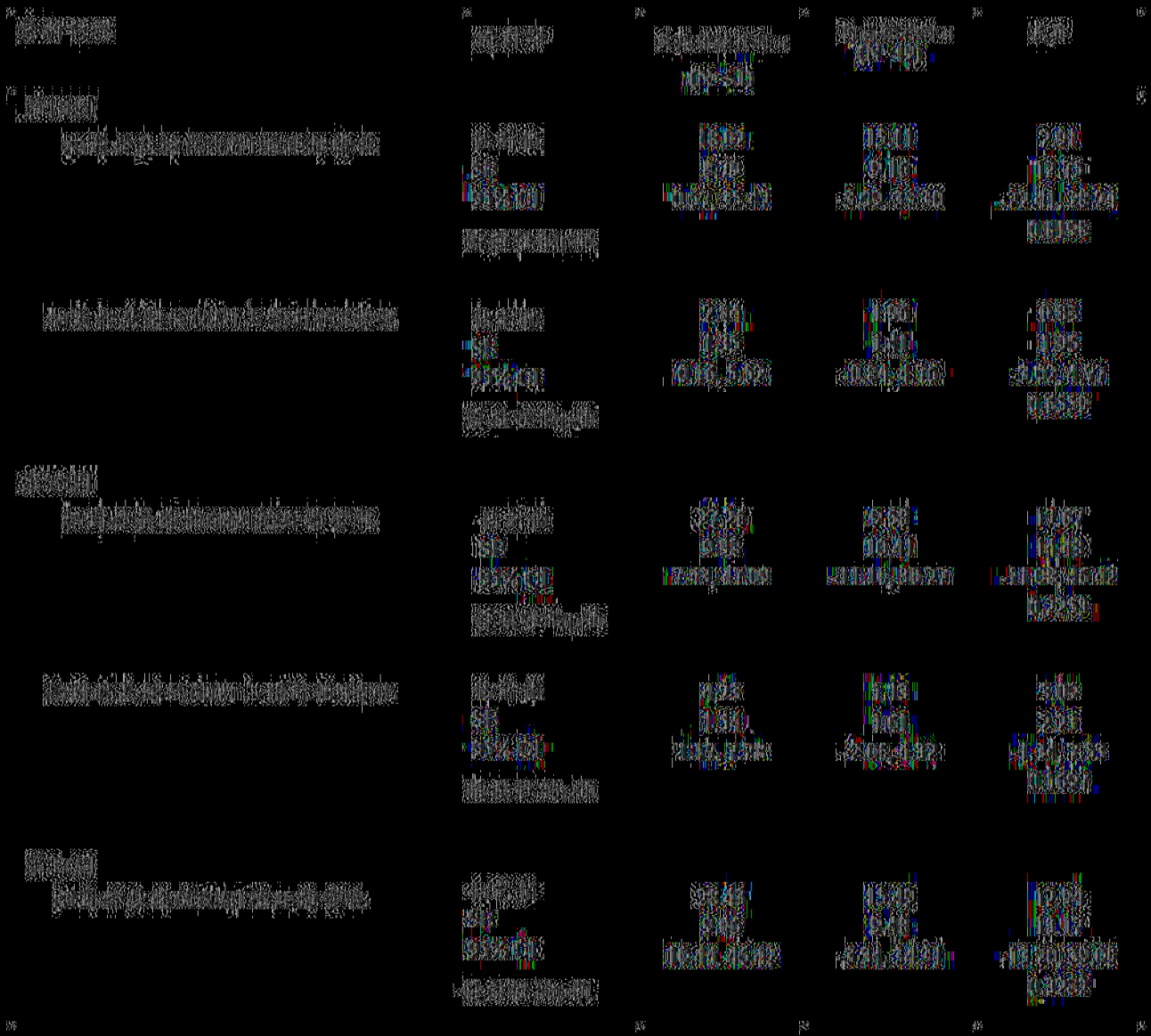
（圖23B）



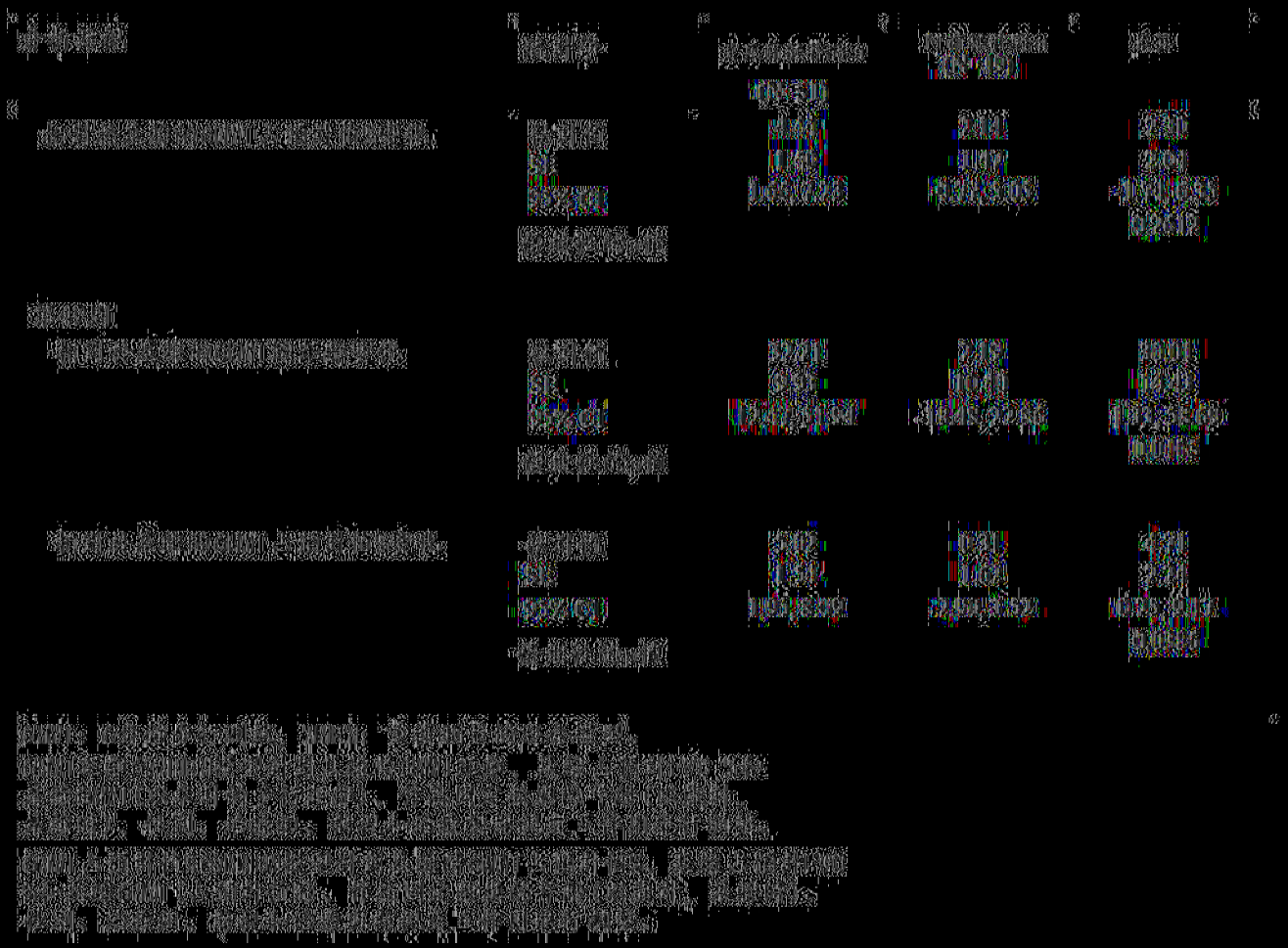
（圖24）

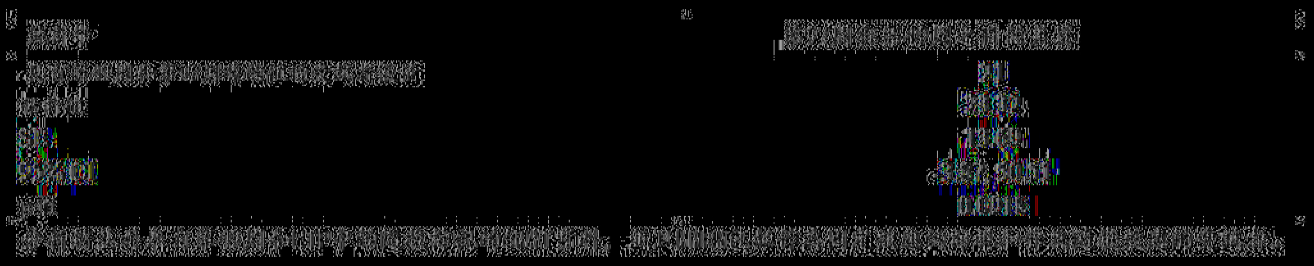


(圖25)



|（圖26A）|





圖(圖27)

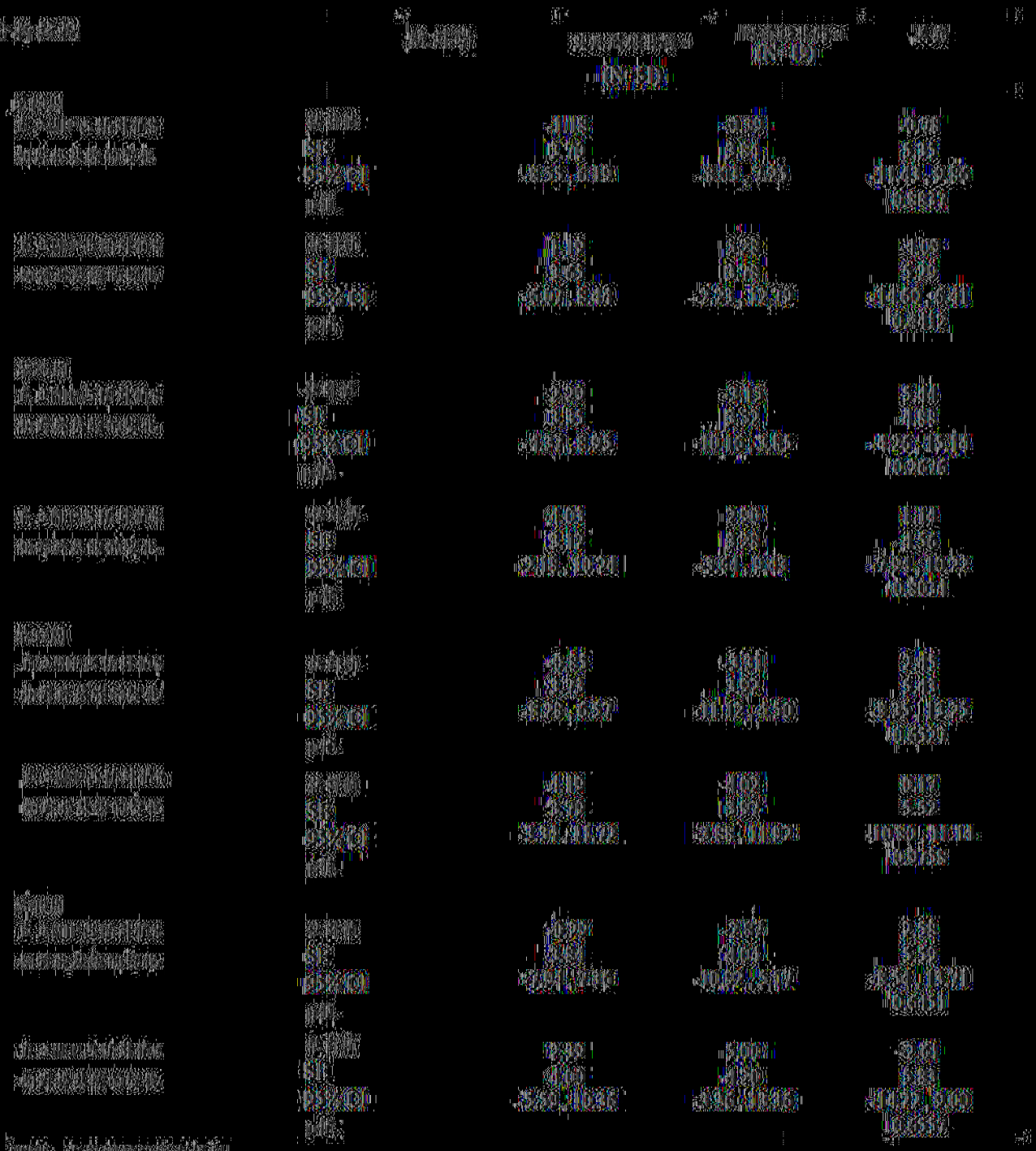
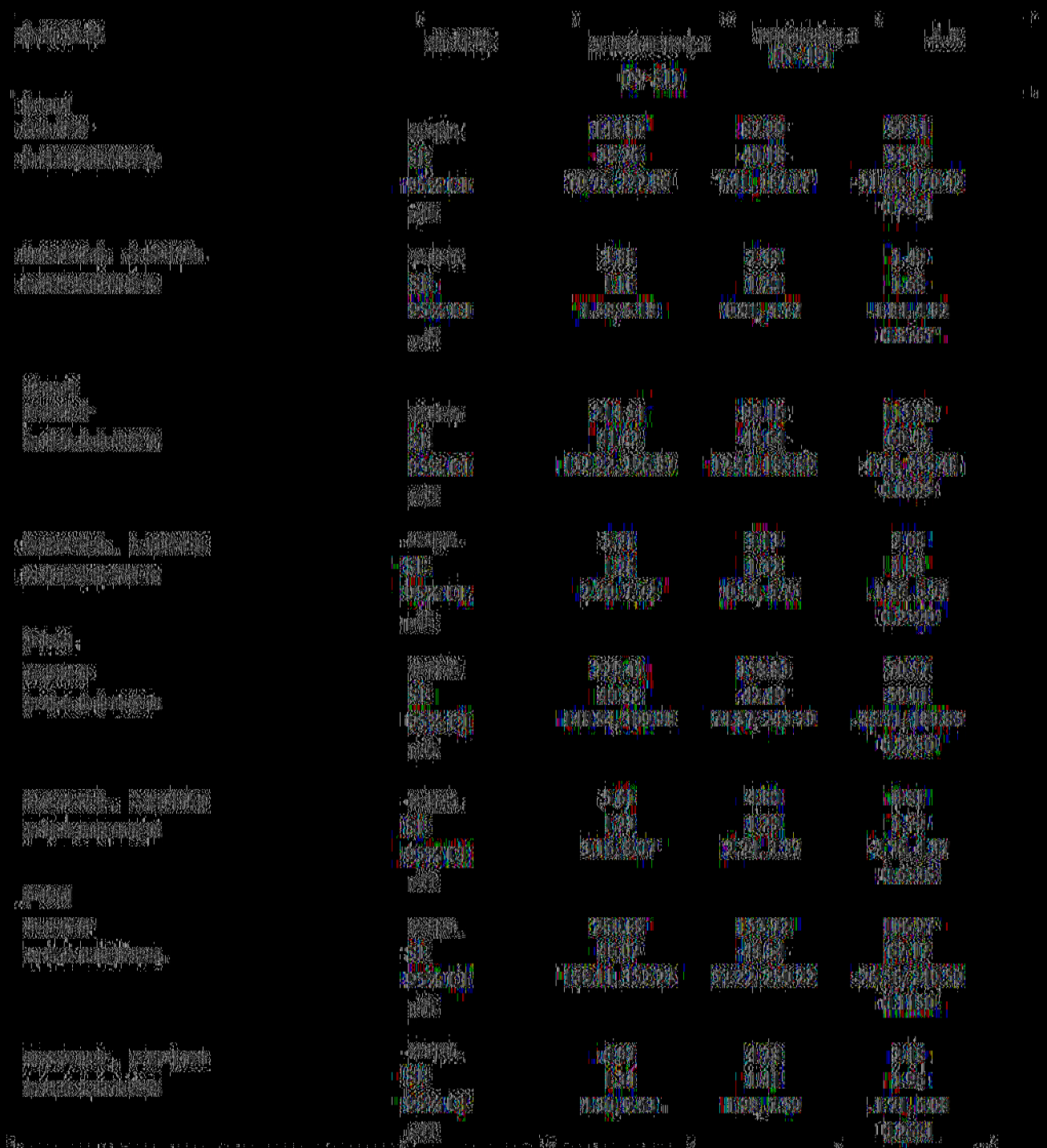
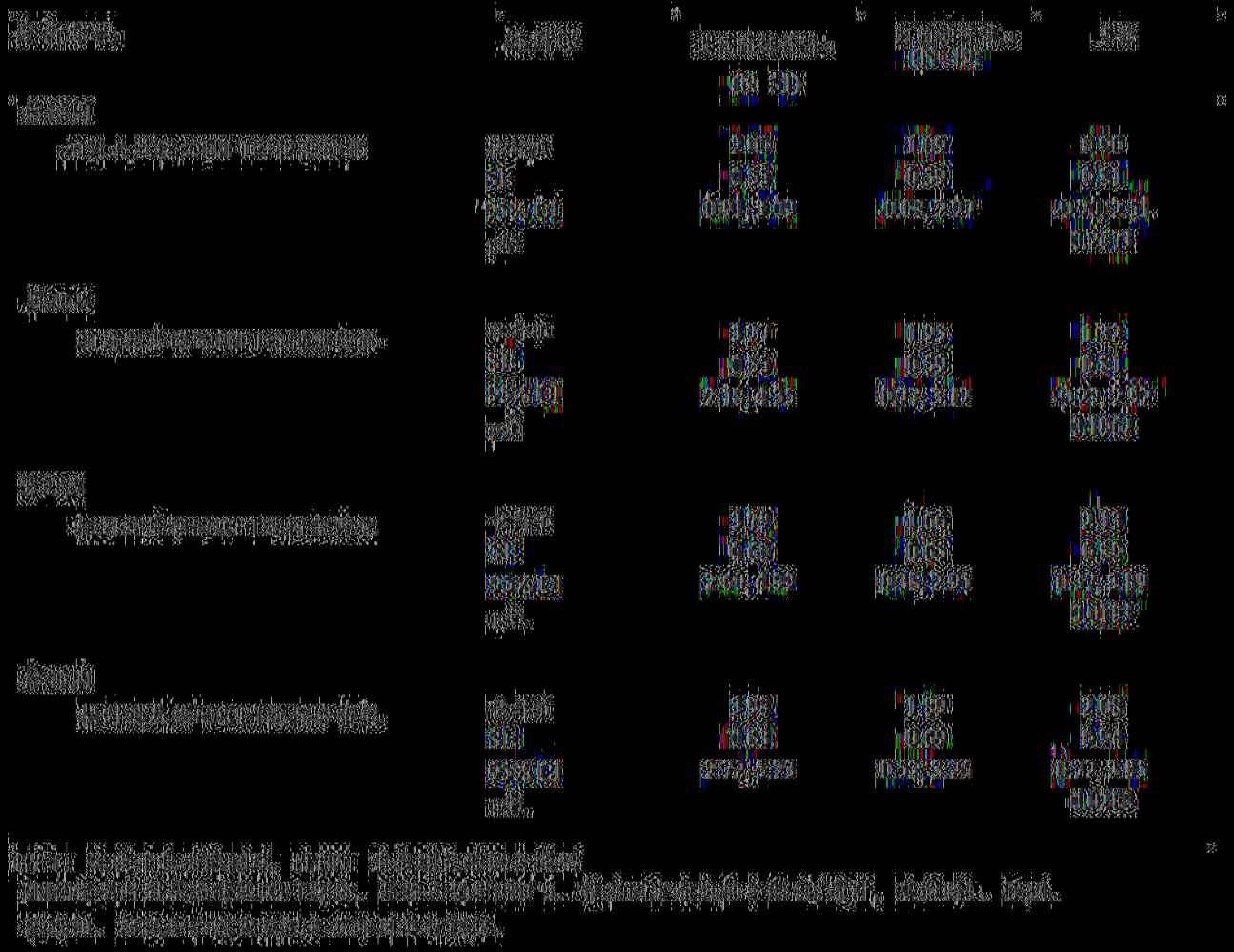
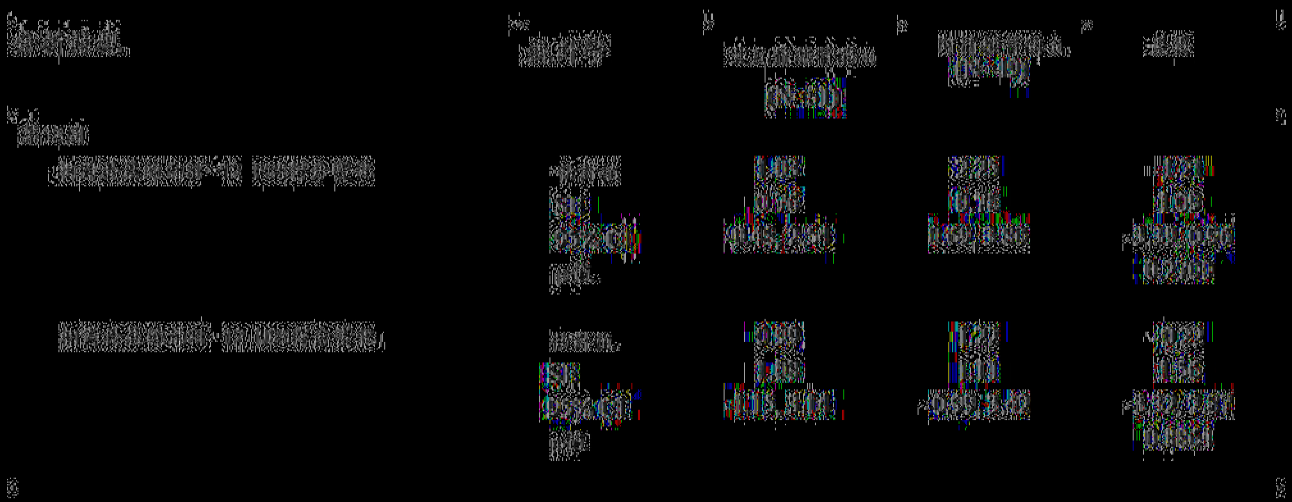


圖28

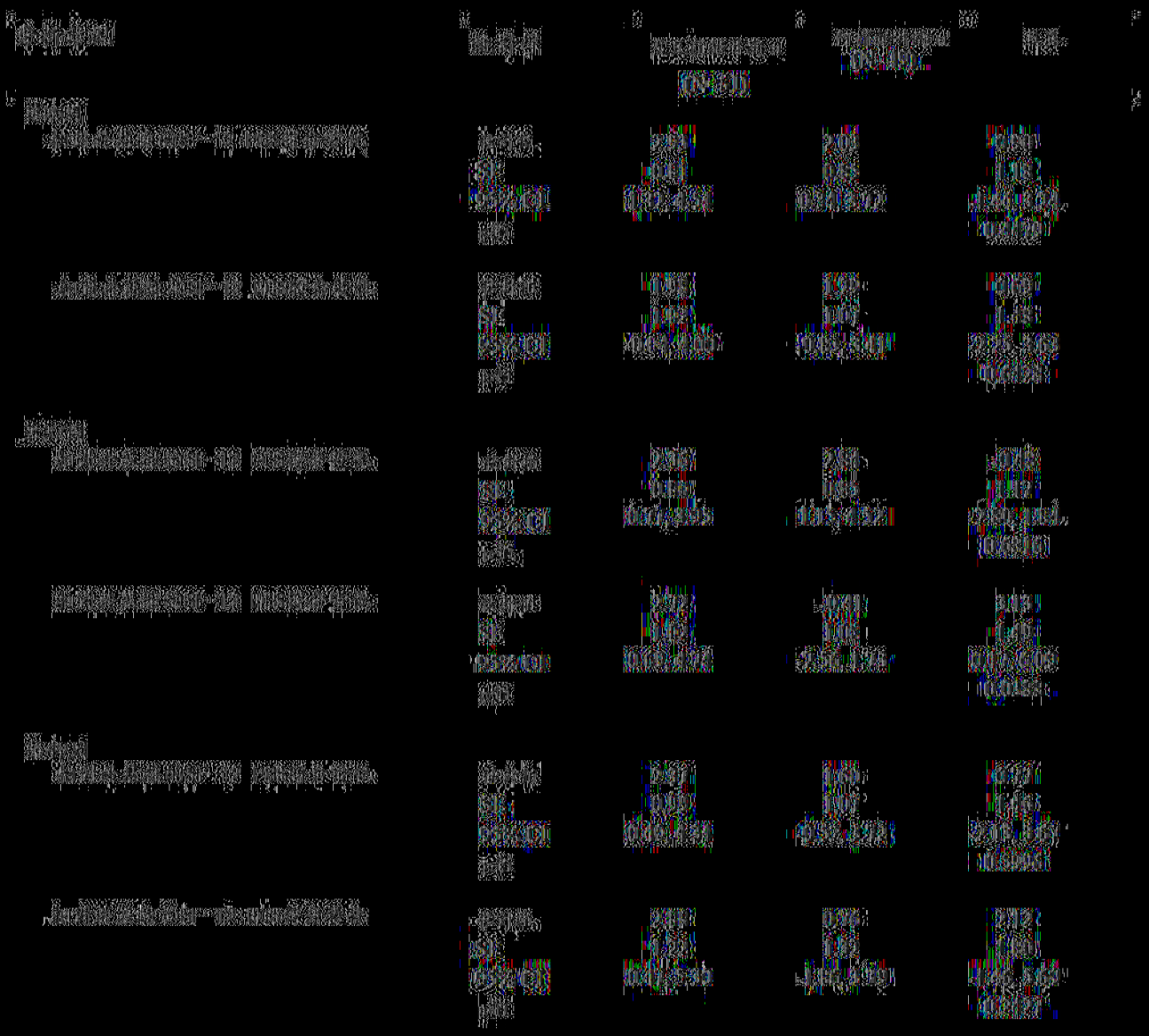




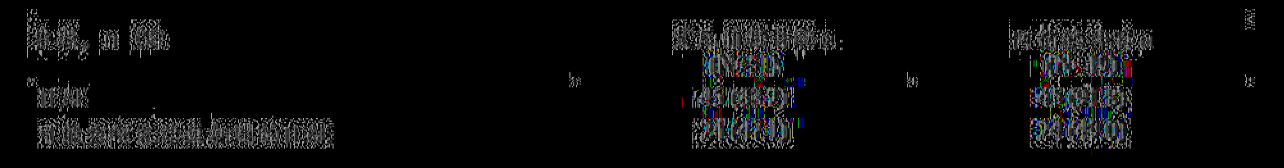
（附30）



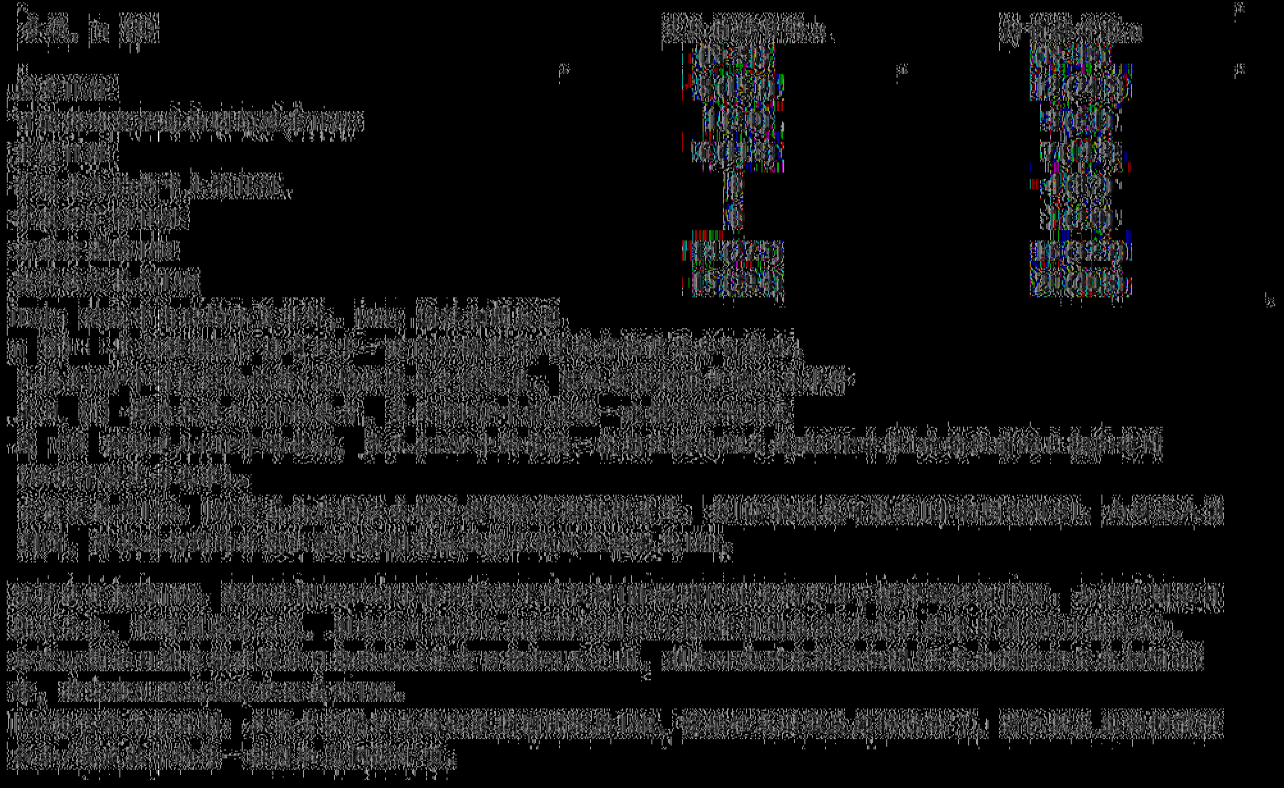
|(|H|31A)|



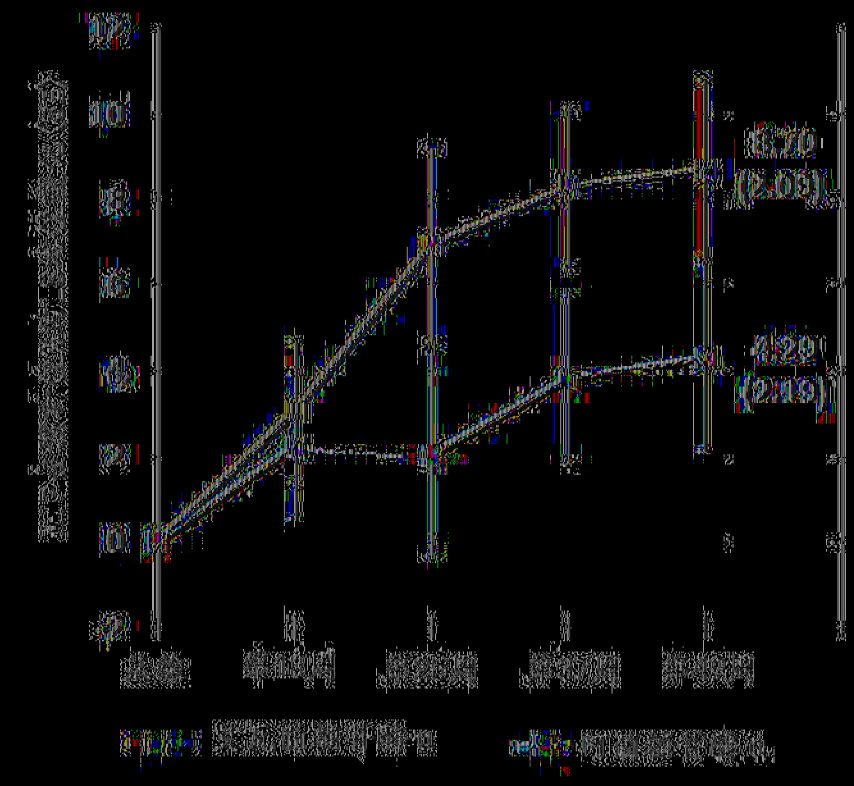




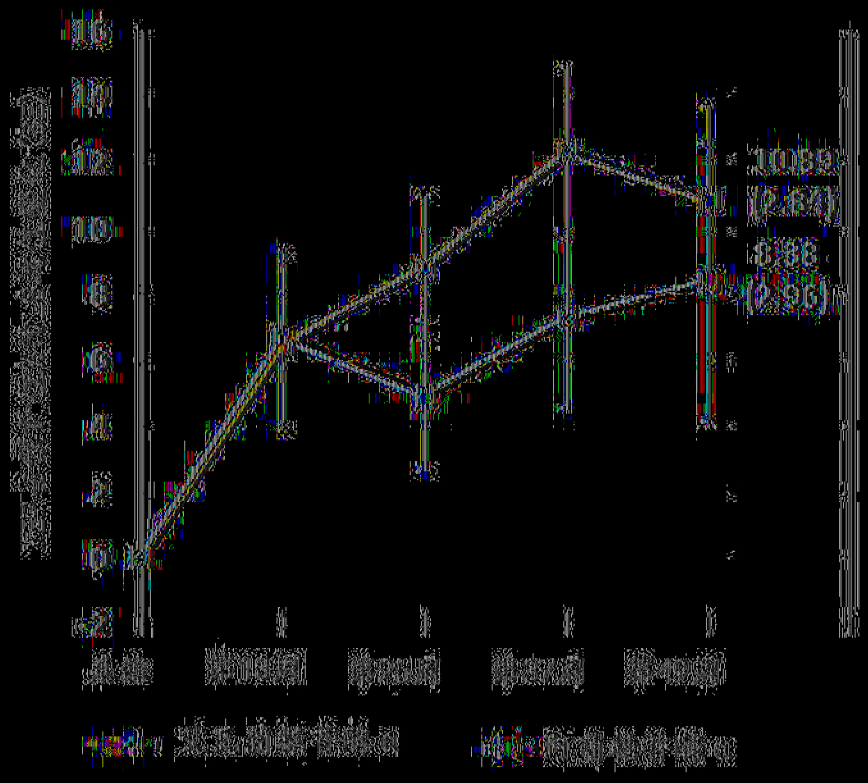
（圖32A）



（圖32B）

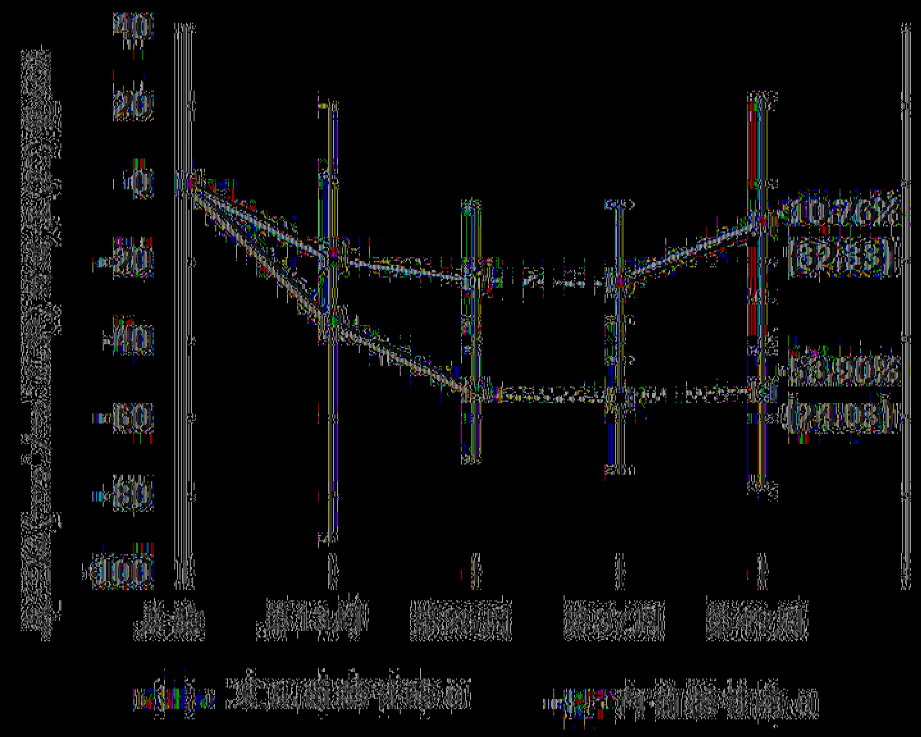


[圖33A]

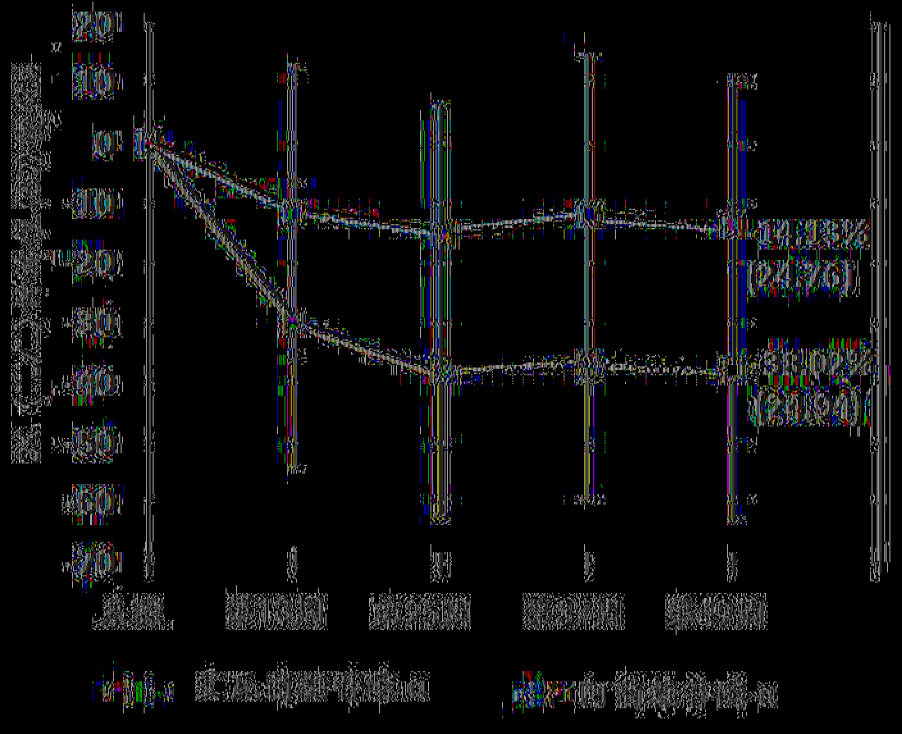


[圖33B]

（第34.2）


40
20
0
20
40
60
80
100
10.76%
(62.53)
58.90%
(24.03)

（圖35A）


20
10
0
10
20
30
40
50
60
70
12.81%
(24.76)
31.02%
(23.69)

（圖35B）

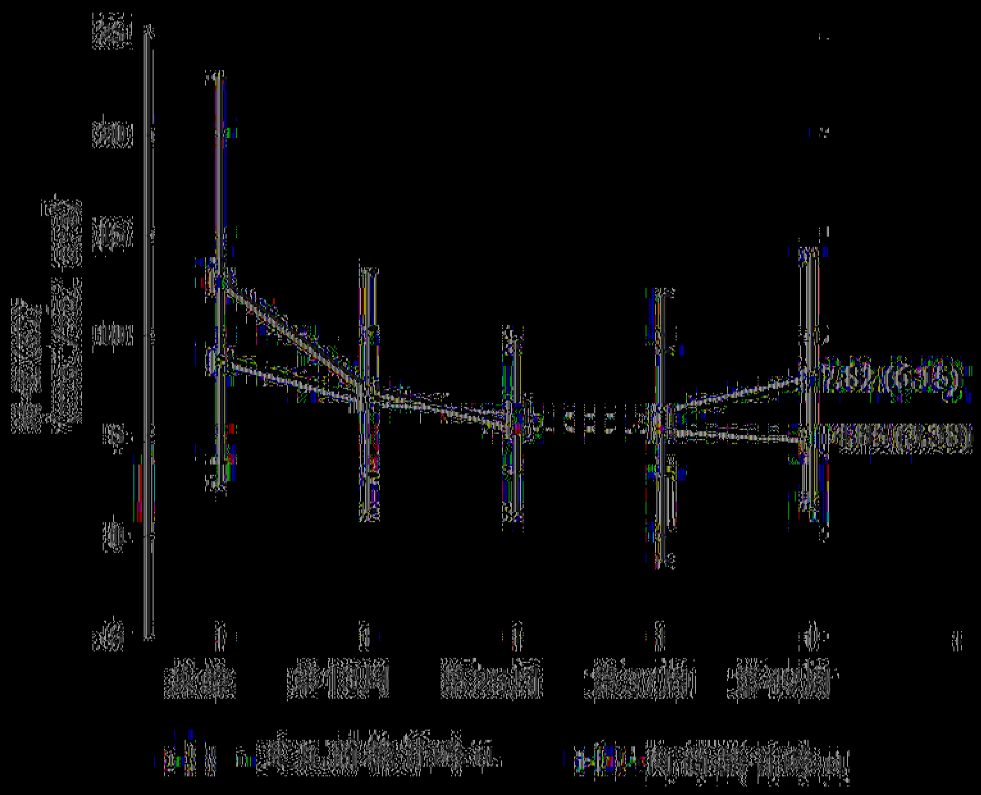


圖35C

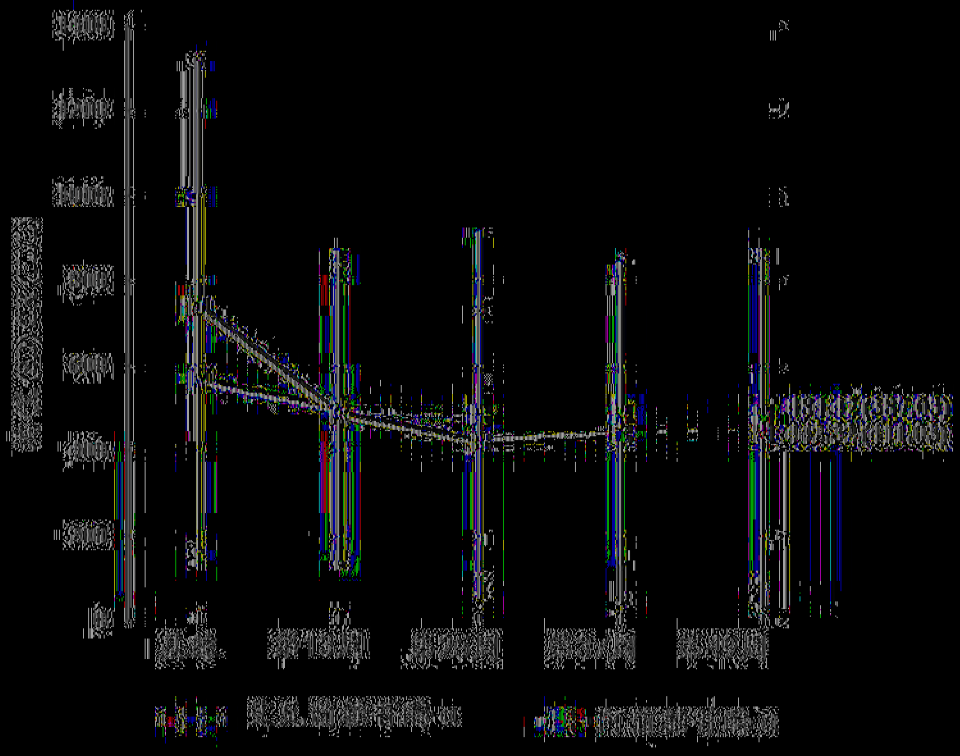
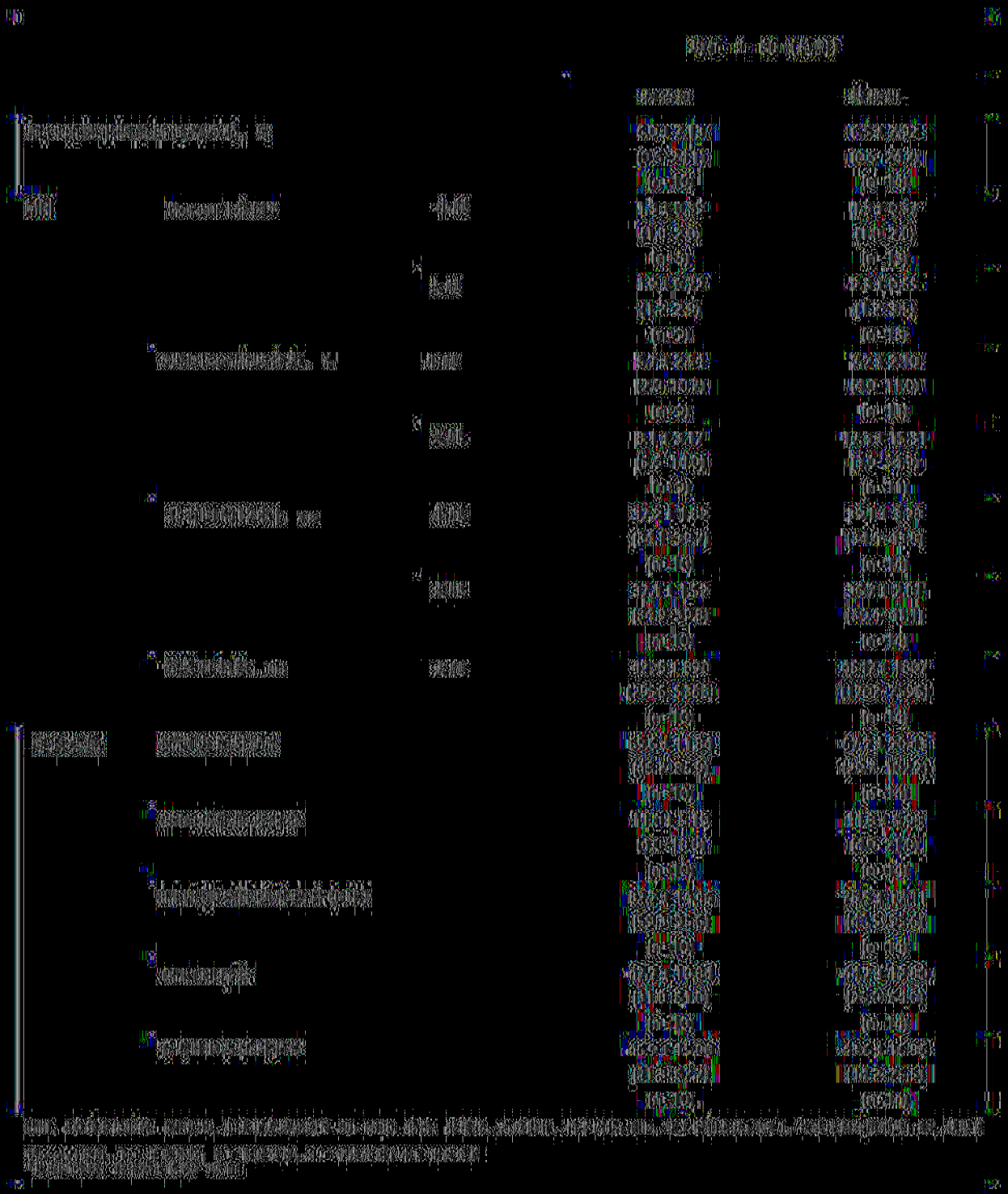
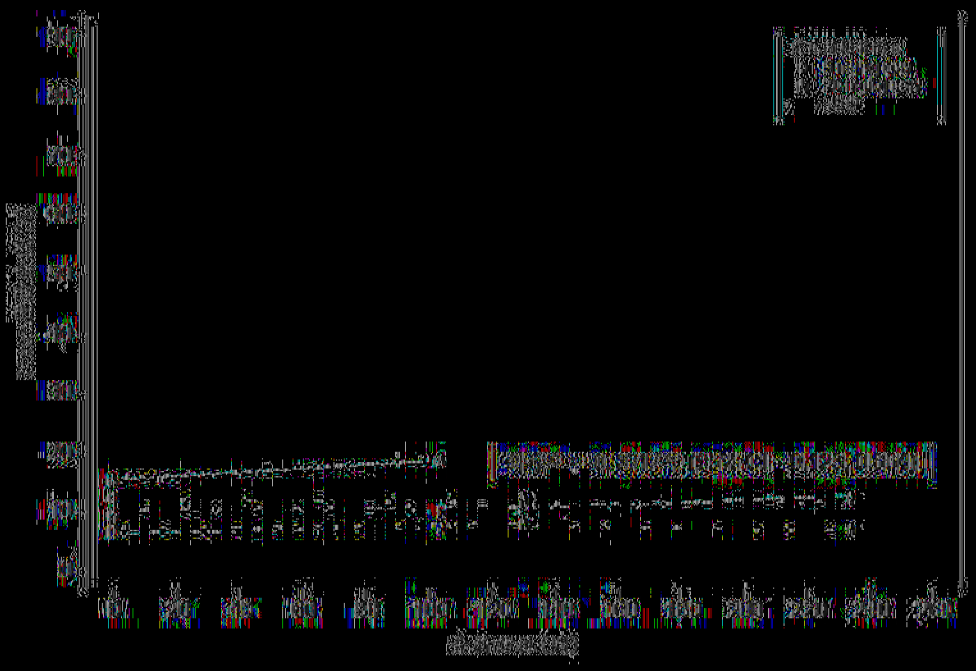


圖35D

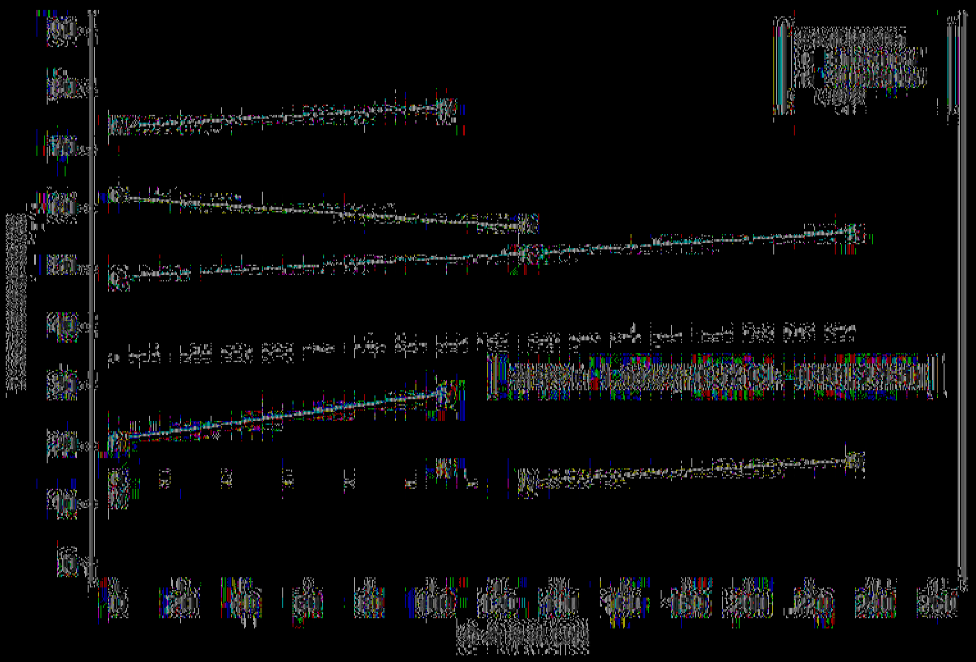
（圖373）



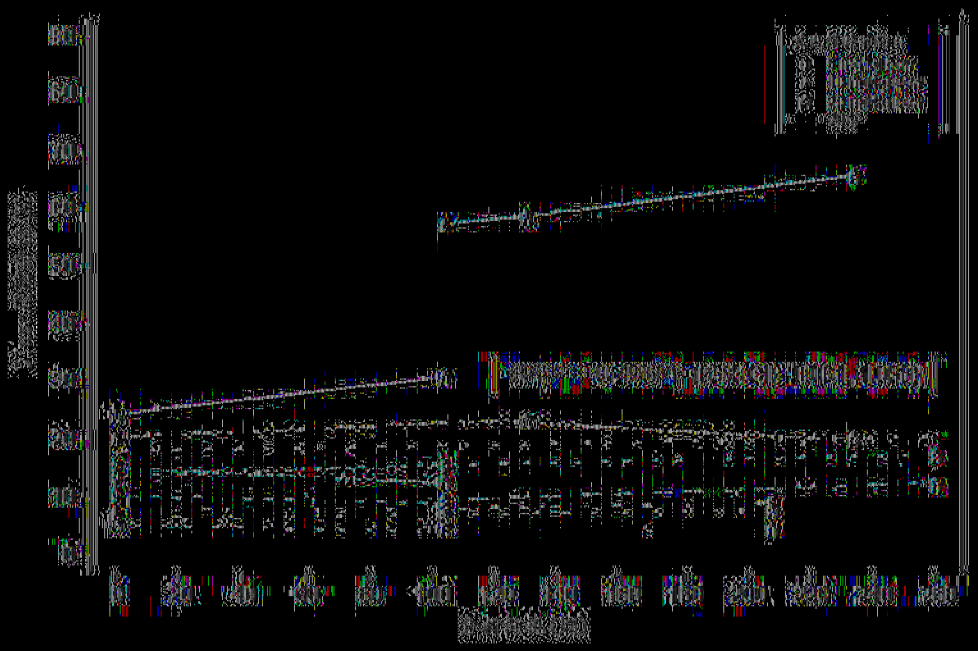
（附38）



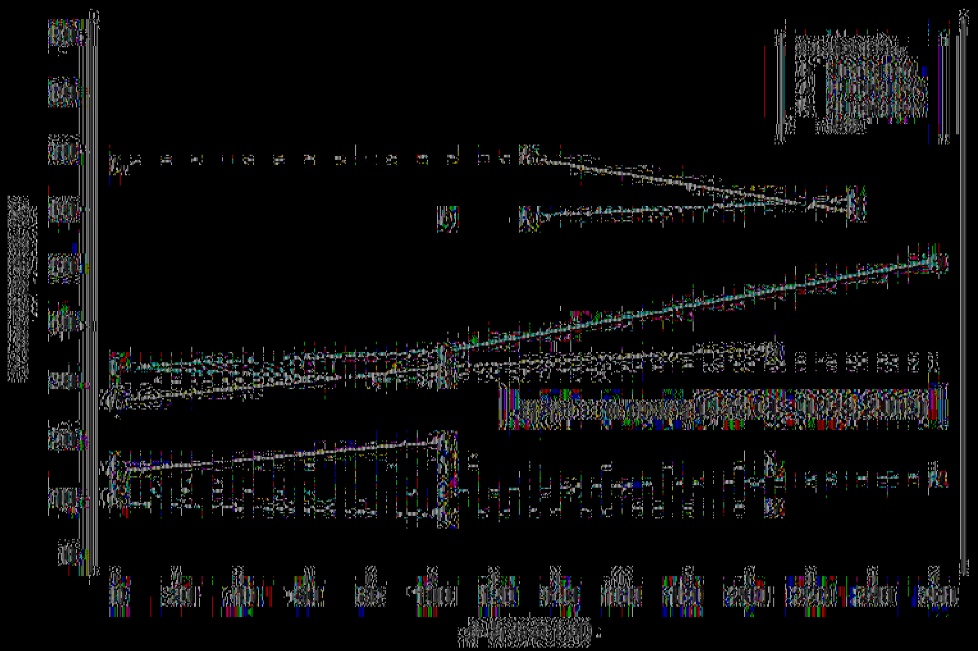
（圖10A）



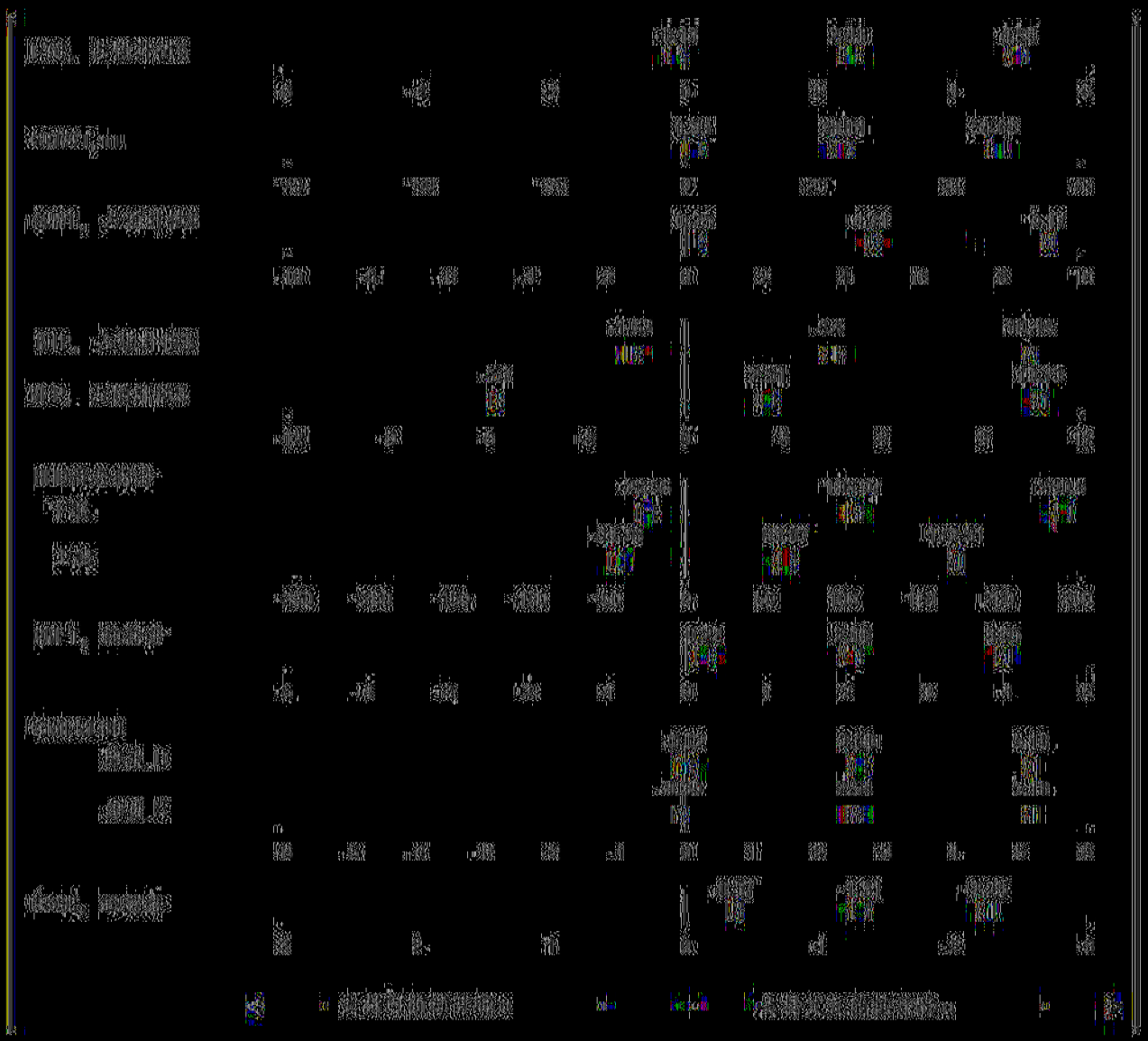
（圖10B）



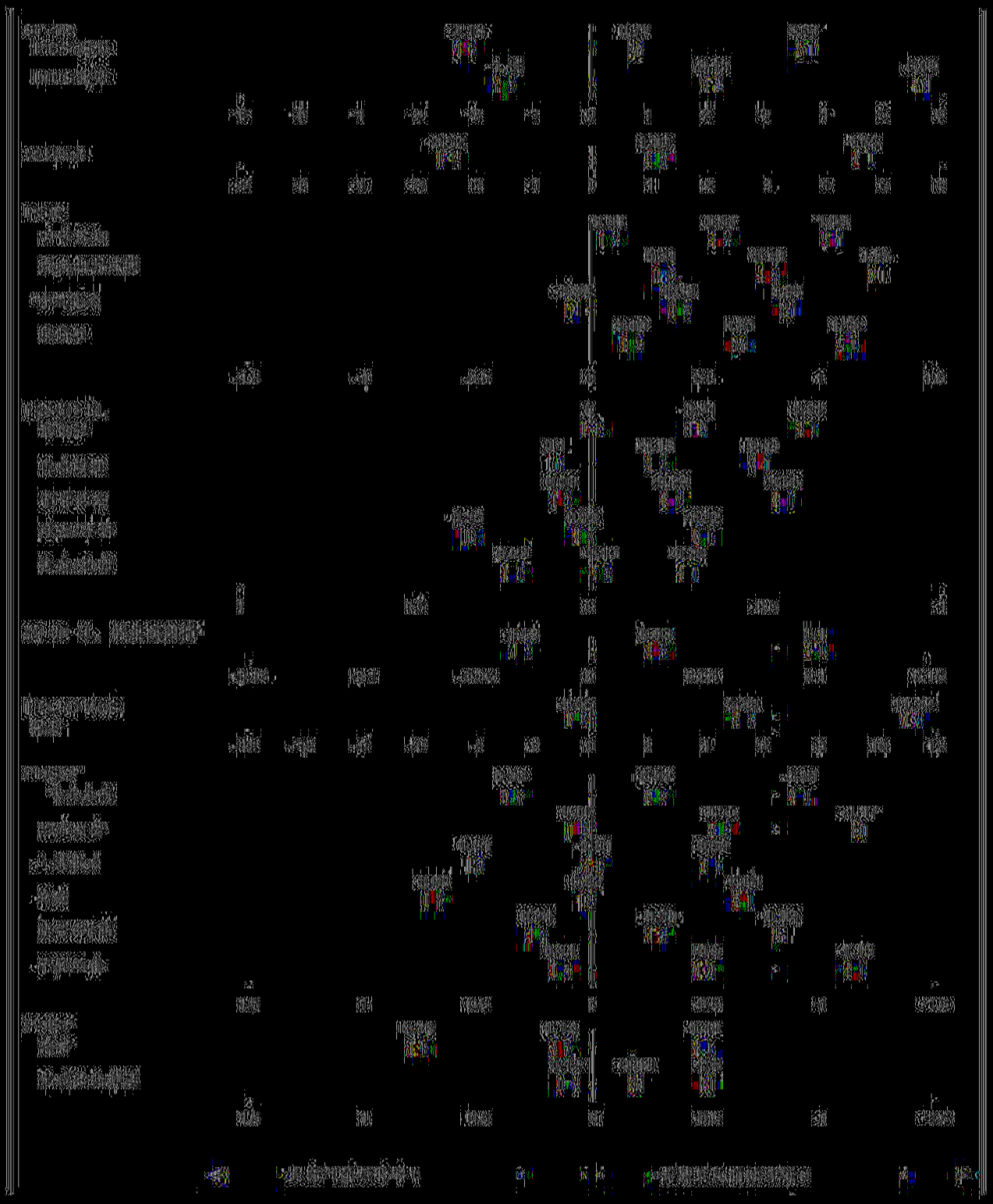
圖(四)C



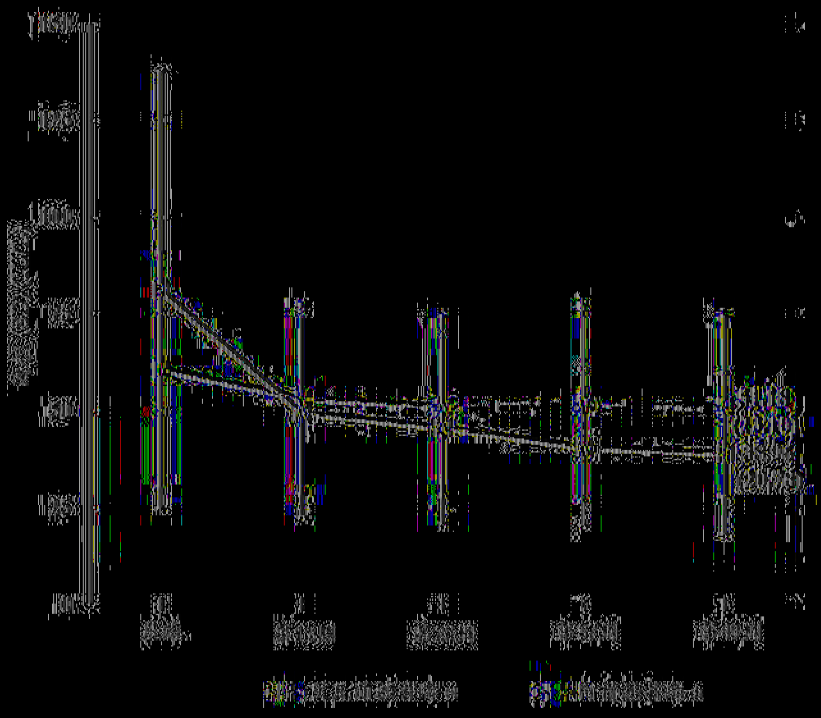
圖(四)D



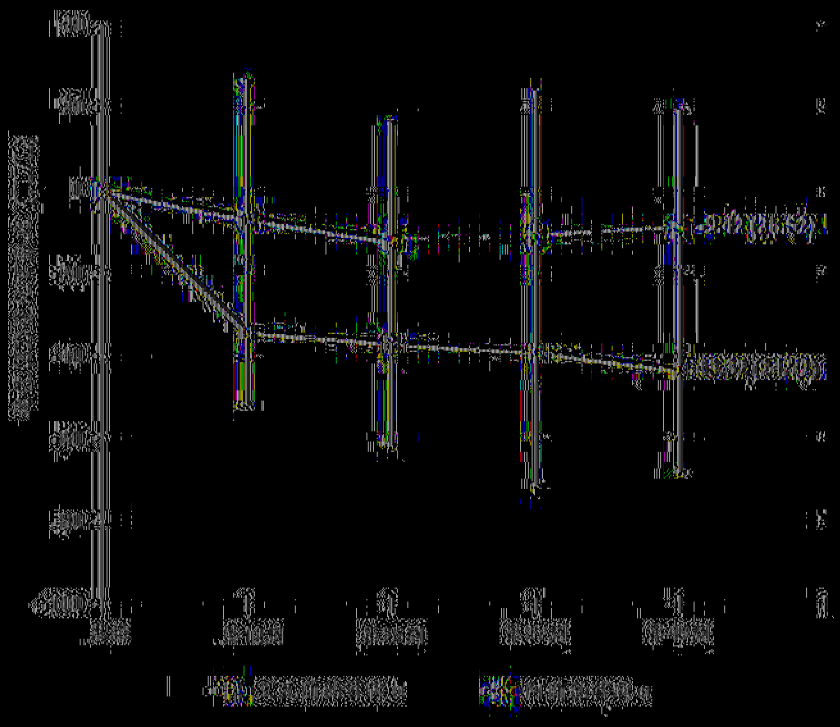
（圖41A）



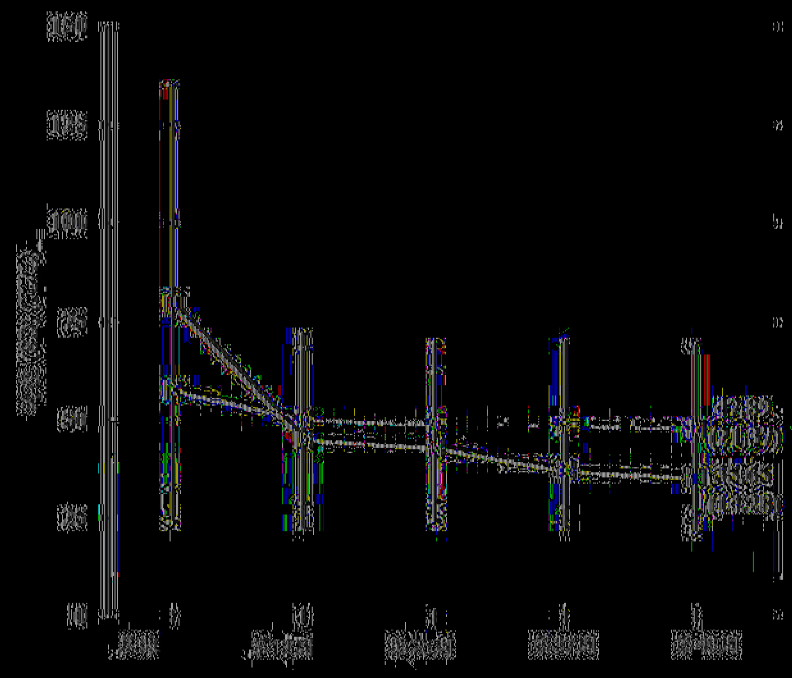
(附41B)



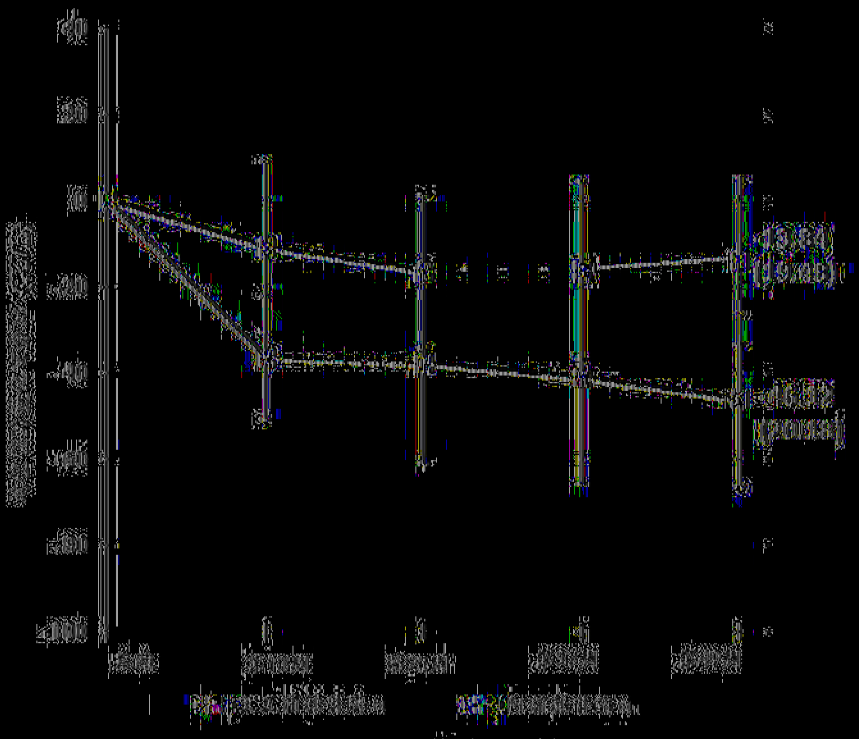
(圖42A)



(圖42B)



(圖4ZA)



(圖4ZB)

參與者中在基線時均升高，但與阿葡糖苷酶α組相比，在艾瓦葡糖苷酶α組中更高：分別為12.71 ± 10.10與8.74 ± 5.04 mmol/mol/Cr（正常：0.194-3.36[年齡13-18歲]；0.142-1.92[年齡> 18歲]）。

【0513】 **圖3和圖19**示出了患者處置和分析群體。**圖4**和**圖20A至圖20B**匯總了患者群體的人口統計學和基線特徵。**圖21A至圖21D**示出了基線時的疾病特徵，而**圖5**、**圖6**和**圖22A至圖22C**示出了患者群體的關鍵功效參數的基線值。**圖34**示出了龐貝病生物標記和實驗室參數的基線水準。主要分析期期間的暴露持續時間的匯總如**圖7**和**圖23A至圖23B**中所示。

功效結果

【0514】 占預計FVC%從基線到第49周的最小二乘（LS）均值變化（標準差或SE）在艾瓦葡糖苷酶α組中是2.89%（0.88%），並且在阿葡糖苷酶α組中是0.46%（0.93%）（參見**圖8A至圖8B**和**圖24**）。在第49周時，與用阿葡糖苷酶α治療的患者相比，用艾瓦葡糖苷酶α治療的患者顯示預計FVC的大2.43%的增加（95% CI：-0.13%，4.99%；p=0.0626）（參見**圖9A至圖9B和圖10**）。

【0515】 另外，FVC占預計值%的反應者分析顯示，艾瓦葡糖苷酶α組中報告在第49周時相對於基線≥ 15%的相對增加的參與者（n = 10，19.6%）比阿葡糖苷酶α組（n = 3，6.1%）更多，其中來自邏輯回歸的優勢比（OR）為3.47（95% CI：0.86，13.98）。

【0516】 在第49周時6MWT（米）相對於基線的LS均值變化（SE）在艾瓦葡糖苷酶α組中是32.21 m(9.93 m)，並且在阿葡糖苷酶α組中是2.19 m(10.40 m)。與阿葡糖苷酶α相比，艾瓦葡糖苷酶α治療導致6MWT距離的大30.01-m（SE = 14.43 m；95% CI：1.33 m，58.69 m）的增加（p值 = 0.0405），這顯示出與阿葡糖苷酶α相比，在艾瓦葡糖苷酶α情況下的改善。與阿葡糖苷酶α相比，艾瓦葡糖苷酶α治療導致6MWT距離占預計值%的大4.71%（SE=2.24%）的增加（p值 = 0.0386）。參見**圖11**、**圖12**和**圖26A至圖26B**。

【0517】 6MWT距離（米）的反應者分析顯示，艾瓦葡糖苷酶α組中報告

在第49周時相對於基線≥ 54米的增加的參與者（n=12 [23.5%]）比阿葡糖苷酶α組（n=6 [12.2%]）更多，其中來自邏輯回歸的OR為2.09（95% CI：0.70，6.25）

【0518】 對占預計MIP%和占預計MEP%（參見**圖13A至圖13B**和**圖28**）、HHD（下肢）（參見**圖14**和**圖29**）、QMFT（參見**圖15**和**圖30**）和SF-12（PCS和MCS兩者；參見**圖16A至圖16B**和**圖31A至圖31B**）進行類似的測試。**表1**、**表2**和**圖41A至圖41B**匯總了其他次要終點值的趨勢。

表1：其他次要終點

在W49時相對於基線的LS均值變化(SE)	**艾瓦葡糖苷酶α**	**阿葡糖苷酶α**	**p值(無多重性調整)**
MIP(占預計值%)	-0.29 (3.84)	-2.87 (4.04)	0.6451
MEP(占預計值%)	2.39 (4.00)	5.00 (4.20)	0.6557
HHD(總結性得分，占預計值%)	6.97 (1.34)	4.78 (1.41)	0.2681
QMFT(總得分)	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

表2：其他二級和三級終點的LS均值變化（SE）。

參數	**艾瓦葡糖苷酶α (N=51)**	**阿葡糖苷酶α (N=49)**
MIP占預計值% 均值(SE) 95% CI	 8.70 (2.09) 4.54, 12.85	 4.29 (2.19) -0.07, 8.65
MEP占預計值% 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) 95% CI	 260.69 (46.07) 169.11, 352.27	 153.72 (48.54) 57.22, 250.22
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總結性得分 LS均值(SE) 95% CI	 2.55 (1.29) -0.07, 5.17	 1.49 (1.21) -0.95, 3.93