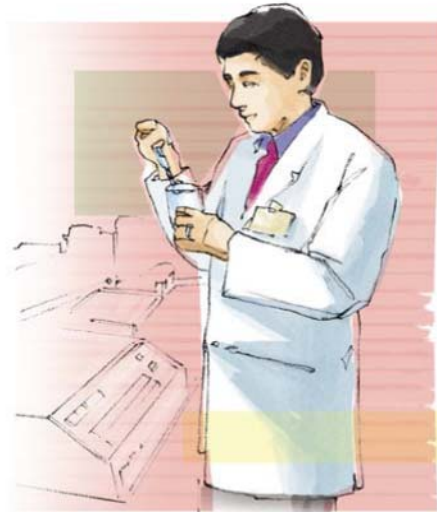


### Medizinischer Fortschritt bei Morbus Pompe

Im Jahr 1932 beschrieb der niederländische Pathologe J.C. Pompe ein 7 Monate altes Baby, das ein stark vergrößertes Herz hatte und kurz nach der Einlieferung in ein Krankenhaus verstarb. Das war die erste Erwähnung der Krankheit, die später den Namen Morbus Pompe bekam. Dreißig Jahre später fand ein belgischer Wissenschaftler heraus, dass bei Pompe-Patienten ein Enzym, genannt **Saure Alpha-Glukosidase** oder **Saure Maltase**, fehlt. Dieses Enzym kommt normalerweise in einer Zellorganelle vor, dem so genannten **Lysosom**. Wie alle Enzyme, hat auch die Saure Alpha-Glukosidase eine bestimmte Aufgabe zu erfüllen. Sie dient dazu, Glykogen abzubauen.



Das ist eine Zuckerform, die in unseren Muskelzellen gespeichert und dann wieder herausgelöst wird, wenn der Körper Energie benötigt. Ohne dieses Enzym wird zu viel Glykogen in den Muskelzellen angereichert, was zu einer Schwächung der Muskeln im ganzen Körper führt. Nachdem einmal der Zusammenhang zwischen der Sauren Alpha-Glukosidase und Morbus Pompe erkannt worden war, haben Forscher auf der ganzen Welt nach einer Methode gesucht, das fehlende Enzym zu ersetzen. Auch wenn es bis heute noch keine Heilung für M. Pompe gibt, steht mit Myozyme eine Enzymersatztherapie (EET) zur Verfügung, die den Patienten mit dem fehlenden Enzym (Alpha-Glukosidase) versorgt. Die Wirksubstanz in Myozyme, Alglukosidase alfa, ist eine Kopie der menschlichen Alpha-Glukosidase. Produziert wird sie in einem Verfahren namens „rekombinante DNA-Technologie“. Das Ersatzenzym unterstützt den Körper bei der Aufspaltung von Glykogen und stoppt die übermäßige Anreicherung in den Zellen. Am 29. März 2006 erhielt Myozyme die EU-weit gültige Arzneimittelzulassung der Europäischen Kommission. Am 28. April 2006 folgte die Arzneimittelzulassung der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) für Myozyme (Alglukosidase alfa).

Myozyme ist ein Medikament, das ein bei Pompe-Patienten fehlendes oder nur

## Medizinischer Fortschritt bei Morbus Pompe

unzureichend vorhandenes Enzym ersetzen soll. Diese Art der Medikamentierung nennt man Enzyersatztherapie (EET oder ERT – vom Englischen **E**nzyme **R**eplacement **T**herapy). Die Behandlung mit Myozyme kann Morbus Pompe nicht heilen, d.h. der Gendefekt als eigentliche Ursache der Erkrankung kann dadurch nicht behoben werden.

Dieses Kapitel beschreibt den medizinischen Fortschritt, der uns anderen Behandlungsmöglichkeiten für alle Pompe-Patienten näher bringt.

### **F: Was ist die Enzyersatztherapie? Wie kann sie Pompe-Patienten helfen?**

**A:** Pompe-Patienten fehlt ein lysosomales Enzym namens Saure Alpha-Glukosidase (GAA) vollkommen oder teilweise. Bei der Enzyersatztherapie (EET) mit Myozyme (Alglukosidase alfa) wird das fehlende GAA-Enzym ersetzt. Die Enzyersatztherapie ist ein Behandlungsansatz, der auch bei anderen lysosomalen Speicherkrankheiten wie Morbus Gaucher Typ 1 und Morbus Fabry verfolgt wird.

Myozyme wird mit Hilfe der rekombinanten Gentechnologie hergestellt. Bei diesem Verfahren verändern Wissenschaftler die genetischen Eigenschaften eines Organismus zur Produktion menschlicher Proteine, also auch von Enzymen. Dieses in der Produktionsstätte von Genzyme angewandte Verfahren besteht aus drei Phasen:

#### **Phase 1 – Kultivierung von Zellen zur Herstellung menschlicher Enzyme:**

Die Herstellung von Myozyme beginnt mit dem Einsetzen des menschlichen Gens für das Enzym Saure Alpha-Glukosidase (das Enzym, das Pompe-Patienten fehlt) in CHO-Zellen (vom Englischen **C**hinese **H**amster **O**vary).

Sobald das Gen in die CHO-Zellen eingesetzt ist, beginnen sie mit der Produktion des menschlichen GAA-Enzyms. Dazu werden die Zellen unter besonderen Bedingungen in großen Behältern – so genannten Bioreaktoren - kultiviert. Täglich wird dem Bioreaktor Flüssigkeit entnommen, und die von den Zellen produzierten Enzyme werden zur anschließenden Reinigung gesammelt.

#### **Phase 2- Enzymreinigung:**

Myozyme muss sehr hohe Anforderungen im Hinblick auf Reinheit und Sicherheit erfüllen. Das Enzym wird mit Hilfe eines Verfahrens namens Säulenchromatographie gereinigt. Die Chromatographie ist ein Verfahren, bei dem die Bestandteile einer Mischung getrennt und isoliert werden, um unerwünschte Substanzen zu entfernen. Indem es zahlreiche Chromatographiesäulen durchströmt, wird das Enzym immer reiner.

#### **Phase 3 – Abfüllung und Finishing:**

## Medizinischer Fortschritt bei Morbus Pompe

Nach der Reinigung wird das Enzym in sterile Glasgefäße gefüllt, die dann für ca. 48 Stunden in einen Gefriertrockner kommen. In dem Gefriertrockner verdunstet das Wasser aus dem Enzym und es bleibt eine kuchenartige, trockene Substanz übrig. In dieser Form ist das Enzym stabiler. Während des Herstellungsprozesses werden zahlreiche Tests durchgeführt, um dafür zu sorgen, dass Myozyme die höchsten Anforderungen erfüllt. Vor der Freigabe für den Patienten wird jedes Gefäß noch einmal überprüft.

Die Herstellung von Myozyme ist ein komplexes Verfahren, das mehrere Monate dauert und erst nach vielen Jahren der Entwicklung und Erprobung möglich war.

Myozyme wird **intravenös** verabreicht (also direkt in den Blutkreislauf verabreicht), so dass es die Muskulatur erreicht und das Glykogen aufspalten kann, das die Schädigungen verursacht, wenn es sich in den Zellen anreichert. Auch wenn die Enzymersatztherapie keine Heilung für Morbus Pompe darstellt, kann sie doch das Fortschreiten der Muskelschwäche verlangsamen und die Muskelfunktion verbessern. Die EET ist eine Langzeitbehandlung, die in regelmäßigen Abständen erfolgen muss, zum Beispiel einmal pro Woche oder alle 14 Tage. Die Dosis ist abhängig vom Gewicht des Patienten.

Myozyme ist mittlerweile zur Behandlung von Morbus Pompe anerkannt und in vielen Ländern erhältlich.

Die folgenden Informationen betreffen den medizinischen Fortschritt im Hinblick auf Morbus Pompe. Sie stammen von den Biotech-Unternehmen und geben deren Unternehmensphilosophie wieder.

### **F: Was ist neoGAA und wie funktioniert es?**

**A:** NeoGAA ist die interne Bezeichnung für ein Forschungsmolekül von Genzyme, das mit Hilfe der rekombinanten Enzymersatztherapie zur Behandlung von Morbus Pompe entwickelt wird. NeoGAA soll die Verfügbarkeit der rekombinanten humanen Alpha-Glukosidase (rhGAA) in den Lysosomen der Muskelzellen verbessern, indem die Mannose-6-Phosphat-Kohlenhydrate an der Oberfläche der Proteinmoleküle erhöht wurden, damit diese die für die zelluläre Aufnahme zuständigen Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren ansteuern.

Bei ihrer Bewertung für die Zulassung eines Orphan-Arzneimittels stellte die FDA fest, dass BMN-701 sich ausreichend von Alglukosidase alfa (Myozyme) unterscheidet, um eine eigene Zulassung als Orphan-Arzneimittel zu erhalten. Aus diesem Grund war es nicht notwendig, die klinische Überlegenheit von BMN 701 gegenüber Alglukosidase alfa

## Medizinischer Fortschritt bei Morbus Pompe

nachzuweisen.

BMN-701, das die GILT-Technologie verwendet, hat das Potenzial, mehr Enzyme an die Lysosomen zu liefern als traditionelle Behandlungsansätze, die auf Mannose-6-Phosphat basieren.

Die GILT-Technologie (Glycosylation Independent Lysosomal Targeting) ist die erste Peptid-basierte Technologie, die ein effizientes Andocken von Enzymersatztherapeutika an die lysosomalen Kompartimente von Zellen in verschiedenen Geweben ermöglicht.

BMN 701 ist ein rekombinantes Protein, das mittels der GILT-Technologie veränderte GAA enthält, wodurch eine effizientere Versorgung des Lysosoms von Muskelzellen mit GAA ermöglicht wird. In der präklinischen Forschung zeigte sich, dass BMN 701 in gut untersuchten Tiermodellen sicher und hoch wirksam war. In den Tiermodellen zeigte sich die präklinische Wirksamkeit bereits bei Dosierungen, die weitaus niedriger lagen als bei dem derzeit zugelassenen Medikament zur Behandlung von Morbus Pompe. Der erste Einsatz von BMN 701 am Menschen wird voraussichtlich bei Pompe-Patienten mit der späten Verlaufsform erfolgen.

Die Zulassung von BMN 701 IND ist ein wichtiger Schritt in der Entwicklung einer verbesserten Behandlung für Pompe-Patienten. In klinischen Studien wird sich zeigen, ob dieser neue therapeutische Ansatz für Menschen den gleichen Nutzen bringt wie in den präklinischen Tests.

Mehr über den Orphan Drug Act erfahren Sie auf der englischsprachigen Website der FDA unter:

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalsApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm094512.pdf>

### **F: Was bedeutet pharmakologische Chaperon-Therapie?**

**A:** Amicus Therapeutics entwickelt zurzeit oral verabreichte Medikamente aus kleinen Molekülen. Diese werden als pharmakologische Chaperone bezeichnet.

Bei der pharmakologischen Chaperon-Technologie werden kleine Moleküle verwendet, die sich selektiv an Proteine in Zellen binden und diese stabilisieren, was zu einer verbesserten Faltung und erhöhten Aktivität der Proteine führt. Im Rahmen des Pompe-Programms untersucht Amicus die Verwendung des pharmakologischen Chaperons AT2220 zur Bindung an das destabilisierte GAA-Enzym (saure Alpha-Glukosidase oder

## Medizinischer Fortschritt bei Morbus Pompe

saure  $\alpha$ -Glukosidase) um dadurch die biologische Funktion, nämlich den Abbau des Glykogensubstrats in den Lysosomen, wiederherzustellen. Amicus treibt sein Programm zur Bewertung der Verwendung pharmakologischer Chaperone in Kombination mit der Enzyersatztherapie (EET) als Erweiterung der Chaperon-Technologieplattform weiter voran.

Die Technologie der pharmakologischen Chaperone findet Anwendung bei Erbkrankheiten, die aus einer Proteinfehlfaltung resultieren. Amicus verwendet dabei kleine Moleküle, auch „Chaperone“ genannt, um ein Zielprotein selektiv zu binden und seine Stabilität zu erhöhen. Die Bindung mit dem Chaperonmolekül unterstützt das Protein bei der Faltung in die richtige dreidimensionale Form. Dadurch kann das Protein vom ER (endoplasmatischen Retikulum) zum richtigen Ort in der Zelle gelangen, wodurch sich die Proteinaktivität und zelluläre Funktion erhöht und die Belastung der Zellen sinkt.

Bestimmte Erkrankungen beim Menschen sind das Ergebnis von Mutationen spezifischer Gene, die in vielen Fällen die Produktion von Proteinen mit reduzierter Stabilität zur Folge haben. Proteine mit diesen Mutationen sind oftmals nicht in der Lage, ihre richtige dreidimensionale Form anzunehmen. Sie werden allgemein als fehlgefaltete Proteine bezeichnet. Fehlgefaltete Proteine werden von Zellen oft als defekt erkannt und dementsprechend bereits eliminiert, bevor sie ihren eigentlichen Zielort in der Zelle erreichen. Die reduzierte oder gar nicht vorhandene biologische Aktivität dieser Proteine führt zu einer beeinträchtigten Zellfunktion und damit letztendlich zu einer Erkrankung.

Lysosomale Speicherkrankheiten wie Morbus Fabry, Morbus Gaucher und Morbus Pompe sind nur einige Beispiele für Erkrankungen, bei denen eine Proteinfehlfaltung die primäre Ursache ist.

Während bei Morbus Fabry ein Monotherapie-Ansatz verfolgt wird, prüft Amicus den Einsatz von pharmakologischen Chaperonen in Kombination mit der Enzyersatztherapie (EET) als Erweiterung der Chaperontechnologie-Plattform für lysosomale Speicherkrankheiten.

### Kombinationstherapie aus pharmakologischen Chaperonen mit EET:

In der Vergangenheit berichtete Amicus über vielversprechende präklinische Daten, die zeigen, dass die Kombinationstherapie aus einem pharmakologischen Chaperon und EET das Potenzial hat, die wichtigsten Defizite der EET auszugleichen. Es zeigte sich, dass der Verlust der Aktivität der EET im Kreislauf durch das Hinzufügen eines pharmakologischen Chaperons verhindert werden konnte. Außerdem wurde die Gewebeaufnahme gesteigert und die Substratreduktion in zahlreichen krankheitsrelevanten Geweben im Tiermodell erhöht. Für Morbus Fabry und Morbus

## Medizinischer Fortschritt bei Morbus Pompe

Pompe wurde ein präklinischer Nachweis erbracht. Das Unternehmen führt zur Zeit eine klinische Phase II-A-Studie zur Kombinationstherapie von AT1001 und EET zur Behandlung von Morbus Fabry durch.

### Über AT2220:

Die Daten der Phase-I-Studien mit 72 gesunden freiwilligen Teilnehmern zeigten, dass AT2220 in allen bewerteten Dosierungen im Allgemeinen sicher und gut verträglich ist und dass keine ernstesten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verabreichung des Medikaments auftraten. Auf Basis dieser Daten und vielversprechender Sicherheitsdaten aus präklinischen Studien initiierte Amicus eine klinische Phase-II-Studie mit AT2220 als Monotherapie für Pompe-Patienten mit der späten Verlaufsform. Dazu gehörte eine anfängliche Behandlung mit einer hohen Dosis AT2220. Bei zwei Patienten zeigten sich als ernst eingestufte Nebenwirkungen, die wahrscheinlich im Zusammenhang mit der Behandlung von AT2220 standen. Dementsprechend wurde der Antrag auf Arzneimittelzulassung (Investigational New Drug Application – IND) im Februar 2009 erst einmal ausgesetzt. Die Patienten wurden anschließend wieder wie vor Studienbeginn behandelt.

Nach einer gründlichen Untersuchung der Ereignisse mit weiteren präklinischen und Phase-I-Studien beschloss Amicus, die Entwicklung von AT2220 in Kombination mit der EET weiterzuführen, jedoch nicht als Monotherapie.

Aufgrund von Informationen aus den zahlreichen Studien des Unternehmens und Diskussionen mit der FDA wurde die Aussetzung der klinischen Studien von AT2220 im März 2011 aufgehoben. Das Pompe-Programm von Amicus wird weiter fortgeführt, und eine klinische Phase-II-A-Testreihe für das pharmakologische Chaperon und Myozyme wird voraussichtlich im zweiten Halbjahr 2011 starten.

### **F: Was ist die Gentherapie? Wie kann sie Pompe-Patienten helfen?**

**A:** Das Konzept der Gentherapie wurde Ende der 1970er Jahre nach der Entwicklung der rekombinanten DNA-Technologie eingeführt. Heute werden viele Ansätze für eine Gentherapie an Tiermodellen menschlicher Erkrankungen und in klinischen Studien untersucht. Auch wenn es noch keine wirklich erfolgreiche Anwendung der Gentherapie für Erkrankungen beim Menschen gibt, sind bereits erhebliche Fortschritte erzielt worden.

Gene sind die Bausteine des Erbguts. Sie werden von den Eltern an das Kind weitergegeben und enthalten spezifische Basen-Sequenzen (Adenin [A], Thymin [T], Cytosin [C] und Guanin [G]), in denen Anweisungen zur Herstellung von Proteinen kodiert sind. Obwohl den Genen eine große Bedeutung beigemessen wird, sind es



## Medizinischer Fortschritt bei Morbus Pompe

eigentlich die Proteine, die für die meisten Lebensfunktionen verantwortlich sind und einen Großteil der Zellstrukturen ausmachen. Wenn Gene verändert werden, so dass die kodierten Proteine ihre normalen Funktionen nicht mehr ausüben können, entstehen daraus möglicherweise Erbkrankheiten.

Die Gentherapie ist eine Technik, bei der defekte Gene, die für die Entstehung von Krankheiten verantwortlich sind, korrigiert werden.

Die folgenden verschiedenen Arten von Viren werden als Vektoren in der Gentherapie eingesetzt:

- **Retroviren** – eine Familie von Viren, die doppelsträngige DNA-Kopien ihrer RNA-Genome bilden können. Diese Kopien ihres Genoms können in die Chromosomen der Wirtszellen integriert werden. Das HIV-Virus (Humanes Immundefizienz-Virus) ist ein Retrovirus.
- **Adenoviren** – eine Familie von Viren mit doppelsträngigen DNA-Genomen, die Infektionen der Atemwege, des Darmtraktes und der Augen beim Menschen verursachen können. Der Virus, der die gängige Erkältung verursacht, ist ein Adenovirus.
- **Adeno-assoziierte Viren** – eine Familie kleiner, einsträngiger DNA-Viren, die ihr genetisches Material an einer spezifischen Stelle auf Chromosom 19 einbauen können.

### **F: Aufgrund welcher Faktoren ist die Gentherapie keine wirksame Behandlung für Erbkrankheiten?**

**A:** Folgende Faktoren sind dafür verantwortlich, dass die Gentherapie keine wirksame Behandlung für Erbkrankheiten ist:

- **Die Kurzlebigkeit der Gentherapie** – Die Gentherapie kann erst eine dauerhafte Heilung von Krankheiten bieten, wenn das therapeutische Gen, das in die Zielzellen eingesetzt wird, funktionstüchtig bleibt und die Zellen, die die therapeutische DNA enthalten, langlebig und stabil sind.

Aufgrund von Problemen bei der Integration der therapeutischen DNA in das Genom sowie der raschen Zellteilung kann die Gentherapie bislang noch keine langfristigen Erfolge aufweisen. Dementsprechend müssen die Patienten zahlreiche Gentherapie-Maßnahmen durchlaufen.

- **Immunantwort** – Immer wenn ein Fremdkörper in menschliches Gewebe eindringt, antwortet das Immunsystem auf den Angreifer. Das Risiko, das

## Medizinischer Fortschritt bei Morbus Pompe

Immunsystem so zu stimulieren, dass die Wirksamkeit der Gentherapie herabgesetzt wird, ist immer vorhanden. Auch die Tatsache, dass das Immunsystem auf ihm bekannte Invasoren besser reagiert, erschwert den wiederholten Einsatz der Gentherapie bei Patienten.

- **Probleme mit viralen Vektoren** – Obwohl Viren der Träger der Wahl bei den meisten Gentherapiestudien sind, können sie dem Patienten eine Reihe von Problemen bereiten - Toxizität, Immun- und Entzündungsreaktionen, sowie die Gensteuerung sind hier zu nennen. Darüber hinaus ist immer zu befürchten, dass der virale Vektor seine Fähigkeit, Krankheiten zu verursachen, wiedererlangen könnte.
- **Multigen-Erkrankungen** – Zustände oder Erkrankungen, die durch Mutationen eines einzelnen Gens zustande kommen, sind die besten Kandidaten für eine Gentherapie. Leider werden jedoch die meisten weit verbreiteten Erkrankungen wie Herzkrankheiten, Bluthochdruck, Alzheimer, Arthritis und Diabetes durch die Auswirkungen der Veränderung vieler Gene verursacht. Multigenetische oder multifaktorielle Erkrankungen wie diese wären mit der Gentherapie besonders schwierig zu behandeln.

### **F: Wie kann die Gentherapie Menschen mit diagnostizierter lysosomaler Speicherkrankheit helfen?**

**A:** Das Konzept der Gentherapie für lysosomale Speicherkrankheiten entstand aus der Erkenntnis, dass diese Art von Erbkrankheiten ausschließlich auf rezessive Vererbung zurückzuführen ist, und dass ein einziges Gen für alle primären Manifestationen der Erkrankung verantwortlich ist. Natürlich gibt es viele sekundäre Krankheitserscheinungen, die mit der Grunderkrankung assoziiert sind und die nicht auftreten würden, wenn es nicht die primären, krankheitsverursachenden Mutationen gäbe.

Ein wichtiger Aspekt für die Entscheidung zugunsten der Gentherapie ist bei jeder Erkrankung die Frage, ob die Pathophysiologie (die funktionalen Veränderungen im Zusammenhang mit oder als Folge von der Erkrankung oder Verletzung) im Hinblick auf die Genfunktion vollständig bekannt ist. Hier geht es insbesondere um folgende Fragen: Ist der Zustand ausschließlich auf das Ziel-Gen zurückzuführen? Ist der therapeutische Bereich groß genug, um eine nicht regulierte Genexpression zuzulassen? Ist eine auf ein bestimmtes Gewebe beschränkte Expression erforderlich und was sind die immunologischen Konsequenzen einer Transgen-Expression? Der Ansatz der Genaugmentations- oder -ersatztherapie entspricht diesen Kriterien am ehesten und ist



## Medizinischer Fortschritt bei Morbus Pompe

deshalb für eine rezessiv vererbte Erkrankung wie Morbus Pompe geeignet.

### **F: Wenn Morbus Pompe mit der EET behandelt wird, wozu brauchen wir dann die Gentherapie?**

**A:** Es hat sich erwiesen, dass Myozyme die Überlebensrate bei nicht beatmeten Patienten mit der infantilen Verlaufsform erhöht, wobei allerdings die langfristige Beobachtung ergab, dass 22 von ursprünglich 38 Studienteilnehmern im Laufe der Zeit doch auf eine Beatmung übergehen mussten. Darüber hinaus zeigten alle Patienten funktionale Defizite der Atemfunktion, und das Fortschreiten der Erkrankung konnte nicht verhindert werden. Angesichts dieser Ergebnisse bei der behandelten Patientenpopulation ist es notwendig, dass weiter nach dem Grund für das nur teilweise Ansprechen auf die EET und nach zusätzlichen therapeutischen oder begleitenden Maßnahmen geforscht werden muss.

Eine erfolgreiche Gentherapie zur Behandlung von Morbus Pompe würde viele der Manifestationen der Erkrankung ansprechen, die nach der Zulassung der EET einen neuen natürlichen Verlauf nimmt. Auch wenn das letztendliche Ziel das gleichzeitige Ansprechen aller betroffenen Gewebe ist, konzentrieren sich die anfänglichen klinischen Tests auf eine sichere und wirksame Versorgung der dystrophen Muskulatur mit AAV-Vektoren mit einem klinisch relevanten Ansatz. Zu diesem Zweck wurde eine Phase-I/II-Open-Label-Studie initiiert, im Rahmen derer rAAV2/1-CMV-hGAA direkt intramuskulär in das Zwerchfell von Pompe-Patienten injiziert wird.

Diese Studie zielt auf die Ateminsuffizienz, welche die lebensbedrohlichste Manifestation von Morbus Pompe darstellt. Die Zielpopulation für diese Studie sind Kinder im Alter von 3 bis 14 Jahren, die trotz EET auf eine mechanische Beatmung angewiesen sind. Durch das Fortschreiten der Erkrankung bis zur Notwendigkeit der Beatmung ist die Patientenpopulation für diese Studie gut definiert. Diese Kinder sind im Spektrum der Pompe-Patienten am stärksten betroffen und brauchen am dringendsten verbesserte therapeutische Strategien.

Bei dem geplanten Gentherapietest werden die Wissenschaftler das richtige, GAA produzierende Gen in einen adeno-assoziierten Virus einsetzen, der bereits bei den meisten Menschen vorhanden ist, und ihn in das Zwerchfell der Patienten injizieren. Beabsichtigt ist hierbei, Zellen der Pompe-Patienten mit der genetischen Ausstattung zu „infizieren“, die sie von Geburt an nicht hatten.

Zurzeit wird erforscht, ob die Gentherapie eine Möglichkeit darstellt, die derzeitige Behandlung für Pompe-Patienten zu erweitern, bei der intravenöse Infusionen gegeben werden, um das fehlende GAA-Enzym zu ersetzen.

### **F: Ist die Knochenmarktransplantation eine Option bei der Behandlung von Morbus Pompe?**

**A:** Knochenmark ist das weiche Gewebe in den Knochen, in dem neue Stammzellen produziert werden. Stammzellen sind unreife Zellen im Knochenmark, aus denen alle Blutzellen gebildet werden.

Blut besteht aus:

- roten Blutkörperchen (die Sauerstoff in das Gewebe transportieren)
- weißen Blutkörperchen (die Infektionen bekämpfen)
- Blutplättchen (Thrombozyten) (die für die Blutgerinnung sorgen)

Normale Stammzellen sind in der Lage, neue Zellen zu bilden, die das Enzym enthalten, das bei Pompe-Patienten fehlt. Eine Knochenmarktransplantation (KMT) ist eine Möglichkeit, Knochenmarksstammzellen, die nicht genug von dem Enzym haben, durch normale Stammzellen zu ersetzen, die die Muskeln mit saurer Alpha-Glukosidase versorgen. Dieser Ansatz wurde bereits verfolgt, allerdings bisher ohne Erfolg.

### **F: Wie sieht der Prozess der Entwicklung neuer Behandlungen aus?**

**A:** Der Prozess der Entwicklung, Testung und Beantragung der Zulassung für neue Behandlungen beinhaltet viele wichtige Schritte und dauert ca. 10 Jahre von der präklinischen Entwicklung bis zur Arzneimittelzulassung. Im Folgenden werden die Phasen der Medikamentenentwicklung in den USA allgemein beschrieben.

#### Präklinische Tests:

Präklinische Tests werden durchgeführt, um die Sicherheit einer versuchsweisen Behandlung vor der Verabreichung am Menschen zu bewerten und das Potenzial des Medikaments, eine Erkrankung zu beeinflussen, zu beurteilen. In diesem Stadium testen Wissenschaftler die Behandlung in einem Labor und in Tierversuchen, um Daten zur Sicherheit zu sammeln und die biologische Wirksamkeit gegen die Zielerkrankung zu bewerten.

#### **Klinische Studien:**

Klinische Studien sind Forschungsstudien, bei denen getestet wird, wie gut neue medizinische Ansätze beim Patienten wirken. Jede Studie beantwortet wissenschaftliche Fragestellungen, um bessere Möglichkeiten zur Verhinderung, Entdeckung, Diagnose und Behandlung einer Erkrankung zu finden. Klinische Studien können auch dazu dienen, eine neue Behandlung mit einer bereits verfügbaren zu vergleichen.

Für jede klinische Studie gibt es ein Protokoll oder Aktionsplan. Der Plan beschreibt,

## Medizinischer Fortschritt bei Morbus Pompe

was in der Studie geschieht, wie sie durchgeführt wird und warum jeder Teil der Studie notwendig ist. Für jede Studie gibt es eigene Regeln hinsichtlich der Teilnahme. Manche Studien brauchen Freiwillige mit einer bestimmten Erkrankung.

Manche brauchen gesunde Teilnehmer, und wieder andere nur Männer oder nur Frauen.

In den USA muss ein unabhängiges Gremium aus Medizinern, Statistikern und Mitgliedern der Gemeinschaft (eine Person, die nicht der antragstellenden Institution angehört) das Protokoll genehmigen und überwachen. Sie vergewissern sich, dass die Risiken gering sind und den potenziellen Nutzen wert sind.

Klinische Studien laufen in vier Phasen ab:

- **Phase I der klinischen Studie:** Die Behandlung wird erstmals beim Menschen getestet. Phase-I-Studien werden meistens bei gesunden Freiwilligen durchgeführt (ca. 20-80). Zweck der Phase-I-Studien ist die Bewertung der Sicherheit beim Menschen bei verschiedenen Dosierungen. Phase-I-Studien liefern auch Daten zur Pharmakokinetik (wie der Körper das Medikament beeinflusst) und Pharmakodynamik (wie das Medikament den Körper beeinflusst).
- **Phase II der klinischen Studie:** An der Phase II nehmen mehr Probanden teil, die die Erkrankung haben, um die es in der Studie geht (ca. 100-300). In Phase II sammeln die Wissenschaftler weitere Daten zur Sicherheit und vorläufige Nachweise der Wirksamkeit des Medikaments. Außerdem entwickeln und verfeinern sie Forschungsmethoden für zukünftige Studien mit dem Medikament. Wenn die Tests der Phase II nahelegen, dass das Medikament wirksam sein könnte – und die Risiken angesichts der beobachteten Wirksamkeit und der Schwere der Erkrankung als vertretbar gelten – geht das Medikament in Phase III.
- **Phase III der klinischen Studie:** In Phase III wird das Medikament an einer größeren Anzahl von Patienten mit der Erkrankung getestet. Daraus ergeben sich Informationen zur Bewertung der Anwendung der Behandlung in der allgemeinen Patientenpopulation. In dieser Phase werden die Wirksamkeit weiter getestet und die Nebenwirkungen überwacht. Da mehr und mehr Patienten über längere Zeiträume getestet werden, treten weniger häufig auftretende Nebenwirkungen eher zutage.
- **Phase IV der klinischen Studie:** Nach Beendigung der klinischen Studien wird in den USA eine New Drug Application (NDA) bei der US-amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) zur Prüfung eingereicht. Die NDA enthält alle wissenschaftlichen Daten, die ein Unternehmen

## Medizinischer Fortschritt bei Morbus Pompe

im Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit einer Behandlung gesammelt hat. Die FDA prüft die NDA. Im Falle einer Zulassung kann das neue Medikament in Vermarktung und Vertrieb gehen.

Ist das Medikament einmal auf dem Markt, können weitere Studien durchgeführt werden, um die Wirksamkeit und Sicherheit während der routinemäßigen Verabreichung zu bewerten oder die Behandlung bei neuen Segmenten der Patientenpopulation zu beurteilen.

### **F: Was sind Risiko und Nutzen bei einer Teilnahme an einer klinischen Studie?**

**A:** Bei seltenen Krankheiten wie M. Pompe kann die Teilnahme an einer Forschungsstudie den Zugang zu experimentellen Behandlungen bedeuten, die das Leben verbessern, retten oder verlängern können. Expanded Access Programs (erweiterte Zugangsprogramme) bieten Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, die normalerweise nicht an einer klinischen Studie teilnehmen können, die Chance, eine EET zu bekommen. Randomisierte Studien (d.h. bei denen einem Teil der Patienten nach dem Zufallsprinzip ein Placebo zugeordnet wird), die eine größere Patientenzahl einschließen und die teilnehmenden Patienten verschiedenen Gruppen zuordnen um die Ergebnisse besser vergleichen zu können, könnte für Patienten mit schwächer ausgeprägten Symptomen die Chance bedeuten, zu einem frühen Zeitpunkt, bevor die Muskelfunktion zu sehr beeinträchtigt ist, mit der EET zu beginnen. Da während einer Studie die Gesundheit sehr gut überwacht wird, bietet eine Studienteilnahme auch die Chance von Pompe-Experten medizinisch betreut zu werden.

Bevor Sie über eine Studienteilnahme entscheiden, müssen Risiko und Nutzen gegeneinander abgewogen werden. Lesen Sie das Studienprotokoll und sprechen Sie mit Ihrem Arzt (oder dem Arzt Ihres Kindes) um abzuklären, ob Sie die Chance haben, an einer Studie teilnehmen zu können und wie lange es dauern könnte, bis Sie mit einer Behandlung beginnen können. Denken Sie darüber nach, wie sich eine Studienteilnahme auf Ihre Gesundheit, Ihre Familie, Ihre Arbeit und alles, was für Sie sonst noch von Bedeutung ist, auswirken könnte. Fragen Sie auf jeden Fall nach, welche Form von Unterstützung Sie bekommen könnten, wenn Sie sich für eine Teilnahme entscheiden (zum Beispiel: ob Ihre Reisekosten teilweise oder ganz übernommen werden).

### **F: Wie kann ich mehr über klinische Studien erfahren, die in meiner Region stattfinden?**

## Medizinischer Fortschritt bei Morbus Pompe

**A:** Weitere Informationen zu klinischen Studien in der ganzen Welt, für die zurzeit Pompe-Patienten gesucht werden, erhalten Sie auf den folgenden Webseiten:

- ClinicalTrials.gov: Das ist ein Register und eine Datenbank von staatlich und privat in den USA und der ganzen Welt durchgeführten klinischen Studien. Auf ClinicalTrials.gov erhalten Sie Informationen über Studienziele, Teilnahmevoraussetzungen, Studienorte und Telefonnummern für nähere Informationen. Diese Informationen sollten in Verbindung mit einer Beratung durch die betreuenden Ärzte genutzt werden. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
- EU Clinical Trials Register: Dieses Register stellt Informationen zu klinischen Studien in EU-Mitgliedsstaaten zur Verfügung und zu Studien außerhalb der EU-wenn sie Teil eines pädiatrischen Prüfkonzepts (pediatric investigation plan – PIP) sind. Diese Informationen sollten in Verbindung mit einer Beratung durch die betreuenden Ärzte genutzt werden.  
<https://www.clinicaltrialsregister.eu>

### Weitere Informationsquellen

(Die folgenden Verweise und Links auf weitere Informationsquellen entsprechen nur teilweise dem englischen Original, da sie sich – soweit nicht entsprechend gekennzeichnet – auf den deutschen Sprachraum beziehen.)

Hier finden Sie weitere aktuelle Informationen zu den Entwicklungsfortschritten in Forschung und Behandlung von Morbus Pompe:

- Weitere Informationen zu Tiermodellen:
  - Understanding **Animal Research**  
[http://www.understandinganimalresearch.org.uk/your\\_health/pompe\\_disease?print=true](http://www.understandinganimalresearch.org.uk/your_health/pompe_disease?print=true)
  - Pompe disease – A starring role for animal research  
<http://speakingofresearch.com/2010/01/25/pompe-disease-%E2%80%93-a-starring-role-for-animal-research/>
- Die **International Pompe Association (IPA)** ist ein internationaler Zusammenschluss von Selbsthilfegruppen weltweit für Pompe-Betroffene. Die IPA hilft Patienten, Angehörigen und Beschäftigten im Gesundheitswesen weltweit dabei, Erfahrungen und Erkenntnisse über Kontinente und Kulturen hinweg auszutauschen. Die Kontaktadresse für Ihr Land finden Sie auf der IPA-Webseite [www.worldpompe.org](http://www.worldpompe.org)
- **Pompe Center Erasmus MC Rotterdam**: Das Pompe Center ist eine Initiative

## Medizinischer Fortschritt bei Morbus Pompe

von Forschern und Klinikärzten der Erasmus Universität Rotterdam, des Sophia Children Hospital und des Universitätskrankenhauses Rotterdam. Das Pompe Center fungiert als Kompetenzzentrum für Morbus Pompe. In dieser Funktion erstellt, sammelt und verbreitet das Pompezentrum Informationen, die dem Wohl der Patienten und auch dem besseren Verständnis der molekularen, klinischen und therapeutischen Aspekte der Erkrankung dienen.

<http://www.pompecenter.nl/en/?Home>

- Die englischsprachige **Webseite der Pompe Community** der Firma Genzyme stellt umfassende Informationen über die Erkrankung zur Verfügung und informiert über Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung unter [www.pompe.com](http://www.pompe.com). Understanding Pompe Disease ist eine kostenlose englischsprachige Broschüre, die eine gute Einführung in Morbus Pompe darstellt.
- **American College of Medical Genetics (ACMG) Practical Guideline:** Pompe Disease Diagnosis and Management Guideline 2006. Vol. 8. No. 5. Die ACMG guidelines wurden für Ärzte und anderes medizinisches Personal erstellt [http://www.acmg.net/resources/policies/Pompe\\_Disease.pdf](http://www.acmg.net/resources/policies/Pompe_Disease.pdf).
- **BioMarin:** BioMarin entwickelt und vertreibt innovative Biopharmazeutika für schwere Erkrankungen. <http://www.bmrn.com/about-us/index.php>
- **Powell Gene Therapy Center:** Die Hauptaufgabe des Gentherapie-zentrums der University of Florida ist die Verknüpfung von molekulargenetischer Forschung und der Gesundheitsversorgung, indem es neue therapeutische Strategien entwickelt, die den Gentransfer beinhalten. Die Idee der Gentherapie ist die logische und natürliche Weiterentwicklung der letzten 20 Jahre Forschung im Bereich der medizinischen Genetik und der Molekularbiologie.
- **Amicus Therapeutics:** Biopharmazeutische Firma, die neuartige kleine Moleküle, genannt pharmakologische Chaperone, zur Behandlung einer Reihe genetisch bedingter Erkrankungen erforscht, entwickelt und kommerzialisiert. <http://www.amicustherapeutics.com/default.asp>

*Diese Broschüre hat zum Ziel, allgemeine Informationen zum genannten Thema zur Verfügung zu stellen. Die Veröffentlichung ist ein Service der International Pompe Association, und es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die International Pompe Association keinesfalls medizinische oder andere professionelle Dienstleistungen erbringt. Die Medizin ist eine Wissenschaft, die ständigen Veränderungen unterworfen ist. Bedingt durch Fehler und Änderungen in der Behandlung kann keine Gewähr für die vollständige Exaktheit einer solch komplexen Materie übernommen werden. Es ist unabdingbar, diese Informationen von anderen Quellen, insbesondere dem behandelnden Arzt, absichern zu lassen.*