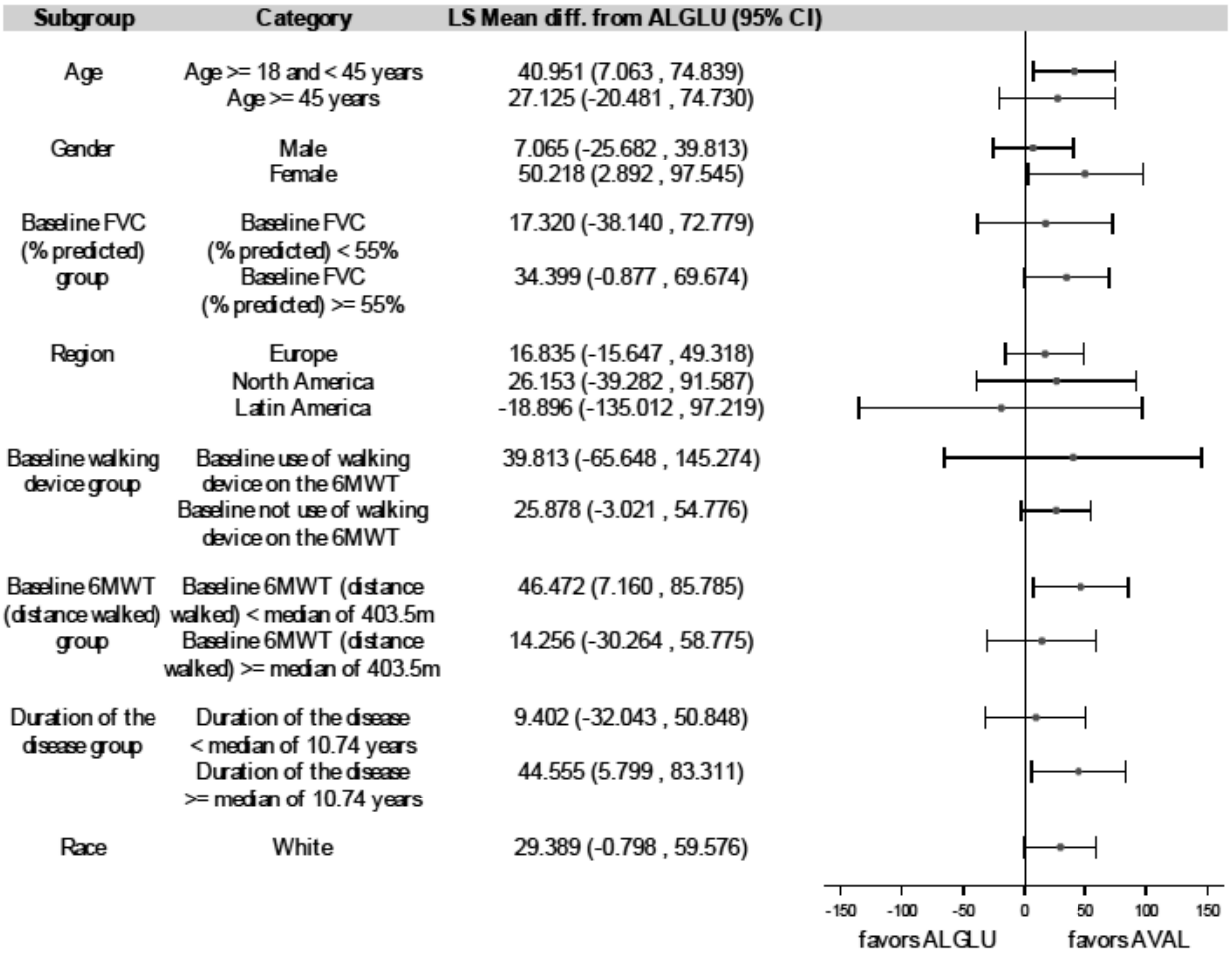
図 18 - 6MWT（6 分間歩行距離［m］）のベースラインから Week 49 までの変化量の Forest Plot - サブグループ解析 - mITT 集団（EFC14028 試験）



Note: Duration of Pompe disease is calculated as time from first symptoms of Pompe disease to first IMP.
Abbreviations: ALGLU= alglucosidase alfa, AVAL= avalglucosidase alfa.
Source: 5.3.5.1 Study EFC14028 [Figure 6]
PGM=PRODOPS/GZ402666/EFC14028/CSR/REPORT/PGM/eff_6mwt_forest_m_i_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_6mwt_forest_m_i_f_i.rtf (24JUL2020 6:22)

ベースラインから Week 49 までの変化量の調整平均（95%信頼区間）は、女性（AVAL 群：41.74 m［9.89, 73.58 m］、ALGLU 群：−8.48 m［−41.94, 24.97 m］）及び男性（AVAL 群：23.21 m［0.54, 45.89 m］、ALGLU 群：16.15 m［−7.40, 39.70 m］）のいずれでも、AVAL 群の方が ALGLU 群よりも大きく、群間差は女性の方が大きかった（50.22 m［2.89, 97.54 m］；5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.2.2]）。

6 分間歩行距離のベースラインから Week 49 までの改善は、ベースラインの FVC が 55%未満の患者及び 55%以上の患者のいずれでも、AVAL 群の方が ALGLU 群よりも大きかった。ベースラインの予測値に対する比率を%で表した FVC が 55%以上の患者では、歩行距離の増加の調整平均（95%信頼区

間）は、AVAL 群で 37.46 m（14.19, 60.74 m）、ALGLU 群で 3.07 m（−23.25, 29.38 m）であった（群間差は 34.40 m［−0.88, 69.67 m］；5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.2.2]）。本解析にベースラインの予測値に対する比率を%で表した FVC が 55%以上の患者と比較して患者数が少ないベースラインの FVC が 55%未満の患者（AVAL 群：16 名、ALGLU 群：19 名）を含めた。

ベースラインから Week 49 までの変化量は、欧州及び北米の患者のいずれでも、AVAL 群が ALGLU 群と比較して大きかった（図 18）。中南米での AVAL 群の 2 名及び ALGLU 群の 7 名では、6 分間歩行距離のベースラインからの変化量の調整平均（95%信頼区間）は負の値を示した（AVAL 群で−27.38 m［−125.72, 70.96 m］、ALGLU 群で−8.49 m［−66.56, 49.59 m］；5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.2.2]）。

6 分間歩行距離のベースラインから Week 49 までの変化量は、6MWT の実施時に歩行器具を使用した患者及び使用しなかった患者のいずれでも、AVAL 群が ALGLU 群より大きかった（図 18）。ベースラインでの 6MWT の実施時に歩行器具を使用した AVAL 群の患者 7 名及び ALGLU 群の患者 10 名では、調整平均（95%信頼区間）の群間差は 39.81 m（−65.65, 145.27 m）であった。ベースラインでの 6MWT を実施時に歩行器具を使用しなかった AVAL 群の患者 44 名及び ALGLU 群の患者 39 名では、調整平均（95%信頼区間）の群間差は 25.88 m（−3.02, 54.78 m）であった。

ベースラインの 6 分間歩行距離の中央値が 403.5 m 未満及び 403.5 m 以上の患者では、ベースラインから Week 49 までの変化量は、AVAL 群の方が ALGLU 群よりも大きい値を示した。群間差は、ベースラインの 6 分間歩行距離の中央値が 403.5 m 未満の患者（差の調整平均［95%信頼区間］：46.472 m［7.160, 85.785 m］）の方がベースラインの歩行距離が 403.5 m 以上の患者（14.256 m［−30.264, 58.775 m］；図 18）よりも大きかった。

ベースラインの罹病期間が 10.74 年未満及び 10.74 年以上の患者では、AVAL 群の方が ALGLU 群よりも改善した。Week 49 までの変化量の調整平均（95%信頼区間）の群間差は、ベースラインの罹病期間が 10.74 年以上の患者では大きかった（44.555 m［5.799, 83.311 m］；図 18）。

ベースラインから Week 49 までの改善の調整平均（95%信頼区間）は、AVAL 群の白人患者 47 名（32.81 m［11.69, 53.93 m］）の方が ALGLU 群の白人患者 47 名（3.42 m［−18.04, 24.88 m］）よりも、大きかった（調整平均の群間差［95%信頼区間：29.389 m［−0.798, 59.576 m］；図 18；5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.2.2]）。AVAL 群に黒人患者 1 名及びアジア人患者 3 名が組み入れられ、ALGLU 群に黒人 2 名が組み入れられた。ALGLU 群にはアジア人患者がいなかった。このため、人種別のサブグループに基づく推定値又は群間差は算出しなかった。

3.4.2 小児患者を対象とした ACT14132 試験の主なサブグループ解析結果

ACT14132 試験の副次有効性評価項目及び三次有効性評価項目のサブグループの解析は、人種、民族性、性別、ALGLU による前治療の期間、ALGLU 初回投与時の年齢、ACT14132 試験での AVAL 又は ALGLU 初回投与時に年齢、ベースラインでの非侵襲性人工呼吸器の使用、ベースラインでの侵襲性人工呼吸器の使用、歩行器具の使用、CRIM の状態、ベースラインの GMFCS LEVEL、アンジオテンシン変換酵素の遺伝子型、阻害抗体の状態、免疫グロブリン G 抗体価の最大値の四分位数、ベース

ラインの LVM Z スコア、ACT14132 試験開始時の糖原病 II 型の罹病期間及び ALGLU による前治療の用量別に行った。

サブグループ解析の結果、主に運動機能アウトカムで差を示す傾向が認められた。以下のサブグループは、GMFM-88 及び QMFT の改善又は安定化に関連していた。

- 女性（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.6.27]及び[16.2.6.6.29]）
- 非アジア人種（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.6.2]及び[16.2.6.6.4]）
- ベースラインの罹病期間が 8 年未満（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.6.123]及び[16.2.6.6.125]）
- GMFCS LEVEL I（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.6.83]及び[16.2.6.6.85]）

その他の解析では、サブグループ内で差は認められなかった（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.6]）。

[redacted]

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

4.1　遅発型糖原病 II 型患者に対する用量の選択に関する根拠

用量漸増試験である TDR12857 試験では、予測値に対する比率を%で表した FVC 及び 6 分間歩行距離は、LOPD 患者の未治療（グループ 1）又は ALGLU 既治療群（グループ 2）のいずれでも、おおむね安定していたか、僅かに増加した。予測値に対する比率を%で表した FVC（+6.2%）及び予測値に対する比率を%で表した 6 分間歩行距離（3.9%の増加）は、AVAL 20 mg/kg 隔週投与群の未治療患者で最も大きな改善が認められた（5.3.3.2 TDR12857 [Table 11]、[Table 9]）。未治療の患者では、呼吸パラメータ（予測値に対する比率を%で表した FVC、MEP 及び MIP）は、高用量の 2 群（10 mg/kg 及び 20 mg/kg 隔週投与）で改善が認められ、5 mg/kg 群では維持していた。既治療の患者では、FVC、MEP 及び MIP のいずれも維持していたか、僅かに増加し、用量との明確な関係は認められなかった（5.3.3.2 TDR12857 [Table 12]）。

TDR12857 試験では、全身性及び認知疲労は、AVAL 20 mg/kg 隔週投与群の未治療患者で改善したと思われたが、5 mg/kg 及び 10 mg/kg 隔週投与群ではスコアが変化しなかった（5.3.3.2 TDR12857, Appendix 16.2.6 Pharmacodynamic Response Data [16.2.6.28]）。TDR12857 試験では、AVAL 5 mg/kg 又は 10 mg/kg 投与群にランダム化した患者全員が LTS13769 試験で継続し、Week 104 から Week 156 の間で 20 mg/kg 隔週投与に増量した。一部の患者では、用量増量後に複数の有効性パラメータで改善が見られたことから、用量が高いほどより一層の有効性を示すことが示唆された。

TDR12857 試験での有効性及び安全性の評価結果から、AVAL 20 mg/kg 隔週投与は EFC14028 試験の評価用量として選択された。標準治療である ALGLU 20 mg/kg 隔週投与に対する AVAL 20 mg/kg 隔週投与の数値上の優越性は、呼吸機能パラメータ、機能的持久力、運動機能、並びに健康関連 QOL 及び PRO の改善又は安定化（3.2.1 項）が EFC14028 試験の未治療患者で確認されたことにより、AVAL が LOPD に対して推奨される治療法であることを裏付けた。

4.2　乳児型糖原病 II 型の小児患者に対する用量の選択に関する根拠

IOPD 患者は最も重度の糖原病 II 型集団であり、通常酵素の欠損が深刻である(2, 3, 19)。文献レビューでは、これらの患者には現在添付文書で推奨されている用量よりも高い用量の遺伝子組換え ERT を早期かつ積極的に投与することによりベネフィットを得られることが示唆された。実際に、現在の推奨標準用量を投与されていた、臨床反応が不十分、変化がない、又は臨床的に悪化した IOPD 患者では、最大用量である 40 mg/kg 週 1 回投与を含め、承認された用量である ALGLU 20 mg/kg 隔週投与より高い用量は、安全性を示し、粗大運動アウトカム、肺機能測定項目及び PD マーカーを改善することができた(57)。同様に、IOPD 患者に AVAL を 40 mg/kg の用量で投与した場合、組織に取り込まれる酵素の利用能及び臨床アウトカムを改善する可能性がある。

これらの結果から、ACT14132 試験で 40 mg/kg 隔週投与までの投与量が評価された。ALGLU を投与しても臨床的に悪化した IOPD 患者は主要解析期間の 25 週間の AVAL 20 mg/kg 隔週投与（コホート 1）又は 40 mg/kg 隔週投与（コホート 2）のいずれかに組み入れられた。ALGLU の前治療に対する不十分な臨床反応を示した IOPD 患者は、25 週間の AVAL 40 mg/kg 隔週投与又は安定用量の ALGLU 投与のいずれかに組み入れられ、両群での比較を可能にした。本治験に登録する前の ALGLU の投与量の範囲は、20 mg/kg 隔週投与～42.6 mg/kg 週 1 回投与であり、コホート 3 の ALGLU 群の投与量の範囲は、20 mg/kg 隔週投与～40 mg/kg 週 1 回投与であった。

GMFCS-E&R のベースラインの機能レベルに基づいた GMFM-88 スコア及び QMFT の変化量について、予め定義した最小重要差を用いて運動機能を評価した（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.1.9 SAP [Appendix A]）。個々の患者は、「改善」、「変化なし」及び「悪化」に分類された（表 6）。AVAL 40 mg/kg 隔週投与群では、20 mg/kg 隔週投与群と比較して、運動機能の改善又は安定化を示した患者が比較的多く、悪化した患者が比較的少なかった。

[redacted]

表 6 - 複合スコアを構成した 3 つの要素のベースラインから Week 25 までの変化量の分類（改善、変化なし又は悪化）（ACT14132 試験 ）

Parameter	Baseline	Improvement	Unchanged	Worsening
Respiratory	No use of any ventilation assistance	NA	No use of any ventilation assistance	Use of any ventilation assistance
	Use non-invasive ventilation assistance during daytime only or nighttime only	No use of any ventilation assistance	Use non-invasive ventilation assistance during daytime only or nighttime only	Use non-invasive ventilation assistance during both daytime and nighttime
				Use invasive ventilation assistance
	Use non-invasive ventilation assistance during both daytime and nighttime	No use of any ventilation assistance	Use non-invasive ventilation assistance during both daytime and nighttime	Use invasive ventilation assistance
		Use non-invasive ventilation assistance during daytime only or nighttime only		
	Use invasive ventilation assistance during daytime only or nighttime only	No use of any ventilation assistance	Use invasive ventilation assistance during daytime only or nighttime only	Use invasive ventilation assistance during both daytime and nighttime
		Use non-invasive ventilation assistance		
	Use invasive ventilation assistance during both daytime and nighttime	No use of any ventilation assistance	Use invasive ventilation assistance during both daytime and nighttime	NA
		Use non-invasive ventilation assistance		
		Use invasive ventilation assistance <24 hrs/day		
Motor Skills: GMFM-88 Total Score[a]	Level I Walker	Total Score increase ≥3.22	-3.22 < Total Score change <3.22	Total Score decrease ≥3.22
	Level II Supported walker	Total Score increase ≥2.76	-2.76 < Total Score change <2.76	Total Score decrease ≥2.76
	Level III Supported stander	Total Score increase ≥1.41	-1.41 < Total Score change <1.41	Total Score decrease ≥1.41
	Level IV Sitter	Total Score increase ≥1.65	-1.65 < Total Score change <1.65	Total Score decrease ≥1.65
	Level V Restricted antigravity movement	Total Score increase ≥0.8	-0.8 < Total Score change <0.8	Total Score decrease ≥0.8
Presence of Ptosis	No ptosis	NA	No ptosis	≥1 eye has ptosis
	1 eye only	No ptosis	1 eye only	Both eyes
	Both eyes	≤1 eye has ptosis	Both eyes	NA

a Total score is Total percent score of GMFM-88, and baseline of Level I-V are GMFCS Levels
Source: 5.3.5.1 Study ACT14132, Appendix 16.1.9 SAP [Appendix A]

GMFM-88（総%スコア）では、AVAL 20 mg/kg 隔週投与を受けた患者 6 名のうち、2 名は悪化、1 名は変化なしで、3 名が改善であった（表 7）。AVAL 40 mg/kg 隔週投与を受け、GMFM-88 の測定結果が利用可能であった 9 名のうち、5 名が変化なし、4 名が改善で、悪化の患者はいなかった。「悪化」

と分類された患者 2 名は、主要解析期間終了時に AVAL 20 mg/kg 隔週投与から 40 mg/kg 隔週投与に増量され、1 名は高用量で運動機能が改善され、1 名は悪化が継続した。

表 7 - Week 25 の粗大運動機能検査の結果（ACT14132 試験）

Cohort	Treatment Assignment	GMFCS at Baseline	GMFM1 Total % Score Change from Baseline to W25	Classification of GMFM Change
1	avalglucosidase alfa 20 mg/kg qow	III	-7.67	Worsening
1	avalglucosidase alfa 20 mg/kg qow	II	-3.77	Worsening
1	avalglucosidase alfa 20 mg/kg qow	V	0.4	Unchanged
1	avalglucosidase alfa 20 mg/kg qow	IV	4.43	Improvement
1	avalglucosidase alfa 20 mg/kg qow	IV	2.96	Improvement
1	avalglucosidase alfa 20 mg/kg qow	I	19.37	Improvement
2	avalglucosidase alfa 40 mg/kg qow	IV	-0.76	Unchanged
2	avalglucosidase alfa 40 mg/kg qow	II	0.81	Unchanged
2	avalglucosidase alfa 40 mg/kg qow	IV	12.79	Improvement
2	avalglucosidase alfa 40 mg/kg qow	II	0.83	Unchanged
2	avalglucosidase alfa 40 mg/kg qow	I	4.01	Improvement
3	avalglucosidase alfa 40 mg/kg qow	I	0.12	Unchanged
3	avalglucosidase alfa 40 mg/kg qow	V	No data	No Data
3	avalglucosidase alfa 40 mg/kg qow	III	5.74	Improvement
3	avalglucosidase alfa 40 mg/kg qow	II	9.57	Improvement
3	avalglucosidase alfa 40 mg/kg qow	I	1.35	Unchanged
3	alglucosidase alfa	I	9	Improvement
3	alglucosidase alfa	V	0.78	Unchanged
3	alglucosidase alfa	III	6.57	Improvement
3	alglucosidase alfa	I	8.78	Improvement
3	alglucosidase alfa	I	9.94	Improvement
3	alglucosidase alfa	IV	5.86	Improvement

Source: 5.3.5.1 Study ACT14132, Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.3.8]

QMFT では、AVAL 20 mg/kg 隔週投与の患者のうち、3 名が悪化、1 名が変化なしで、2 名が改善であった。データが利用可能な AVAL 40 mg/kg 隔週投与群の 9 名の患者のうち、1 名が悪化、1 名が変化なしで、7 名が改善であった（表 8）。

[redacted]

表 8 - Week 25 の簡易運動機能検査の結果（ACT14132 試験）

Cohort	Treatment Assignment	GMFCS at Baseline	QMFT Change from Baseline to W25	Classification of QMFT Change
1	avalglucosidase alfa 20 mg/kg/qow	III	-7	Worsening
1	avalglucosidase alfa 20 mg/kg/qow	II	-1	Worsening
1	avalglucosidase alfa 20 mg/kg/qow	V	0	Unchanged
1	avalglucosidase alfa 20 mg/kg/qow	IV	3	Improvement
1	avalglucosidase alfa 20 mg/kg/qow	IV	-2	Worsening
1	avalglucosidase alfa 20 mg/kg/qow	I	6	Improvement
2	avalglucosidase alfa 40 mg/kg/qow	IV	1	Improvement
2	avalglucosidase alfa 40 mg/kg/qow	II	-2	Worsening
2	avalglucosidase alfa 40 mg/kg/qow	IV	10	Improvement
2	avalglucosidase alfa 40 mg/kg/qow	II	2	Improvement
2	avalglucosidase alfa 40 mg/kg/qow	I	5	Improvement
3	avalglucosidase alfa 40 mg/kg/qow	I	0	Unchanged
3	avalglucosidase alfa 40 mg/kg/qow	V	No data	No data
3	avalglucosidase alfa 40 mg/kg/qow	III	5	Improvement
3	avalglucosidase alfa 40 mg/kg/qow	II	8	Improvement
3	avalglucosidase alfa 40 mg/kg/qow	I	4	Improvement
3	alglucosidase alfa	I	6	Improvement
3	alglucosidase alfa	V	1	Improvement
3	alglucosidase alfa	III	2	Improvement
3	alglucosidase alfa	I	7	Improvement
3	alglucosidase alfa	I	13	Improvement
3	alglucosidase alfa	IV	2	Improvement

Source: 5.3.5.1 Study ACT14132, Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.4.1]

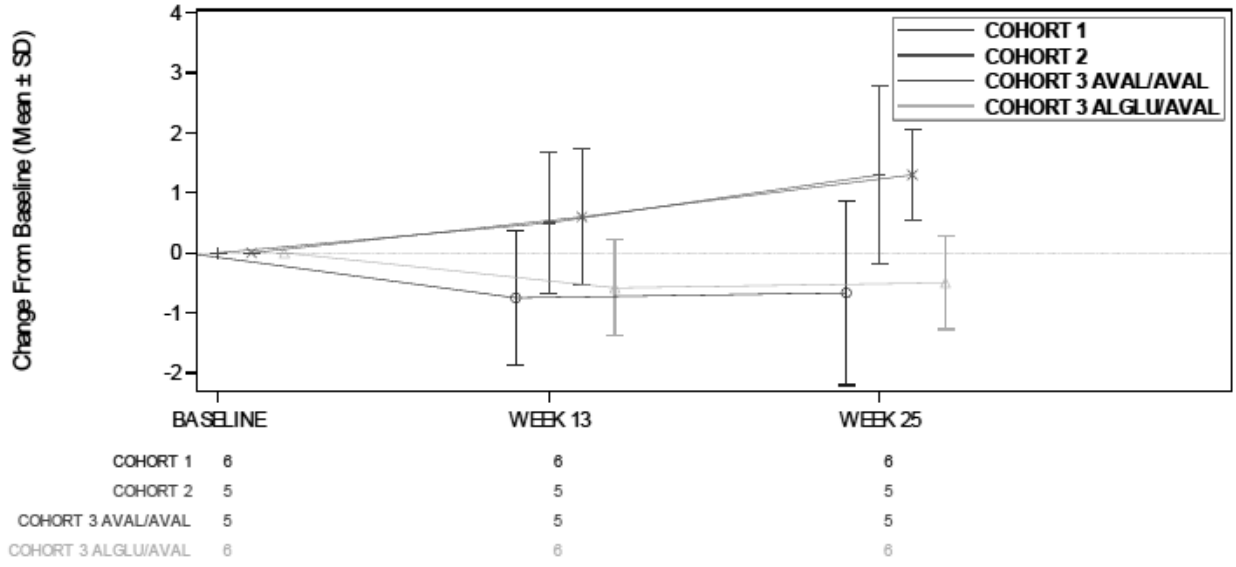
6MWT を実施した患者では、AVAL 20 mg/kg 隔週投与群及び ALGLU 群で安定又は悪化したのに対し、AVAL 40 mg/kg 隔週投与群の 2 群では、全体的に同様な改善傾向が見られた（図 7、図 8）。

Pompe-PEDI では用量関連の傾向は特に認められなかったが、ベースラインでの LVM 及び LVMI の Z スコアが異常な患者 1 名（CRIM 陰性）では、AVAL 40 mg/kg 隔週投与により正常へと改善した。

眼瞼挙筋機能では、AVAL 20 mg/kg 隔週投与群又は ALGLU 群で安定又は悪化であったのに対し、AVAL 40 mg/kg 隔週投与群では、より大きな改善の傾向が認められた。群間差は、フラッシュの有無

にかかわらず、両眼の IPFD では特に顕著であった。例示として、フラッシュなしの左眼の結果を図 19 に示した。

図 19 - IPFD（左眼、フラッシュなし；mm）のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）の経時推移 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］）



Source: 5.3.5.1 Study ACT14132, Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.1.5.28].
PGM=PRODOPS/GZ402666/ACT14132/CSR/REPORT/PGM/eff_meanchange_s_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_meanpchange_ifd_lnflash_s_f_x.rtf (14MAR2020 3:10)

これらの有効性評価項目に加え、PD バイオマーカーのデータも、小児患者で高用量投与のベネフィットがより大きいことを示唆した。Hex 4（Module 2.7.2 [図 11]）、CK（[図 14]）並びに ALT 及び AST（[図 17]）での用量に反応した効果が認められ、40 mg/kg 隔週投与の方が 20 mg/kg 隔週投与よりも顕著かつ良好な持続的反応を示した。

AVAL は 2 用量のいずれでも、忍容性は概ね良好で、観察された安全性は、AVAL を投与された成人患者及び ALGLU を投与された糖原病 II 型及び基礎疾患の患者で認められる既知の安全性プロファイルと一致していた。文献で報告された IOPD に対する ALGLU の ERT の有効性及び安全性とともに、ACT14132 試験で得られたデータは、AVAL 40 mg/kg 隔週投与を IOPD 患者に対する推奨用量とすることを支持した。

5　効果の持続、耐薬性

LOPD 患者を対象とした EFC14028 試験の継続投与期間及び IOPD 患者を対象とした ACT14132 試験の継続投与期間により、AVAL の効果持続性を検討した。LTS13769 試験の LOPD 患者で更に支持するデータが提供された。本申請のカットオフ日時点で、患者は LTS13769 試験及び TDR12857 試験で最長約 6 年間、EFC14028 試験で最長約 3 年 4 か月、ACT14132 試験で最長約 2 年間 AVAL を投与されていた。

5.1　遅発型糖原病 II 型患者での効果の持続

LOPD の自然経過は、骨格筋及び呼吸筋の筋力及び機能の進行性低下を特徴とする（1.2.1 項）。未治療患者を対象としたメタアナリシスでは、予測値に対する比率を%で表した FVC は、12 か月後に平均2.3%悪化し、4年間の追跡期間後には6.2%悪化し、6分間歩行距離でも改善が認められなかった(29)。ALGLU による治療の数か月後に患者の予測値に対する比率を%で表した FVC 及び 6 分間歩行距離は急速に改善し、約 2、3 年で徐々に安定化するかベースラインに復した。その後、いずれのパラメータも徐々に悪化した（1.2.3 項）。

EFC14028 試験のカットオフ日の 2020 年 3 月 19 日時点で、91 名が進行中の継続投与期間に登録され、試験開始時から AVAL の継続投与を受け、Week 97 の有効性データが利用可能な患者は 24 名で、11 名は Week 145 の有効性データを有し、1 名は Week 169 の有効性データを有した（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.1.1.16]）。

TDR12857 試験を完了し LTS13769 試験に移行した患者 19 名（TDR12857 試験開始前に未治療の患者 8 名及び ALGLU による既治療の患者 11 名）から、全投与期間が最長約 6 年間の長期有効性データが得られた（5.3.5.2 LTS13769, Appendix 16.2 [16.2.1.1]、[16.2.6.1.1.1]）。TDR12857 試験で初期から安定用量の AVAL（5、10、又は 20 mg/kg 隔週投与）を継続投与された後、19 名全員が LTS13769 試験で Week 104 から Week 156 の間に AVAL 20 mg/kg 隔週投与を受けた。LTS13769 試験において治験薬の投与中止に至った患者 2 名のうち、1 名は TDR12857 試験で AVAL 10 mg/kg 隔週投与を受けた未治療患者で、もう 1 名は TDR12857 試験で AVAL 20 mg/kg 隔週投与を受けた既治療患者であった（5.3.5.2 LTS13769, Appendix 16.2 [16.2.1.1]）。カットオフ日の 2020 年 2 月 27 日時点で、患者 18 名で最長約 3 年間、17 名で最長約 5 年間、5 名で最長約 6 年間の有効性データが利用可能であった（5.3.5.2 LTS13769, Appendix 16.2 [16.2.6.1.1.1]、[16.2.6.1.2.1]）。本治験は進行中である。

[redacted]

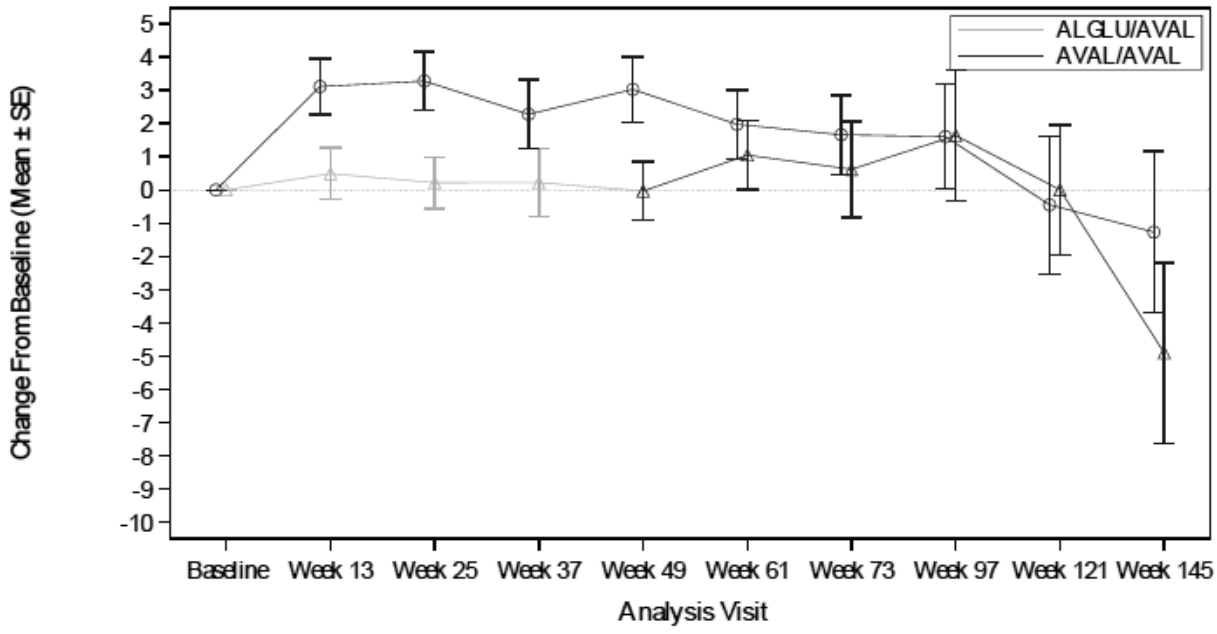
5.1.1 肺機能に対する効果の持続

5.1.1.1 予測値に対する比率を%で表した FVC に対する効果の持続

5.1.1.1.1 EFC14028 試験

カットオフ日の 2020 年 3 月 19 日時点で、試験開始から AVAL を投与されていた患者のうち、24 名で Week 97 に利用可能な有効性データが得られ、11 名で Week 145 の利用可能な有効性データが得られた（図 20）。さらに、ALGLU 群に組み入れた患者 2 名は Week 49 以降 AVAL 投与に切り替え、2 年間以上継続した。未治療患者の予測値に対する比率を%で表した FVC は、ベースライン値を下回って患者の予測値の約 5%程度に徐々に悪化すると予想されるが、Week 97 の FVC は、両群でベースライン値を上回って予測値の約 2%程度の増加で維持された。順番に登録されたため、Week 97 以降の時点に達した患者は少数であったため、この時点以降の有効性に関する結論を出すことができなかった。継続投与期間は進行中で、追加の長期有効性データを継続して収集する。

図 20 - 直立座位での予測値に対する比率を%で表した FVC のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）の経時推移 - mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］）



ALGLU/AVAL	49	47	45	44	43	35	29	21	15	9
AVAL/AVAL	51	51	51	51	49	41	36	24	17	11

Note: patients in the ALGLU/AVAL arm who received alglucosidase alfa in PAP period were switched to avalglucosidase alfa treatment after the 49 week PAP period.

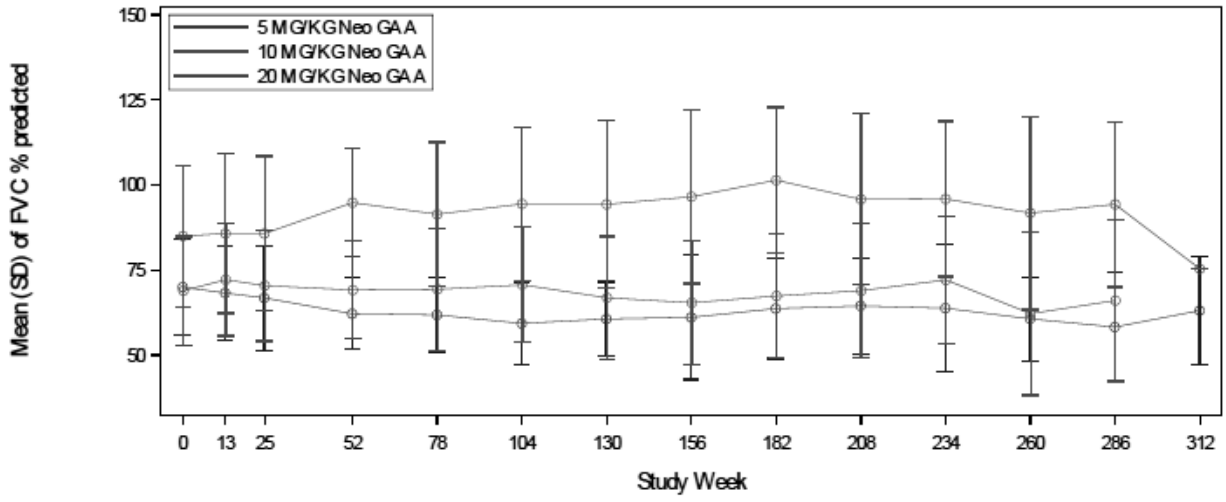
Source: 5.3.5.1 Study EFC14028, Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.1.1.19].
PGM=PRODOPS/GZ402666/EFC14028/CSR/REPORT/PGM/eff_overtime_ove_new_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_fvcpp_overtime_ove_i_g_x.rtf (13JUL2020 11:16)

[redacted]

5.1.1.1.2 TDR12857 試験及び LTS13769 試験

TDR12857 試験のグループ 1 で AVAL 10 mg/kg 又は 20 mg/kg を投与された未治療患者では、予測値に対する比率を%で表した FVC のベースラインからの改善は Week 52 から Week 182 までほぼ一定していた。継続投与試験である LTS13769 試験では、5 又は 10 mg/kg 隔週投与群にランダム化された後に 20 mg/kg 隔週投与に増量した患者を評価し、予測値に対する比率を%で表した FVC は、AVAL 20 mg/kg 隔週投与の継続投与中の最長 6 年間にわたって安定していた（図 21 又は 5.3.5.2 LTS13769, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.1.1.382]）。

図 21 - 直立座位での予測値に対する比率を%で表した FVC（平均値±標準偏差）の経時推移 - グループ 1 とグループ 2 の併合 - 有効性解析対象集団（LTS13769 試験［カットオフ日： 2020 年 2 月 27 日］）



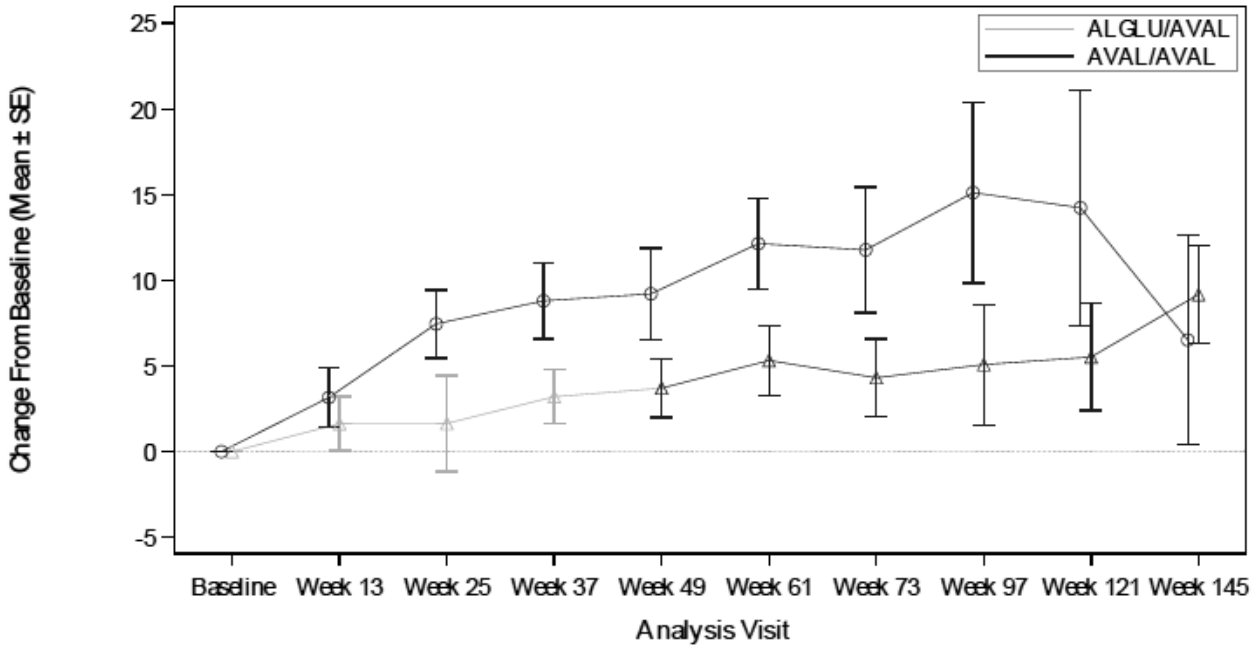
# Subjects														
5 MG/KG Neo GAA	8	8	7	6	6	6	6	5	6	6	6	6	5	4
10 MG/KG Neo GAA	7	7	7	5	4	4	4	4	3	4	4	4	4	1
20 MG/KG Neo GAA	9	9	8	8	8	8	8	8	8	7	6	6	7	0

Note: patients increased dose from 5 mg/kg or 10 mg/kg to 20 mg/kg dose between Weeks 104 and 156
Source: 5.3.5.2 Study LTS13769, Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.1.1.382].
PGM=PRODOPS/GZ402666/LTS13769/CSR/REPORT/PGM/eff_pft_l_g_2i.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ppt_pft_fvcu_e_gpc_l_g_x.rtf (18JUL2020 18:35)

5.1.1.2 MIP 及び MEP に対する効果の持続

EFC14028 試験で、ベースラインで MIP 及び MEP が外れ値を示した 4 名を除外した AVAL 群で予測値に対する比率を%で表した MIP 及び MEP の平均値は、Week 97 まで改善した（図 22、図 23）。順番に登録されたため、Week 97 に評価された患者は比較的に少なかった（50 名中 24 名）（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2 [16.2.6.2.3.2]、[16.2.6.2.3.3]）。その結果、Week 97 以降の平均値は変動が大きく見えるが、治療効果は維持されていた。継続投与期間は進行中で、追加の長期有効性データを継続して収集する。

図 22 - 感度分析：直立座位での予測値に対する比率を%で表した MIP のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）の経時推移 - mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］）



ALGLU/AVAL	47	43	43	42	41	31	27	19	13	7
AVAL/AVAL	48	46	48	48	46	39	34	22	15	9

Note: patients in the ALGLU/AVAL arm who received alglucosidase alfa in PAP period were switched to avalglucosidase alfa treatment after the 49 week PAP period.

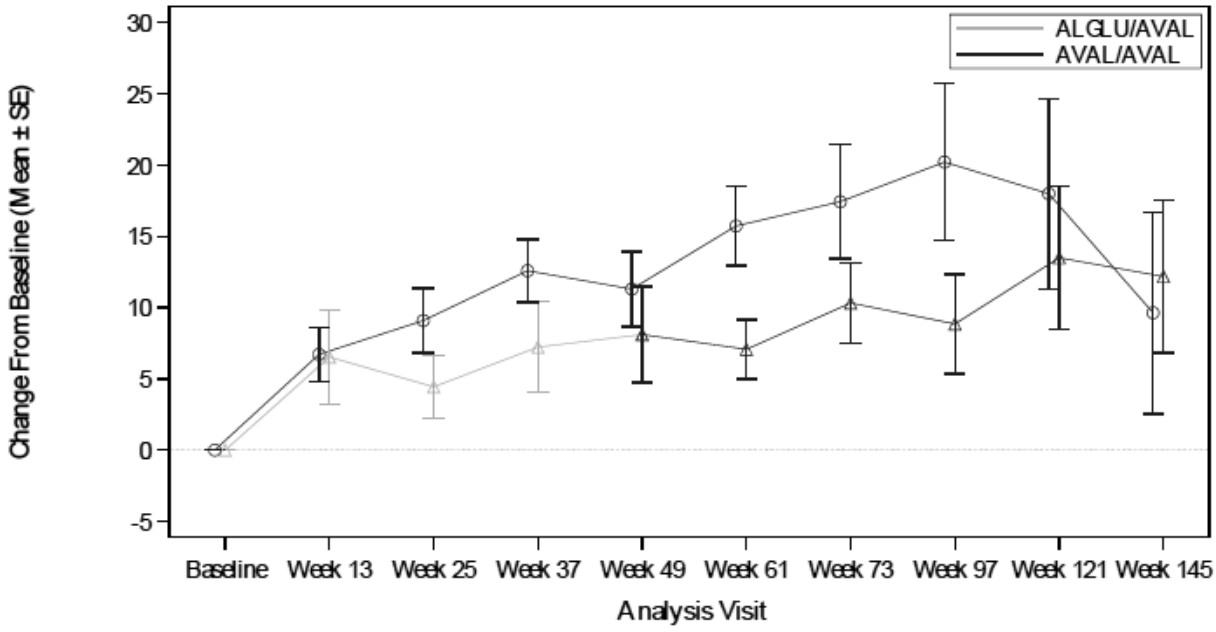
Note: 4 patients (2 patients receiving avalglucosidase alfa and 2 patients receiving alglucosidase alfa) were excluded due to implausible MIP/MEP value of 200 cmH_2O recorded at baseline.

Source: 5.3.5.1 Study EFC14028, Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.2.3.15]

PGM=PRODOPS/GZ402666/EFC14028/CSR/REPORT/PGM/eff_meanchange_exc_m_i_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_meanchange_mip_exc_m_i_f_x.rtf (13JUL2020 11:17)

[redacted]

図 23 - 感度分析：直立座位での予測値に対する比率を%で表した MEP のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）の経時推移 - mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］）



ALGLU/AVAL	47	43	43	42	41	31	27	19	13	7
AVAL/AVAL	48	46	48	48	46	39	34	22	15	9

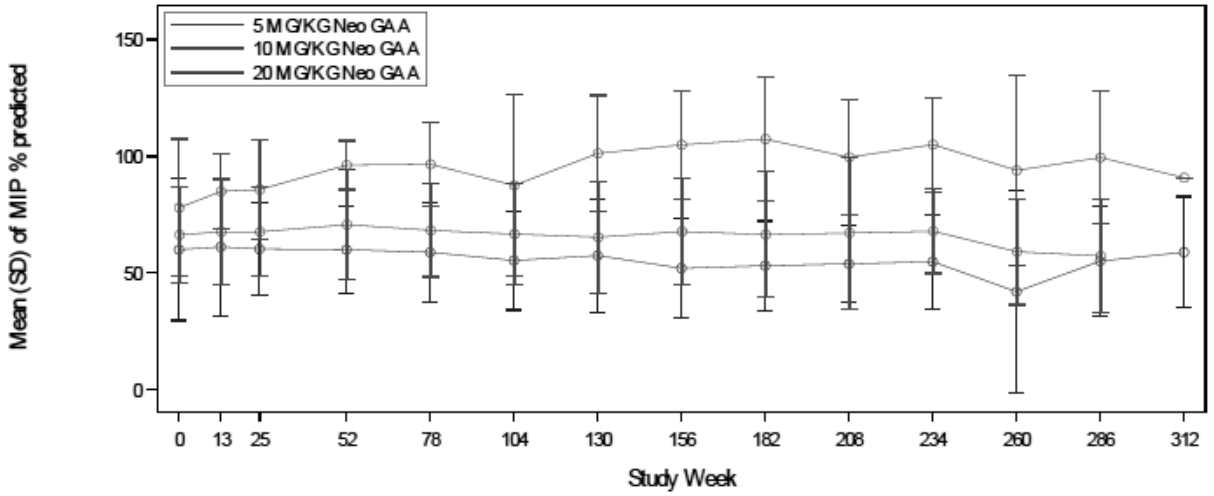
Note: patients in the ALGLU/AVAL arm who received alglucosidase alfa in PAP period were switched to avalglucosidase alfa treatment after the 49 week PAP period.

Note: 4 patients (2 patients receiving avalglucosidase alfa and 2 patients receiving alglucosidase alfa) were excluded due to implausible MIP/MEP value of 200 cmH_2O recorded at baseline.

Source: 5.3.5.1 Study EFC14028, Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.2.3.16]
PGM=PRODOPS/GZ402666/EFC14028/CSR/REPORT/PGM/eff_meanchange_exc_m_i_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_meanchange_mep_exc_m_i_f_x.rtf (13JUL2020 11:17)

LTS13769 試験では、予測値に対する比率を%で表した MIP 及び MEP の平均値は、AVAL 20 mg/kg 隔週投与群に加え、20 mg/kg 隔週投与に切り替えた他の用量群でも Week 286（約 5.5 年間）まで一定していた（図 24、図 25）。Wee 52 から Week 286 にかけて AVAL 10 mg/kg 又は 20 mg/kg 群の未治療患者では、ベースラインを上回る MIP の増加は維持していた。グループ 2 の高用量群の既治療患者のベースラインの MEP が高かったにもかかわらず、Week 52 から Week 78 にかけて MEP のベースラインからの増加が 10 mg/kg 群及び 20 mg/kg 群のいずれでも認められた。MEP のベースラインからの改善は、286 週間も持続した。

図 24 - 直立座位での予測値に対する比率を%で表した MIP（平均値±標準偏差）の経時推移 - グループ 1 及びグループ 2 の併合 - 有効性解析対象集団（LTS13769 試験［カットオフ日： 2020 年 2 月 27 日］）

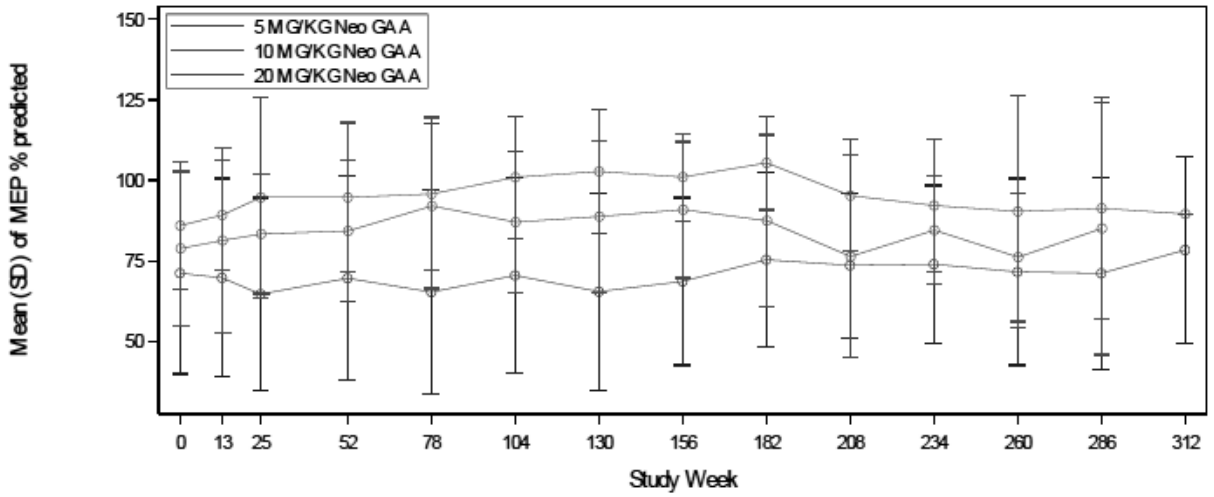


Subjects

5 MG/KG Neo GAA	7	8	7	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	4
10 MG/KG Neo GAA	6	7	7	5	4	4	4	4	3	4	4	4	4	1
20 MG/KG Neo GAA	9	9	8	8	8	8	8	8	8	7	6	6	5	0

Note: patients increased dose from 5 mg/kg or 10 mg/kg to 20 mg/kg dose between Weeks 104 and 156
Source: 5.3.5.2 Study LTS13769, Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.1.1.286].
PGM=PRODOPS/GZ402666/LTS13769/CSR/REPORT/PGM/eff_pft_l_g_2i.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ppt_pft_mipu_e_gpc_l_g_x.rtf (18JUL2020 18:35)

図 25 - 直立座位での予測値に対する比率を%で表した MEP（平均値±標準偏差）の経時推移 - グループ 1 及びグループ 2 の併合 - 有効性解析対象集団（LTS13769 試験［カットオフ日： 2020 年 2 月 27 日］）



# Subjects														
5 MG/KG Neo GAA	7	8	7	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	4
10 MG/KG Neo GAA	6	7	7	5	4	4	4	4	3	4	4	4	4	1
20 MG/KG Neo GAA	9	9	8	8	8	8	8	8	8	7	6	6	5	0

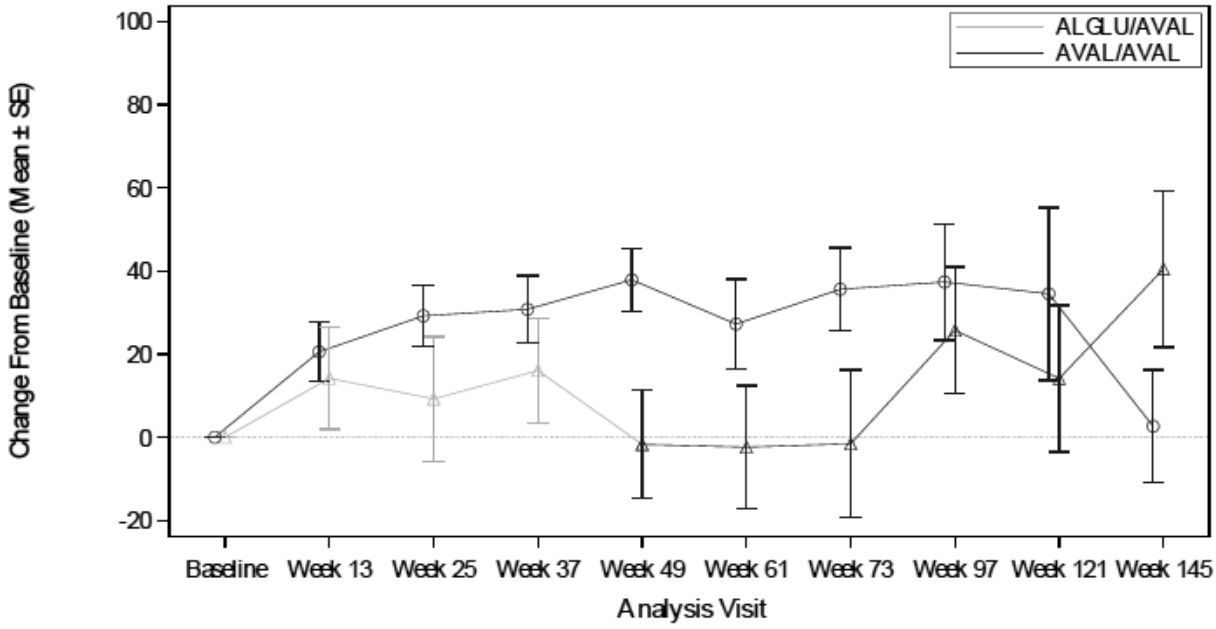
Note: patients increased dose from 5 mg/kg or 10 mg/kg to 20 mg/kg dose between Weeks 104 and 156.
Source: 5.3.5.2 Study LTS13769, Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.1.1.310]
PGM=PRODOPS/GZ402666/LTS13769/CSR/REPORT/PGM/eff_pft_l_g_2i.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_ppt_pft_mepu_e_gpc_l_g_x.rtf (18JUL2020 18:35)

5.1.2 持久力に対する効果の持続：6MWT

5.1.2.1 EFC14028 試験

EFC14028 試験では、6 分間歩行距離（6MWT）の実測値の平均値は、Week 145 でのデータが得られた AVAL 群の 10 名及び Week 49 以降に ALGLU から AVAL に切り替えた 9 名では、145 週間の投与期間を通して、ベースラインを上回る値を維持していた（図 26）。

図 26 - 6MWT（6 分間歩行距離［m］）のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）の経時推移 - mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］）



ALGLU/AVAL	49	47	45	45	43	36	29	22	13	9
AVAL/AVAL	51	51	49	50	48	42	38	24	17	10

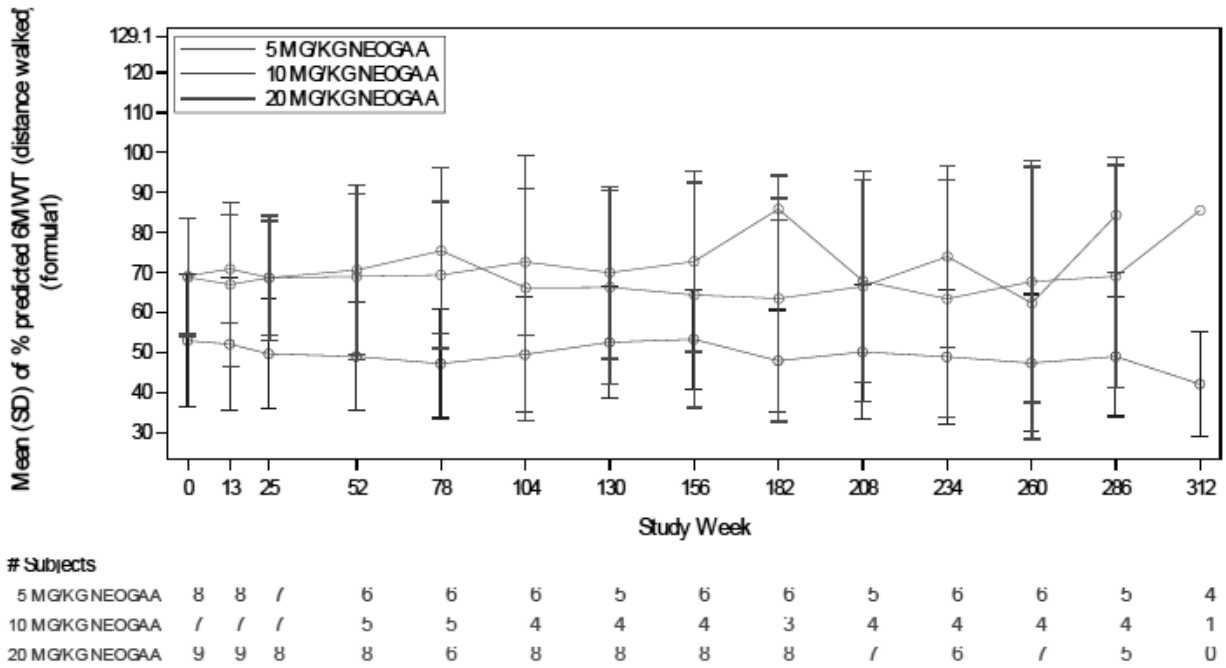
Note: patients in the ALGLU/AVAL arm who received alglucosidase alfa in PAP period were switched to avalglucosidase alfa treatment after the 49 week PAP period.

Source: 5.3.5.1 Study EFC14028, Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.2.2.14].
PGM=PRODOPS/GZ402666/EFC14028/CSR/REPORT/PGM/eff_overtime_ove_new_i_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_sixmwt_overtime_ove_i_g_x.rtf (13JUL2020 11:16)

5.1.2.2 LTS13769 試験

LTS13769 試験では、予測値に対する比率を%で表した 6 分間歩行距離の平均値は、AVAL 20 mg/kg 隔週投与群では、286 週間（5.5.年間、図 27）にわたってベースラインと同じ程度に維持していた。5 又は 10 mg/kg の隔週投与で開始しその後 20 mg/kg 隔週投与を 130 週間（2.5 年間）受けた患者では、平均値はほぼ同程度で維持していた。

図 27 - 予測値に対する比率を%で表した 6 分間歩行距離（計算式 1）（平均値±標準偏差）の経時推移 - グループ 1 及びグループ 2 の併合 - 有効性解析対象集団（LTS13769 試験［カットオフ日： 2020 年 2 月 27 日］）



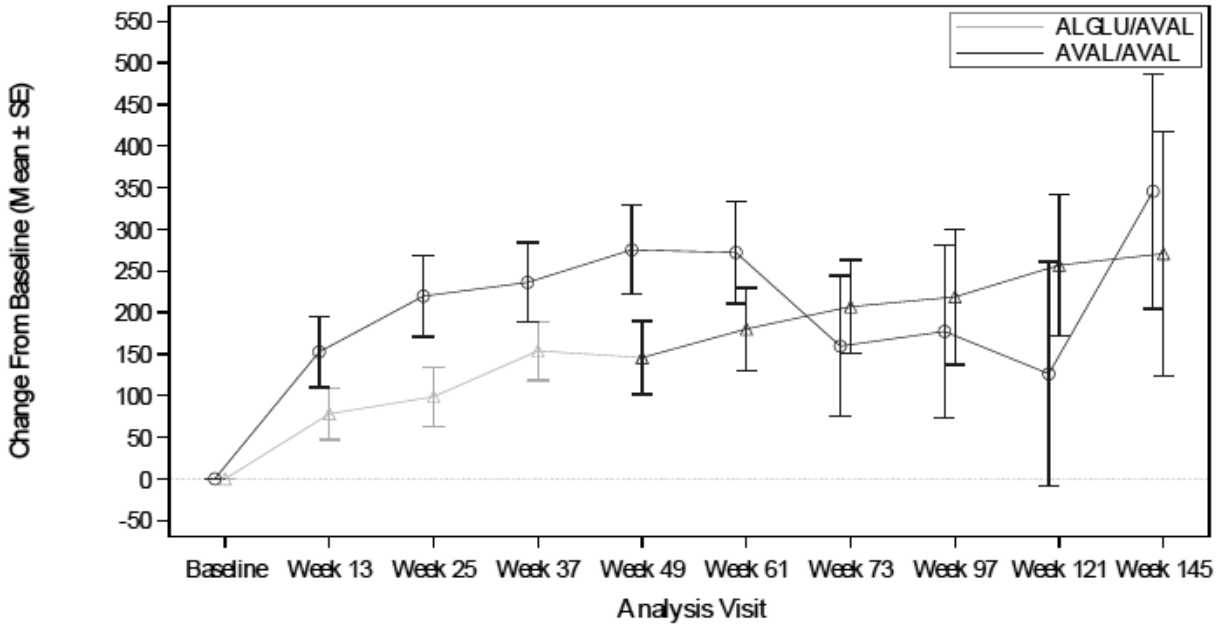
Note: patients increased dose from 5 mg/kg or 10 mg/kg to 20 mg/kg dose between Weeks 104 and 156
Source: 5.3.5.2 Study LTS13769, Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.1.2.46].
PGM=PRODOPS/GZ402666/LTS13769/CSR/REPORT/PGM/eff_6mwt_l_g.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_pct_6mf1_eff_gpc_l_g_x.rtf (18JUL2020 19:22)

5.1.3 筋力及び運動機能に対する効果の持続

5.1.3.1 HHD による下肢筋力の複合スコア

EFC14028 試験では、AVAL を投与することにより、HHD による下肢筋力の複合スコアは経時的に進行性に改善し、AVAL では Week 49 までのスコアで ALGLU を上回るスコアの改善が見られた（図 28）。HHD による下肢筋力のベースラインから Week 49 までの変化量（調整平均±標準誤差）は、AVAL 群で 260.69±46.07 点、ALGLU 群で 153.72±48.54 点であった（5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.4.1]）。主要解析期間中に ALGLU 群にランダム化され、その後 ALGLU から AVAL に切り替えた患者では、Week 61 以降に下肢筋力の複合スコアの平均値の改善がいずれの投与群でも認められ、その効果は 145 週間まで持続した（図 28）。この継続投与期間中の下肢筋力の複合スコアの実測値の平均値のベースラインを上回る増加は、骨格筋筋力及び機能を改善し維持する AVAL の長期有効性を支持する。

図 28 - HHD（下肢筋力の複合スコア）のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）の経時推移 - mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］）



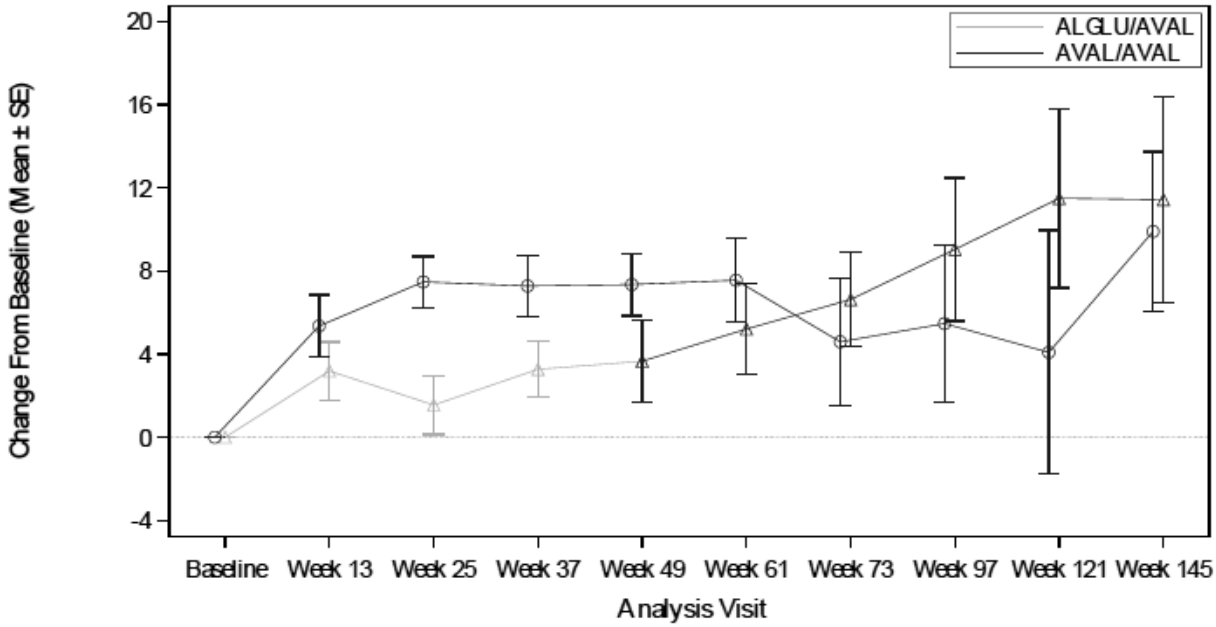
ALGLU/AVAL	46	44	41	42	40	34	28	21	13	9
AVAL/AVAL	50	49	47	47	46	39	35	25	17	11

Note: patients in the ALGLU/AVAL arm who received alglucosidase alfa in PAP period were switched to avalglucosidase alfa treatment after the 49 week PAP period.
Source: 5.3.5.1 Study EFC14028, Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.2.4.8]
PGM=PRODOPS/GZ402666/EFC14028/CSR/REPORT/PGM/eff_meanchange_m_i_f_x.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_meanchange_hhdlow_cs_m_i_f_x.rtf (13JUL2020 11:17)

5.1.3.2 予測値に対する比率を%で表した HHD による上肢筋力

HHD による下肢筋力の複合スコアでの観察結果と同様に、EFC14028 試験では予測値に対する比率を%で表した HHD による上肢筋力について、AVAL 投与により、ALGLU 投与と比較してより速やかな改善が見られた（図 29）。AVAL 群に組み入れられた患者の予測値に対する比率を%で表した HHD による上肢筋力は、Week 25 までは安定していたと思われ、ベースラインを上回る値を維持した。HHD による上肢筋力（複合スコア）のベースラインから Week 49 までの変化量（調整平均±標準偏差）は、AVAL 群で 211.03±271.61 点、ALGLU 群で 93.76±269.79 点であった（名目上の $p = 0.0439$；5.3.5.1 EFC14028, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.3.4.6]）。Week 61 以降、主要解析期間に ALGLU 群に組み入れられ、その後 ALGLU から AVAL に切り替えた患者では、HHD による上肢筋力の複合スコアの平均値の改善がいずれの投与群でも認められ、その効果は 145 週間持続した（図 29）。この継続投与期間中の HHD による上肢筋力の複合スコアの実測値のベースラインを上回る増加は、骨格筋筋力及び機能を改善して維持する AVAL の長期有効性を支持する。

図 29 - HHD（予測値に対する比率%；上肢筋力）（平均値±標準誤差）の経時推移 - mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］）



ALGLU/AVAL	47	45	42	41	38	34	28	21	12	8
AVAL/AVAL	46	45	43	41	43	37	31	23	16	10

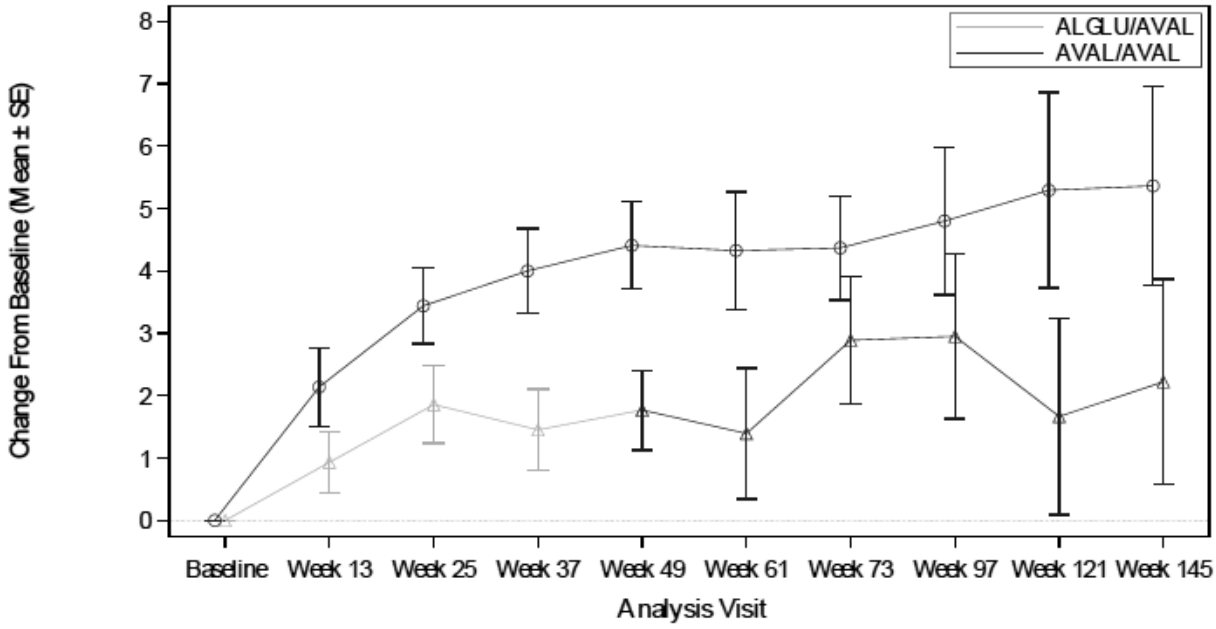
Note: patients in the ALGLU/AVAL arm who received alglucosidase alfa in PAP period were switched to avalglucosidase alfa treatment after the 49 week PAP period.

Source: 5.3.5.1 Study EFC14028, Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.3.4.5]
PGM=PRODOPS/GZ402666/EFC14028/CSR/REPORT/PGM/eff_meanchange_m_i_f_x.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_hhdup_overtime_ove_i_g_x.rtf (13JUL2020 11:16)

5.1.3.3 簡易運動機能検査

145 週間にわたる QMFT スコアに対する継続的長期効果を図 30 に示した。EFC14028 試験の主要解析期間中に ALGLU 群に組み入れられ、その後 AVAL に切り替えた患者の QMFT の総スコアは、試験期間を通して AVAL を投与された患者の値に近づいた。カットオフの時点で Week 145 に達した患者では、QMFT の平均値は維持し、継続的に改善していたことから、ベースライン値を上回る平均値は、運動機能に対する AVAL 投与の長期ベネフィットを支持している。

図 30 - QMFT スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）の経時推移 - mITT 集団（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］）



ALGLU/AVAL	46	44	42	42	39	33	27	20	12	9
AVAL/AVAL	51	51	50	49	49	43	38	25	17	11

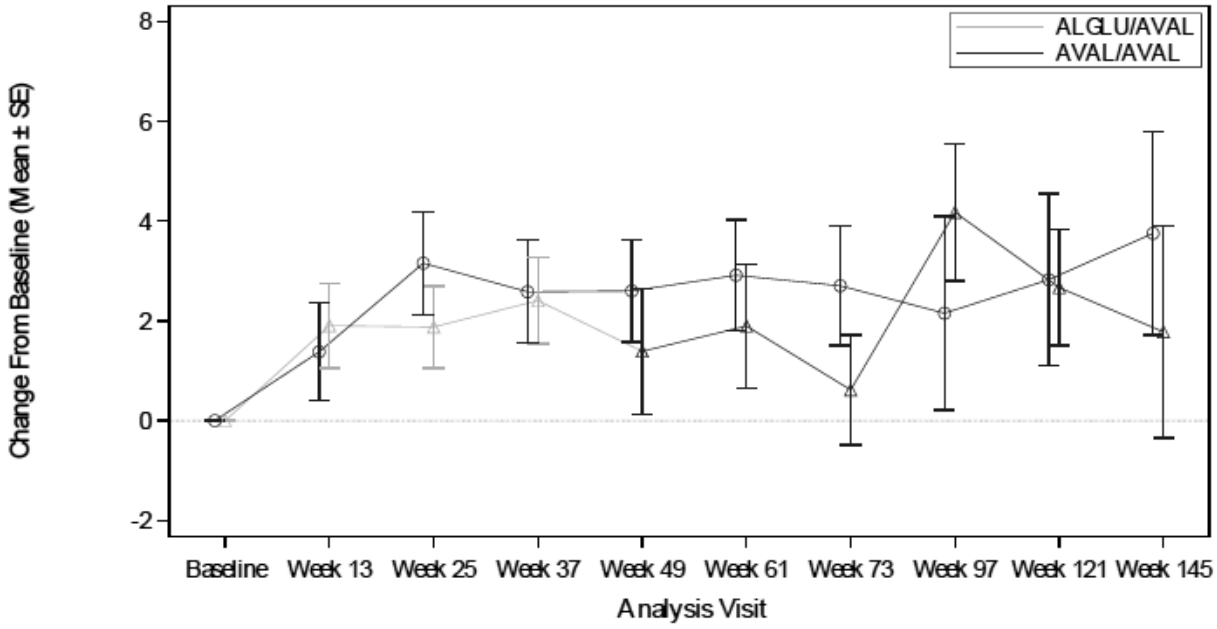
Note: patients in the ALGLU/AVAL arm who received alglucosidase alfa in PAP period were switched to avalglucosidase alfa treatment after the 49 week PAP period.
Source:5.3.5.1 Study EFC14028, Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.2.5.4]
PGM=PRODOPS/GZ402666/EFC14028/CSR/REPORT/PGM/eff_meanchange_new_m_i_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_meanchange_new_qmft_m_i_f_x.rtf (13JUL2020 11:16)

5.1.4 健康関連 QOL に対する効果の持続

5.1.4.1 SF-12 の PCS 及び MCS

AVAL を投与された患者では、Week 25 までに SF-12 の PCS（図 31）及び MCS（図 32）のベースラインからの改善が認められ、この改善は 145 週間の投与中を通して安定していた。初期に ALGLU を投与され、その後 AVAL に切り替えた患者でも、評価されたいずれの時点でも、ベースラインを上回る PCS 及び MCS スコアの平均値を示し、同様に安定した改善が見られた。一般集団から得られた PCS 及び MCS の規準標準点の平均値±標準偏差である 50.00±10.00 に対して、試験対象集団全体では、健康な個人よりはるかに低い日常生活の基本的な活動能力であることが評価された。PCS の安定又は改善が長期にわたって維持されたことにより、AVAL の長期的な影響が明確に示された。EFC14028 試験で AVAL を投与された患者では、SF-12 の MCS の実測値の平均値に基づき持続的なベネフィットが認められ、ベースラインを上回る増加は Week 121 まで安定していた。SF-12 スコアの改善の維持は、LOPD 患者での精神的機能に対する AVAL 投与の長期ベネフィットを支持する。

図 31 - SF-12（PCS）のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）の経時推移 - mITT 集団（18 歳以上）（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］）



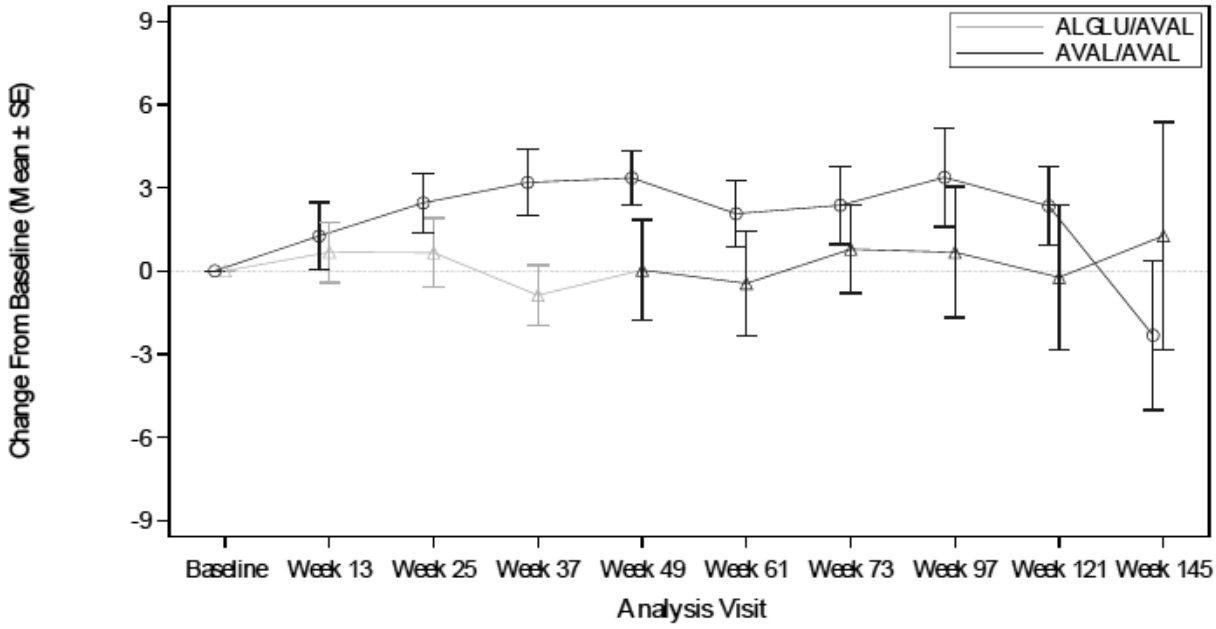
ALGLU/AVAL	48	46	45	44	42	34	31	22	15	9
AVAL/AVAL	50	48	50	50	50	40	38	24	17	11

Note: patients in the ALGLU/AVAL arm who received alglucosidase alfa in PAP period were switched to avalglucosidase alfa treatment after the 49 week PAP period.

Source: 5.3.5.1 Study EFC14028, Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.2.6.6]
PGM=PRODOPS/GZ402666/EFC14028/CSR/REPORT/PGM/eff_meanchange_m_i_f_x.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_meanchange_sf12_pcs_m_i_f_x.rtf (13JUL2020 11:16).

[redacted]

図 32 - SF-12（MCS）のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）の経時推移 - mITT 集団（18 歳以上）（EFC14028 試験 - 主要解析期間及び継続投与期間［カットオフ日：2020 年 3 月 19 日］）



ALGLU/AVAL	48	46	45	44	42	34	31	22	15	9
AVAL/AVAL	50	48	50	50	50	40	38	24	17	11

Note: patients in the ALGLU/AVAL arm who received alglucosidase alfa in PAP period were switched to avalglucosidase alfa treatment after the 49 week PAP period.
Source: 5.3.5.1 Study EFC14028, Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.2.6.7]
PGM=PRODOPS/GZ402666/EFC14028/CSR/REPORT/PGM/eff_meanchange_m_i_f_x.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_meanchange_sf12_mcs_m_i_f_x.rtf (13JUL2020 11:17)

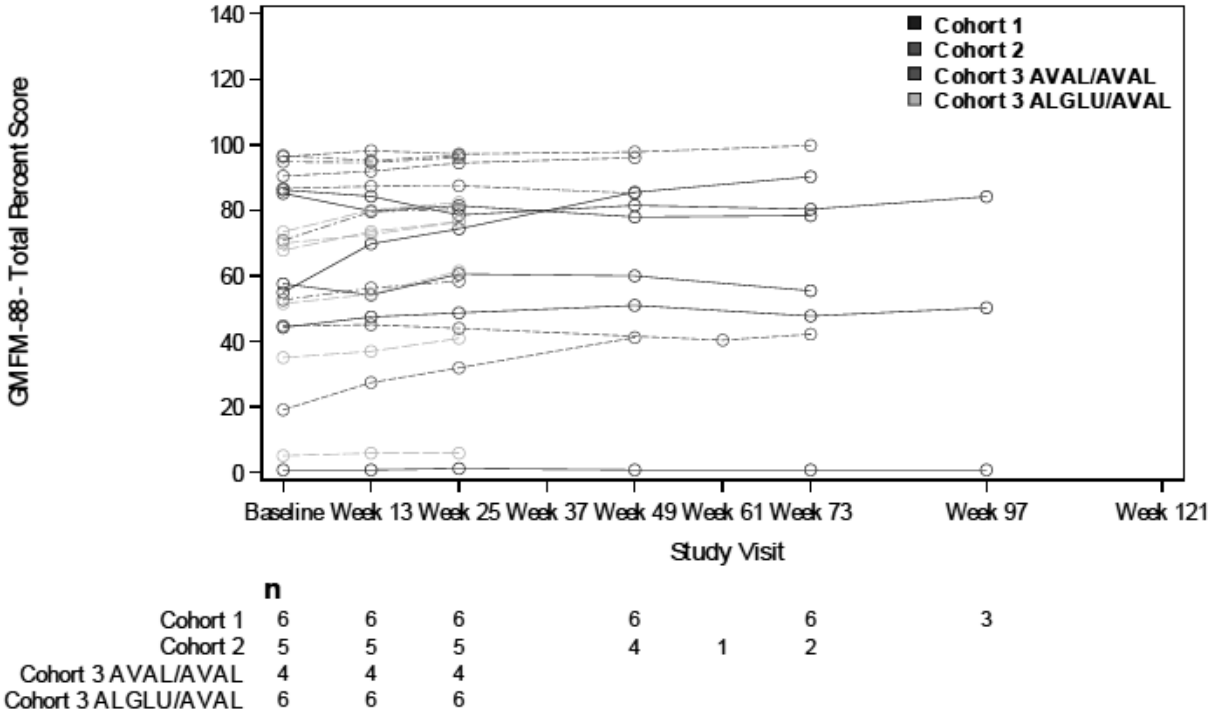
5.2 乳児型糖原病 II 型患者での効果の持続

ACT14132 試験では、ALGLU による前治療を受けても臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示した患者 16 名が AVAL 20 mg/kg（6 名）又は 40 mg/kg 隔週投与（10 名）を受け、主要解析期間を完了した後、投与期間が最長 7 年間の継続投与期間に登録された。主要解析期間中に 20 mg/kg 隔週投与を受けた患者では、Week 25 又はその後の時点で更なる臨床的悪化（反復した評価によって持続的な悪化の基準に該当するベースラインからの悪化と定義した）が認められた場合は、継続投与期間中に 40 mg/kg 隔週投与に増量することを可能とした。患者 2 名では認められた持続的運動機能の低下に基づき、継続投与期間中の投与量を 20 mg/kg 隔週投与から 40 m/kg 隔週投与に増加した。いずれの試験期間でも治験薬投与を中止した患者はいなかった。カットオフ日の 2019 年 9 月 30 日時点で、有効性データが利用可能な患者は Week 49 で 10 名、Week 73 で 8 名及び Week 97 で 3 名であった。主要解析期間中に ALGLU を投与された患者全員が継続投与期間に移行し、AVAL 40 mg/kg 隔週投与を受けた。継続投与期間は進行中であり、追加の長期有効性データを収集する。

5.2.1 運動機能に対する効果の持続

ACT14132 試験の継続投与期間では、ベースラインから Week 25 までの GMFM-88 総%スコアの変化は、個々の患者で観察された軌跡長を大きく延長させた。Week 25 での反応は「改善」に分類された得られた患者では、直近の来院時に比較的に高い GMFM-88 スコアを示した（図 33）。ベースラインから Week 25 の間で改善した患者のうち、1 名では Week 49 と Week 73 の間に運動機能の低下が認められた。Week 25 に「変化なし」と分類された患者のスコアは、継続投与期間中の直近の来院時には Week 25 の 2.6 ポイント以内にとどまっていた。AVAL の用量を 20 mg/kg から 40 mg/kg に増量したコホート 1 の患者 2 名の反応は、Week 25 に「悪化」と分類された。このうちの 1 名の GMFM-88 スコアは用量増量後に改善し、もう 1 名の GMFM-88 スコアは直近の Week 73 の来院で持続的低下を示した。

図 33 - 個々の患者の GMFM-88（総%スコア）の経時推移 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］）



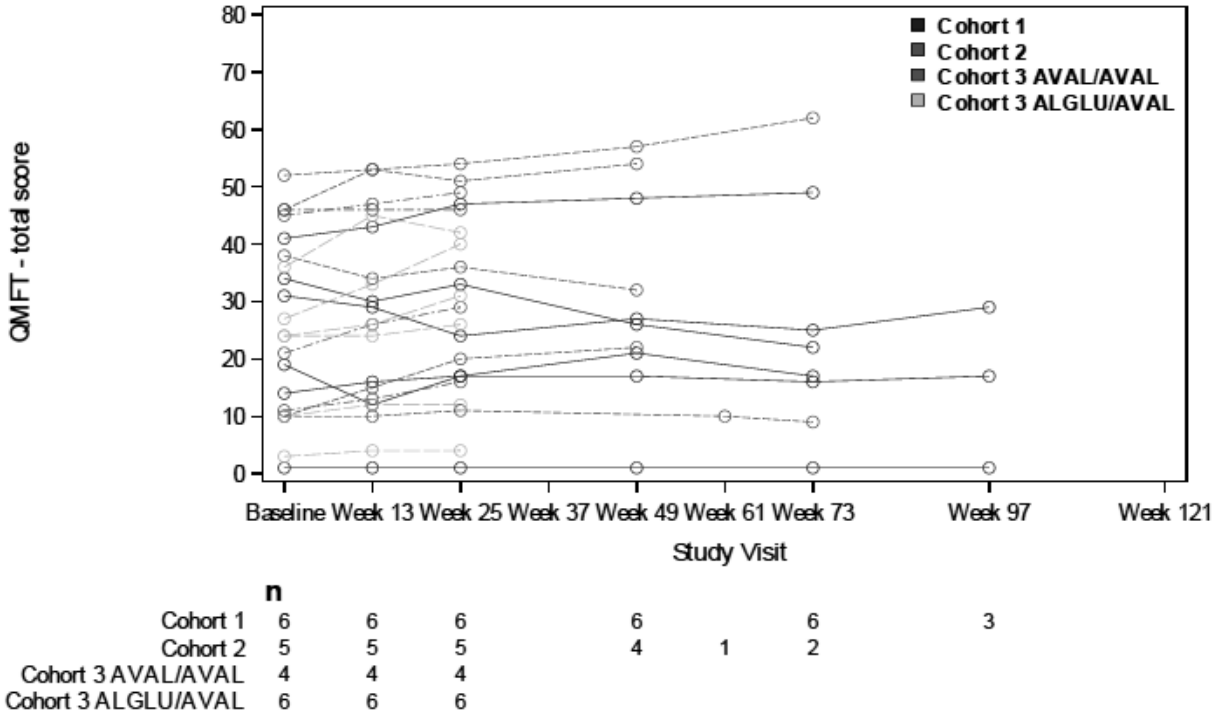
Source: 5.3.5.1 Study ACT14132, Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.1.1.9].
PGM=PRODOPS/GZ402666/ACT14132/CSR/REPORT/PGM/eff_spaghetti_s_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_spaghetti_gmfmg90_s_f_x.rtf (14MAR2020 3:10)

AVAL 40 mg/kg 隔週投与を受けた、Week 73 に GMFCS-E&R が LEVEL II から LEVEL I に改善した患者 1 名を除き、試験期間を通して患者は同じ GMFCS-E&R LEVEL を維持していた。

Week 25 以降に QMFT スコアが増加したコホート 2 の患者 1 名を除き、継続投与期間中の QMFT スコアのベースラインからの変化は、直近の来院時に患者全員で同じ傾向を示した（図 34）。20 mg/kg

隔週投与から 40 mg/kg 隔週投与に増量したコホート 1 の患者 2 名のうち、1 名では用量増量後に QMFT の改善を示したが、1 名は GMFM-88 の傾向と同様に悪化を示した。

図 34 - 個々の患者の QMFT の総スコアの経時推移 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］）



n						
Cohort 1	6	6	6	6	6	3
Cohort 2	5	5	5	4	1 2	
Cohort 3 AVAL/AVAL	4	4	4			
Cohort 3 ALGLU/AVAL	6	6	6			

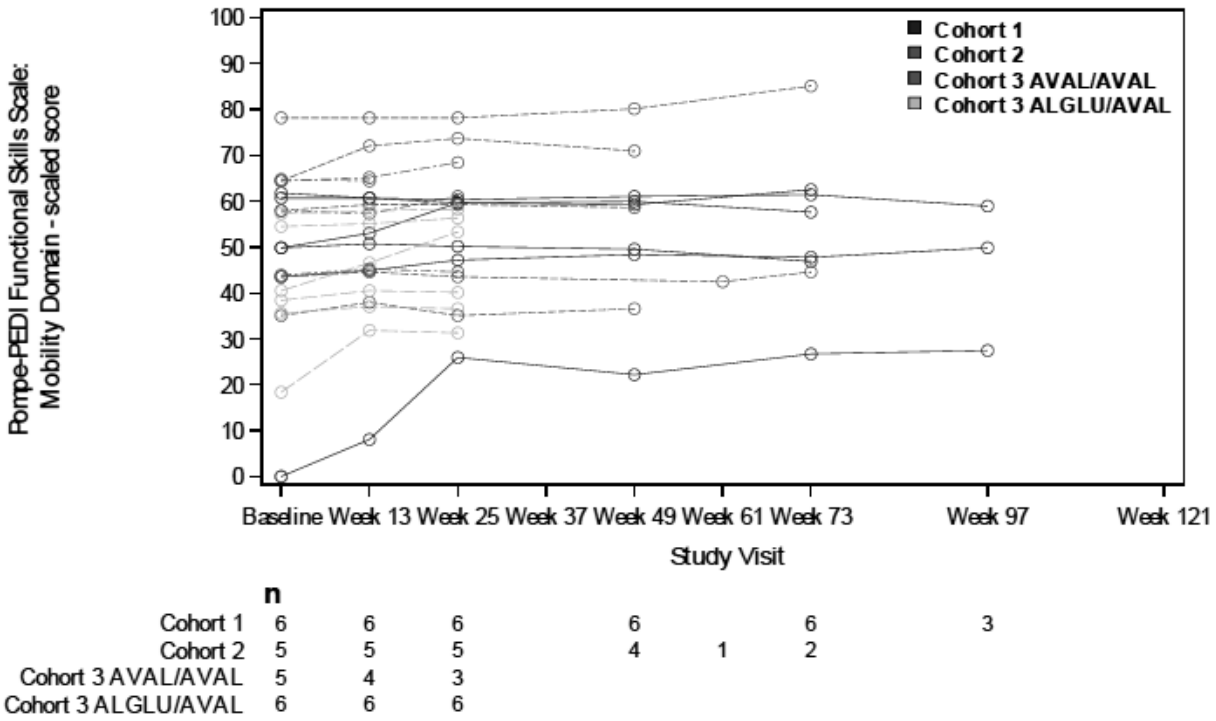
Source: 5.3.5.1 Study ACT14132, Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.1.2.4]

PGM=PRODOPS/GZ402666/ACT14132/CSR/REPORT/PGM/eff_spaghetti_s_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_spaghetti_qmftq17_s_f_x.rtf (14MAR2020 3:10)

5.2.2 Pompe-PEDI に対する効果の持続

ACT14132 試験では、全体での Pompe-PEDI 機能的スキル尺度（Mobility ドメイン）の換算点は、継続投与期間中、97 週間後までほとんどの患者では維持していたか、僅かに増加した（図 35）。これらの結果は、自宅及び地域コミュニティでのセルフケア、娯楽的活動及び移動に必要な、患者の運動能力に対する AVAL の好ましい効果が維持されたことを支持する。

図 35 - 個々の患者の Pompe-PEDI 機能的スキル尺度：Mobility ドメインの換算点の経時推移 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］）



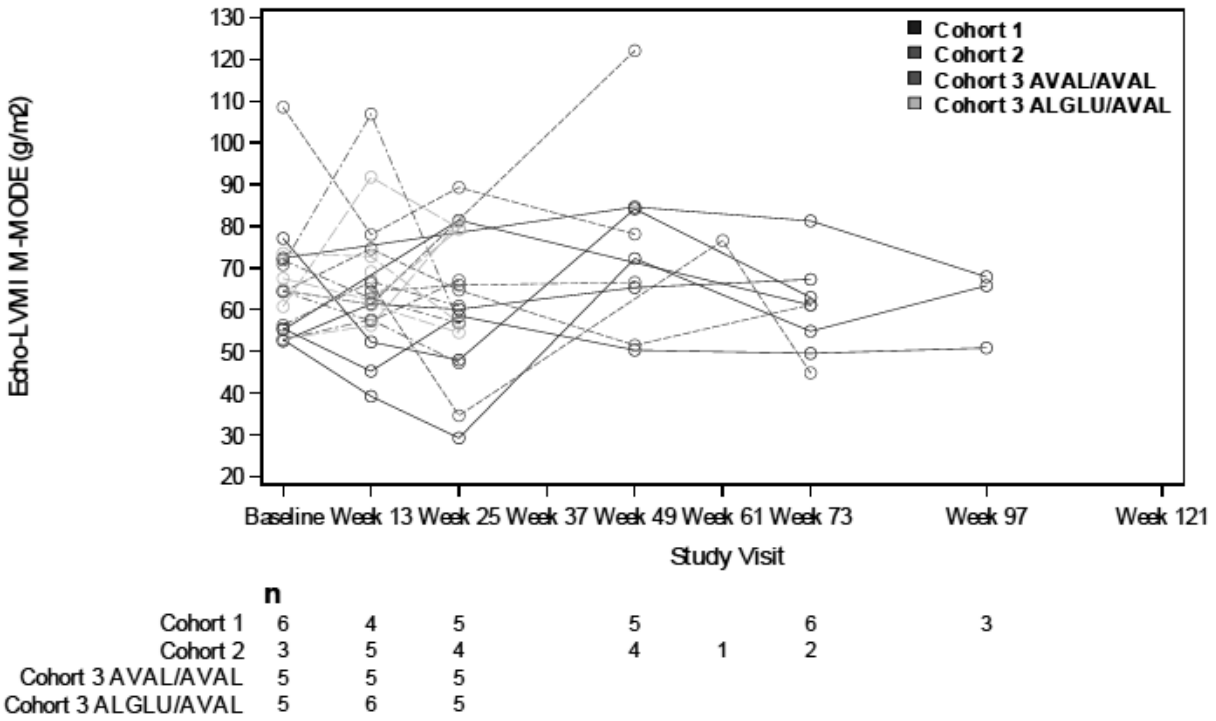
Source: 5.3.5.1 Study ACT14132, Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.1.3.12]

PGM=PRODOPS/GZ402666/ACT14132/CSR/REPORT/PGM/eff_spaghetti_s_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_spaghetti_ppfsss03_s_f_x.rtf (14MAR2020 3:10)

5.2.3 心エコーの LVM に対する効果の持続

ACT14032 試験の継続投与期間中、患者全員が Week 73 に正常な LVM 及び LVMI の Z スコアを維持していた（5.3.5.1 ACT14132 [Figure 8]及び図 36）。なお、試験開始時の LVM Z スコアが異常なコホート 2 の CRIM 陰性の患者 1 名のスコアは、正常範囲内に改善し、正常化した値は最後利用可能な時点である Week 49 まで維持していた。

図 36 - 個々の患者の M モード心エコーLVMI（g/m²）の経時推移 - 安全性解析対象集団（ACT14132 試験［カットオフ日：2019 年 9 月 30 日］）



	n						
Cohort 1	6	4	5	5		6	3
Cohort 2	3	5	4	4	1	2	
Cohort 3 AVAL/AVAL	5	5	5				
Cohort 3 ALGLU/AVAL	5	6	5				

Source: Appendix 16.2.6 Efficacy response data [16.2.6.1.4.13]
PGM=PRODOPS/GZ402666/ACT14132/CSR/REPORT/PGM/eff_spaghetti_s_f.sas OUT=REPORT/OUTPUT/eff_spaghetti_lvmimm_s_f_x.rtf (14MAR2020 3:10)

5.2.4 その他の探索的有効性評価項目に対する効果の持続

全体的に、PedsQL Generic Core Scale の総スコア（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.4.13]）及び Leiter-3 スコア（[16.2.6.2.7.3]）は ACT14132 試験の継続投与期間を通して維持されていた。同様に、6MWT を実施できた患者の結果も維持されていた（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.2.13]）。コホート 1 の 1 名は、継続投与期間中に侵襲性又は非侵襲性の人工呼吸器の使用を新たに開始した（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.3.1]）。継続投与期間中に聴力検査パラメータの実測値も維持されていた（5.3.5.1 ACT14132, Appendix 16.2.6 eff-response-data [16.2.6.2.8.1]）。

6 有効性の全般的結論

糖原病 II 型は重度かつ生命を脅かす可能性のある疾患である。未治療の患者では、進行性（LOPD）又は急速（IOPD）な悪化を示す。ALGLU を投与された患者は、最初の数年間で臨床的に改善した後、臨床アウトカムは通常、時間とともに進行性に悪化する。AVAL 臨床開発プログラム全体での有効性データでは、健康関連 QOL の改善につながる呼吸器及び骨格筋の健康に関する重要な測定項目につ

いて、成人及び小児患者とともに、ALGLU と比較して臨床的に重要かつ持続的な有益性が認められた。本プログラムは世界中の 26 か国／地域で実施され、未治療又は ALGLU による既治療患者、幅広いスペクトルの患者集団を対象にしておりこの集団は現在の疾患診断及び世界的な標準療法を反映している。

EFC14028 試験（第 III 相試験）では、主要有効性評価項目である予測値に対する比率を%で表した FVC のベースラインから Week 49 までの変化量について、LOPD 患者を対象として AVAL を ALGLU と比較した結果、非劣性が示され（AVAL 群における変化量の調整平均［95%信頼区間］: 2.89%［1.13, 4.65%］、群間差：2.43%、その 95%信頼区間：［−0.13, 4.99%］、p = 0.0074）、AVAL 20 mg/kg の肯定的な有効性が示された。ALGLU に対する AVAL の群間差は数値上の優越性を示したが、優越性の統計学的基準からは僅かに外れた（p = 0.0626）。

臨床的に意味のある改善は、主な副次評価項目である Week 49 の 6 分間歩行距離でも示され（調整平均［95%信頼区間］：32.21 m［12.47, 51.94 m］）、ALGLU と比較して AVAL は数値上の改善を示した（変化量［調整平均］の群間差［95%信頼区間］: 30.01 m［1.33, 58.69 m］、名目上の p = 0.0405）。試験対象集団を十分に代表できる年齢、性別、人種及び地理的地域のサブグループを対象としたこの 2 つの評価項目の解析によって、各サブグループで同様の有効性が示された。その他の副次評価項目（予測値に対する MIP 及び MEP、HHD による下肢筋力、QMFT 及び SF-12）でも、呼吸器及び骨格筋の健康に意義のある測定項目及び健康関連 QOL に対する臨床的に重要なベネフィットが示された。継続投与期間において、ランダム化された治験薬の盲検性が維持された患者を対象に、Week 49 以降の ALGLU から AVAL への切り替えの効果を検討した結果、Week 97 の予測値に対する比率を%で表した FVC、6 分間歩行距離、予測値に対する比率を%で表した MIP 及び MEP、HHD による下肢筋力、QMFT 及び SF-12 で数値上の改善が示された。

ACT14132 試験では、ALGLU による前治療に対して臨床的悪化又は不十分な臨床反応を示した小児の IOPD 患者でもアウトカムの改善が見られた。運動機能、心臓及び眼瞼の検査を含む複数の検査において、用量範囲が 20 mg/kg 隔週投与から 40 mg/kg 週 1 回投与の ALGLU に比べて、AVAL 20 mg/kg 及び 40 mg/kg 隔週投与で症状をより安定化又は改善させた。検討した最も高い用量である 40 mg/kg 隔週投与は、好ましい安全性プロファイルを維持しながら、重要な評価項目で更なるベネフィットをもたらした。結果は、許容できる免疫原性を含む好ましい安全性を示した（Module 2.7.4 [10 項]）。これらのデータは、糖原病 II 型患者集団の中で最も重症な小児患者に対して AVAL 40 mg/kg 隔週投与が安全に使用できることを支持する。

糖原病 II 型は進行性の神経筋疾患であり、呼吸筋の機能不全及び障害により、疾患表現型スペクトル全般で深刻な病態及び死亡に至る。疾患の特徴である呼吸及び運動健康機能が自然に低下することから、臨床アウトカムの改善又は安定化は、患者にとって臨床的に重要である。糖原病 II 型患者では、AVAL 投与がもたらした予測値に対する比率を%で表した FVC 及び 6 分間歩行距離の改善は、別の拘束性肺疾患である特発性肺線維症を有する患者で臨床的に意味のある変化を示す閾値(56)を満たした。健康被験者での予測値に対する比率を%で表した FVC の臨床的に意味のある変化量の閾値は、5%、

10%及び15%と定義されている。これらの閾値を上回るFVCの相対増加を示した患者の割合は、AVALを投与された患者がALGLUを投与された患者と比較して高かった。同様に、予め定義した閾値である27.5、30、37及び54 mを上回る6分間歩行距離のベースラインからの変化量を示した患者の割合は、AVALを投与された患者の方が高かった(58, 59)。呼吸器及び運動健康に関するその他のアウトカムの改善も臨床的に重要であり、成人及び小児患者のいずれにおいても健康関連QOLの改善につながる。

呼吸及び運動機能、持久力、並びに健康関連QOLの速やかな改善は、AVALを投与された成人及び小児の未治療又は既治療のLOPD患者で認められ、通常最低2年間、一部の患者では6年間維持されていた。ALGLUによる前治療を受けても悪化したIOPD患者では、低下していた特定のパラメータ（運動機能、LVM、眼瞼挙筋機能及び人工呼吸器の使用）の安定化又は改善は、最終観察時点まで維持されていた。AVAL投与を受けた一部の患者は2年以上観察された。

要約すると、AVALは、未治療及び既治療の成人及び小児の糖原病Ⅱ型患者の呼吸機能、持久力、運動機能及びQOLを含む臨床アウトカムの改善に有効である。標準治療薬であるALGLUと比較して、AVALは複数の重要なアウトカムで名目上大きなベネフィットを示した。糖原病Ⅱ型の表現型は重症度及び経過で大きく異なるが、全ての患者の呼吸及び運動機能の障害は、糖原病Ⅱ型の臨床スペクトル全体で同じメカニズム及び生理病理学的特徴によるものである。AVALの臨床プログラムで観察されたベネフィットは、未治療のIOPD患者を含む全ての患者にとって意味があるものと考えられる。

得られたデータに基づき、LOPD患者に対する推奨用量を20 mg/kg隔週投与とし、IOPD患者に対しては40 mg/kg隔週投与を推奨する。推奨用量で忍容性が認められない又は安全性の懸念（例えば、重度の過敏症、アナフィラキシー又は水分過負荷のリスク）を有するIOPD患者及びLOPD患者で用量を調節することは可能であり、その後、忍容性が認められた場合には、推奨用量（LOPD患者では20 mg/kg隔週投与、IOPD患者では40 mg/kg隔週投与）まで増量することができる。

7　参考文献

1. Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, Valle D (eds). The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed.: New York, NY: McGraw-Hill; 2001:3389-420.
2. van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. Pediatrics. 2003 Aug;112(2):332-40.
3. Kishnani PS, Howell RR. Pompe disease in infants and children. J Pediatr. 2004 May;144(5 Suppl):S35-43.
4. Do HV, Khanna R, Gotschall R. Challenges in treating Pompe disease: an industry perspective. Ann Transl Med. 2019 Jul;7(13):291. 16 p.
5. Aung-Htut MT, Ham KA, Tchan MC, Fletcher S, Wilton SD. Novel mutations found in individuals with adult-onset Pompe disease. Genes (Basel). 2020 Jan 28;11(2).135. 9 p.
6. Kroos M, Hoogeveen-Westerveld M, van der Ploeg A, Reuser AJJ. The genotype–phenotype correlation in Pompe disease. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2012 Feb 15;160C(1):59-68. Epub 2012 Jan 17.
7. van Capelle CI, Van der Meijden JC, Van der Hout JM, Jaeken J, Baethmann M, Voit T, et al. Childhood Pompe disease: clinical spectrum and genotype in 31 patients. Orphanet J Rare Dis. 2016 May 18;11(1):65. 11 p.
8. Ausems MGEM, Verbiest J, Hermans MMP, Kroos MA, Beemer FA, Wokke JHJ, et al. Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. Eur J Hum Genet. 1999 Sep;7(6):713-6.
9. Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, Groener JE, de Jong JG, van Weely S, et al. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. Hum Genet. 1999 Jul-Aug;105(1-2):151-6.
10. Martiniuk F, Chen A, Mack A, Arvanitopoulos E, Chen Y, Rom WN, et al. Carrier frequency for glycogen storage disease type II in New York and estimates of affected individuals born with the disease. Am J Med Genet. 1998 Aug 27;79(1):69-72.
11. Güngör D, de Vries JM, Hop WCJ, Reuser AJJ, van Doorn PA, van der Ploeg AT, et al. Survival and associated factors in 268 adults with Pompe disease prior to treatment with enzyme replacement therapy. Orphanet J Rare Dis. 2011 Jun 1;6:34. 8 p.
12. Winkel LP, Hagemans ML, van Doorn PA, Loonen MC, Hop WJ, Reuser AJ, et al. The natural course of non-classic Pompe's disease; a review of 225 published cases. J Neurol. 2005 Aug;252(8):875-84.
13. van Capelle CI, Poelman E, Frohn-Mulder I, Koopman LP, van den Hout JMP, Regal L, et al. Cardiac outcome in classic infantile Pompe disease after 13 years of treatment with recombinant human acid alpha-glucosidase. Int J Cardiol. 2018 Oct 15;269:104-10. Epub 2018 Jul 19.

[redacted]

14. Laforet P, Nicolino M, Eymard PB, Puech JP, Caillaud C, Poenaru L, et al. Juvenile and adult-onset acid maltase deficiency in France: genotype-phenotype correlation. Neurology. 2000 Oct 24;55(8):1122-8.
15. Herbert M, Case LE, Rairikar M, Cope H, Bailey L, Austin SL, et al. Early-onset of symptoms and clinical course of Pompe disease associated with the c.-32-13 T > G variant. Mol Genet Metab. 2019 Feb;126(2):106-16. Epub 2018 Aug 23.
16. van der Beek NA, Hagemans ML, Reuser AJ, Hop WC, Van der Ploeg AT, Van Doorn PA, et al. Rate of disease progression during long-term follow-up of patients with late-onset Pompe disease. Neuromuscul Disord. 2009 Feb;19(2):113-7. Epub 2008 Dec 11.
17. Wokke JH, Escolar DM, Pestronk A, Jaffe KM, Carter GT, van den Berg LH, et al. Clinical features of late-onset Pompe disease: a prospective cohort study. Muscle Nerve. 2008 Oct;38(4):1236-45.
18. Hagemans MLC, Winkel LPF, Van Doorn PA, Hop WJC, Loonen MCB, Reuser AJJ, et al. Clinical manifestation and natural course of late-onset Pompe's disease in 54 Dutch patients. Brain. 2005 Mar;128(Pt 3):671-7. Epub 2005 Jan 19.
19. van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. Lancet. 2008 Oct 11;372(9646):1342-53.
20. Muller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, et al. Late onset Pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. Neuromuscul Disord. 2007 Oct;17(9-10):698-706. Epub 2007 Jul 23.
21. Schuller A, Wenninger S, Strigl-Pill N, Schoser B: Toward deconstructing the phenotype of late-onset Pompe disease. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2012 Feb 15;160C(1):80-8.
22. van der Meijden JC, Kruijshaar ME, Harlaar L, Rizopoulos D, van der Beek NAME, van der Ploeg AT. Long-term follow-up of 17 patients with childhood Pompe disease treated with enzyme replacement therapy. J Inherit Metab Dis. 2018 Nov;41(6):1205-14. Epub 2018 Mar 19.
23. Mellies U, Lofaso F. Pompe disease: a neuromuscular disease with respiratory muscle involvement. Respir Med. 2009 Apr;103(4):477-84. Epub 2009 Jan 7.
24. Spiesshoefer J, Henke C, Kabitz HJ, Brix T, Gorlich D, Herkenrath S, et al. The nature of respiratory muscle weakness in patients with late-onset Pompe disease. Neuromuscul Disord. 2019 Aug;29(8):618-27. Epub 2019 Jun 22.
25. Gaeta M, Barca E, Ruggeri P, Minutoli F, Rodolico C, Mazziotti S, et al. Late-onset Pompe disease (LOPD): correlations between respiratory muscles CT and MRI features and pulmonary function. Mol Genet Metab. 2013 Nov;110(3):290-6.
26. Byrne BJ, Kishnani PS, Case LE, Merlini L, Muller-Felber W, Prasad S, van der Ploeg A. Pompe disease: design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. Mol Genet Metab. 2011 May;103(1):1-11. Erratum in: Mol Genet Metab. 2011 Nov;104(3):424.

[redacted]

27. Kishnani PS, Corzo D, Leslie ND, Gruskin D, Van der Ploeg A, Clancy JP, et al. Early treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. Pediatr Res. 2009 Sep;66(3):329-35.
28. Nicolino M, Byrne B, Wraith JE, Leslie N, Mandel H, Freyer DR, et al. Clinical outcomes after long-term treatment with alglucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. Genet Med. 2009 Mar;11(3):210-9.
29. Schoser B, Stewart A, Kanters S, Hamed A, Jansen J, Chan K, et al. Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2017 Apr;264(4):621-30. Epub 2016 Jul 2.
30. Chien YH, Tsai WH, Chang CL, Chiu PC, Chou YY, Tsai FJ, et al. Earlier and higher dosing of alglucosidase alfa improve outcomes in patients with infantile-onset Pompe disease: evidence from real-world experiences. Mol Genet Metab Rep. 2020;23:100591. 7 p.
31. Kishnani PS, Hwu WL, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D, et al. Infantile-onset Pompe disease natural history study group. A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset Pompe disease. J Pediatr. 2006 May;148(5):671-6.
32. Chien YH, Lee NC, Chen CA, Tsai FJ, Tsai WH, Shieh JY, et al. Long-term prognosis of patients with infantile-onset Pompe disease diagnosed by newborn screening and treated since birth. J Pediatr. 2015 Apr;166(4):985-91.e1-2. Epub 2014 Nov 4.
33. Kuperus E, Kruijshaar ME, Wens SCA, de Vries JM, Favejee MM, et al. Long-term benefit of enzyme replacement therapy in Pompe disease: A 5-year prospective study. Neurology. 2017 Nov 8.
34. Strothotte S, Strigl-Pill N, Grunert B, Kornblum C, Eger K, Wessig C, et al. Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. J Neurol. 2010 Jan;257(1):91-7. Epub 2009 Aug 1.
35. de Vries JM, van der Beek NA, Hop WC, Karstens FP, Wokke JH, de Visser M, et al. Effect of enzyme therapy and prognostic factors in 69 adults with Pompe disease: an open-label single-center study. Orphanet J Rare Dis. 2012 Sep 26;7:73.
36. Zhu Y, Li X, McVie-Wylie A, Jiang C, Thurberg BL, Raben N, et al. Carbohydrate-remodelled acid alpha-glucosidase with higher affinity for the cation-independent mannose 6-phosphate receptor demonstrates improved delivery to muscles of Pompe mice. Biochem J. 2005 Aug 1;389(Pt 3):619-28.
37. van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, Escolar DM, Florence J, Groeneveld GJ, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. N Engl J Med. 2010 Apr 15;362(15):1396-406.
38. Johnson EM, Roberts M, Mozaffar T, Young P, Quartel A, Berger KI. Pulmonary function tests (maximum inspiratory pressure, maximum expiratory pressure, vital capacity, forced vital capacity) predict ventilator use in late-onset Pompe disease. Neuromuscul Disord. 2016 Feb;26(2):136-45. Epub 2015 Nov 30.

[redacted]

39. Berger KI, Kanters S, Jansen JP, Stewart A, Sparks S, Haack KA, et al. Forced vital capacity and cross-domain late-onset Pompe disease outcomes: an individual patient-level data meta-analysis. J Neurol. 2019 Sep;266(9):2312-221. Epub 2019 Jun 11.
40. Berger KI, Chan Y, Rom WN, Oppenheimer BW, Goldring RM. Progression from respiratory dysfunction to failure in late-onset Pompe disease. Neuromuscul Disord. 2016 Aug;26(8):481-9. Epub 2016 May 30.
41. van Capelle CI, van der Beek NA, de Vries JM, van Doorn PA, Duivenvoorden HJ, Leshner RT, et al. The quick motor function test: a new tool to rate clinical severity and motor function in Pompe patients. J Inherit Metab Dis. 2012 Mar;35(2):317-23. Epub 2011 Sep 13.
42. Palisano RJ, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston MH. Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. Dev Med Child Neurol. 2008 Oct;50(10):744-50.
43. Salavati M, Krijnen WP, Rameckers EA, Looijestijn PL, Maathuis CG, van der Schans CP, et al. Reliability of the modified Gross Motor Function Measure-88 (GMFM-88) for children with both Spastic Cerebral Palsy and Cerebral Visual Impairment: A preliminary study. Res Dev Disabil. 2015 Oct-Nov;45-46:32-48. Epub 2015 Jul 25.
44. Winkel LP, Van den Hout JM, Kamphoven JH, Disseldorp JA, Remmerswaal M, Arts WF, et al. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three-year follow-up. Ann Neurol. 2004 Apr;55(4):495-502.
45. Landfeldt E, Lindgren P, Bell CF, Guglieri M, Straub V, Lochmuller H, et al. Quantifying the burden of caregiving in Duchenne muscular dystrophy. J Neurol. 2016 May;263(5):906-15. Epub 2016 Mar 10.
46. Busija L, Pausenberger E, Haines TP, Haymes S, Buchbinder R, Osborne RH. Adult measures of general health and health-related quality of life: medical outcomes study short form 36-Item (SF-36) and short form 12-Item (SF-12) health surveys, Nottingham health profile (NHP), sickness impact profile (SIP), medical outcomes study short form 6D (SF-6D), health utilities index mark 3 (HUI3), quality of well-being scale (QWB), and assessment of quality of life (AQoL). Arthritis Care Res (Hoboken). 2011 Nov;63 Suppl 11:S383-412.
47. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. Med Care. 1999 Feb;37(2):126-39.
48. Herdman M, Gudex C, Lloyd A, janssen MF, Kind P, Parkin D, et al. Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). Qual Life Res. 2011 Dec;20(10):1727-36. Epub 2011 Apr 9.
49. Hamed A, Curran C, Gwaltney C, DasMahapatra P. Mobility assessment using wearable technology in patients with late-onset Pompe disease. NPJ Digit Med. 2019 Jul 22;2:70. 10 p.
50. van der Beek NA, Hagemans ML, van der Ploeg AT, van Doorn PA, Merkies IS. The Rasch-built Pompe-specific activity (R-PAct) scale. Neuromuscul Disord. 2013 Mar;23(3):256-64. Epub 2012 Dec 28.

[redacted]

51. Perrot S, Lanteri-Minet M. Patients' global impression of change in the management of peripheral neuropathic pain: Clinical relevance and correlations in daily practice. Eur J Pain. 2019 Jul;23(6):1117-28. Epub 2019 Mar 18.
52. Haley SM, Fragala-Pinkham MA, Ni PS, Skrinar AM, Kaye EM. Pediatric physical functioning reference curves. Pediatr Neurol. 2004 Nov;31(5):333-41.
53. Prakalapakorn SG, Proia AD, Yanovitch TL, DeArmey S, Mendelsohn NJ, Aleck KA, et al. Ocular and histologic findings in a series of children with infantile pompe disease treated with enzyme replacement therapy. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2014 Nov-Dec;51(6):355-62. Epub 2014 Aug 20.
54. Hoskens J, Klingels K, Smits-Engelsman B. Validity and cross-cultural differences of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition in typically developing infants. Early Hum Dev. 2018 Oct;125:17-25. Epub 2018 Aug 31.
55. Yin Foo R, Guppy M, Johnston LM. Intelligence assessments for children with cerebral palsy: a systematic review. Dev Med Child Neurol. 2013 Oct;55(10):911-8. Epub 2013 May 11.
56. Lachmann R, Schoser B. The clinical relevance of outcomes used in late-onset Pompe disease: can we do better? Orphanet J Rare Dis. 2013 Oct 12;8:160. 12 p.
57. Khan AA, Case LE, Herbert M, DeArmey S, Jones H, Crisp K, et al. Higher dosing of alglucosidase alfa improves outcomes in children with Pompe disease: a clinical study and review of the literature. Genet Med. 2020 May;22(5):898-907. Epub 2020 Jan 6.
58. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Jul 1;166(1):111-7.
59. Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, Guyatt GH. Interpreting small differences in functional status: the six minute walk test in chronic lung disease patients. Am J Respir Crit Care Med. 1997 Apr;155(4):1278-82.

[redacted]