

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Sebelipase alfa (Kanuma<sup>®</sup>)*

Synageva BioPharma Limited

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 25.09.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	11
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	11

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Fläche unter der Plasmakonzentrations-/Zeitkurven
CESD	Cholesterinester-Speicherkrankheit (cholesteryl ester storage disease)
CL	Clearance
$C_{\max}$	Maximale Konzentration
EET	Enzymersatztherapie
HDL	High-Density-Lipoprotein
LAL	Lysosomale saure Lipase (lysosomal acid lipase)
LDL	Low-Density-Lipoprotein
PZN	Pharmazentralnummer
SmPC	Produktinformation (Summary of Product Characteristics)
SREBP	Sterol Regulatory Element-Binding Protein
$T_{1/2}$	Halbwertszeit
$V_c$	Zentrales Verteilungsvolumen
VLDL	Very Low Density Lipoprotein

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Sebelipase alfa</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Kanuma<sup>®</sup></b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>A16AB14</b>

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11332426	EU/1/15/1033/001	20 mg	10 ml (Infusionslösungs-Konzentrat, Durchstechflasche mit 20 mg; Füllvolumen von 10,5±0,5 mL)

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

LAL-Mangel ist eine sehr seltene Krankheit, die mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität einhergeht und Menschen vom Säuglings- bis zum Erwachsenenalter betrifft. Es handelt sich um eine autosomal rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit, die durch einen genetischen Defekt verursacht wird und zu einem deutlichen Rückgang oder Verlust der Aktivität des Enzyms lysosomale saure Lipase (LAL, *lysosomal acid lipase*) führt. Die unzureichende LAL-Enzymaktivität beeinträchtigt den Lipidstoffwechsel schwer, da die Hydrolyse von Cholesterinestern und Triglyzeriden in den Lysosomen zu Cholesterin, freien Fettsäuren, und Glycerin sehr stark verringert ist. Durch den Enzymdefekt werden in Folge Cholesterinester und Triglyzeride in den Lysosomen insbesondere in den Zellen der Leber und Milz gespeichert und führen zu weitreichendem Zell-, Gewebe- und Organversagen [1]. LAL-Mangel bei Säuglingen ist ein medizinischer Notfall mit rascher Progression der Erkrankung innerhalb von Wochen, die innerhalb der ersten sechs Lebensmonate meist tödlich ist. Bei Sebelipase alfa handelt es sich um eine Enzymersatztherapie (EET) und um die erste und einzige wirksame Therapie für Patienten mit LAL-Mangel. Der Ersatz des fehlenden Enzyms reduziert den Leberfettgehalt und Transaminasen und ermöglicht den Abbau von Cholesterinestern und Triglyzeriden in den Lysosomen, was zur Verringerung von LDL-Cholesterin, Non-HDL-Cholesterin und Triglyzeriden und einer Erhöhung von HDL-Cholesterin führt.

#### *Pharmakodynamische Eigenschaften*

LAL ist eine Serin-Hydrolase, die in verschiedenen Geweben exprimiert wird und für die Hydrolyse von Cholesterinestern und Triglyzeriden verantwortlich ist. Unter normalen Bedingungen werden Cholesterinester und Triglyzeride über Lipoproteine (z.B. LDL) transportiert und über Lipoproteinrezeptoren von Zellen aufgenommen. Sie gelangen anschließend in die Lysosomen und werden dort aufgespalten. Im sauren Milieu der Lysosomen hydrolysiert die LAL Cholesterinester und Triglyzeride zu Cholesterin, freien Fettsäuren und Glycerin. Die freien Fettsäuren und Cholesterin interagieren mit Transkriptionsfaktoren (SREBPs), die direkt die Expression von Genen modulieren, die für die Aufnahme und Synthese von Cholesterin und für die Fettsäuresynthese verantwortlich

sind [1, 2]. Bei einer verminderten oder fehlenden LAL-Aktivität unterbleiben diese Regulationsschritte weitgehend, da Cholesterinester und Triglyzeride nicht abgebaut werden und sich in den Lysosomen anreichern. Das fehlende Cholesterin führt zu einer SREBP-vermittelten permanenten Aktivierung der endogenen Cholesterinsynthese und zu einer Hochregulierung des LDL-Rezeptors. Dieses hat eine erhöhte Endozytose über LDL-Rezeptoren zur Folge, und führt zu einer erhöhten Produktion von VLDL. Durch die massiv erhöhte Produktion von Cholesterin und Cholesterinestern kommt es zu einer Überladung insbesondere in den Hepatozyten, aber auch in Zellen anderer Organe wie z.B. der Milz. In Folge führt die Einlagerung der Lipide zu einer krankhaften Vergrößerung von Körperorganen wie Leber und Milz und anschließender Fibrose insbesondere der Leber. Die betroffenen Organe werden in ihrer Funktion eingeschränkt und versagen schließlich [1, 3].

Sebelipase alfa ist eine rekombinant hergestellte, humane saure lysosomale Lipase (rhLAL), die den Patienten intravenös appliziert wird und das fehlende Enzym ersetzt. Das Enzym ist ein Glykoprotein und besitzt sechs N-glykosidische Bindungsstellen. Die Glykane von Sebelipase alfa bestehen hauptsächlich aus N-Acetylglucosaminen und N-Glykanstrukturen mit endständiger Mannose, die eine Bindung an Mannoserezeptoren vermitteln. Auch N-Glykane mit endständigem Mannose-6-Phosphat sind konsistent vorhanden. Sie vermitteln die Bindung an Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren, die von einer Reihe verschiedener Zelltypen exprimiert werden. Zellkulturstudien zeigen, dass Sebelipase alfa in einem von Mannoserezeptoren abhängigen Prozess von Makrophagen der Ratte aufgenommen und in die Lysosomen transportiert wird. An Fibroblasten von Patienten mit LAL-Mangel konnte gezeigt werden, dass Sebelipase alfa in einem von Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren abhängigen Prozess aufgenommen wurde und das intrazelluläre Enzymdefizit korrigierte [4].

Durch den Ersatz des fehlenden Enzyms und somit dem Ansatz an der Ursache der Symptome zeigen insbesondere Patienten mit rapid-progressivem LAL-Mangel des Säuglingsalters einen dramatischen Effekt. Diese versterben unbehandelt in der Regel in den ersten Lebensmonaten, da es noch keine wirksamen therapeutischen Maßnahmen gibt. Im Gegensatz dazu leben in der Zulassungsstudie LAL-CL03 unter Therapie mit Sebelipase alfa am Ende des 12. Monats noch sechs der neun eingeschlossenen Säuglinge mit LAL-Mangel [5]. Patienten mit LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter, bei denen ein weniger aggressiver Krankheitsverlauf zu beobachten ist, zeigen anhand der Laborparameter eine Schädigung der Leber, die unbehandelt zu Leberverfettung, Hepatomegalie, Fibrose, Zirrhose, portaler Hypertension und letztlich zum Leberversagen im Kindes- und Erwachsenenalter führen. Die Dyslipidämie normalisiert sich nach bereits acht Wochen, und das Lebervolumen verringerte sich bei mit 20 Wochen relativ kurzer placebo-kontrollierter Studiendauer [6].

#### *Pharmakokinetische Eigenschaften*

Die Bestimmung der Pharmakokinetik von Sebelipase alfa bei Kindern und Erwachsenen erfolgte anhand einer Populationspharmakokinetik-Analyse von 65 Patienten mit LAL-Mangel, die in der Studie LAL-CL02 intravenöse Infusionen von Sebelipase alfa mit einer Dosis von 1 mg/kg einmal alle zwei Wochen erhalten hatten. 24 Patienten waren vier bis elf Jahre alt, 23 waren zwölf bis 17 Jahre alt und 18 waren  $\geq 18$  Jahre alt. Auf Grundlage einer

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Nicht-Kompartiment-Analyse der Daten von Erwachsenen (LAL-CL01/LAL-CL-04-Studien) schien die Pharmakokinetik von Sebelipase alfa nicht-linear zu sein, wobei zwischen den Dosen von 1 mg/kg und 3 mg/kg ein mehr als dosisproportionaler Anstieg der Exposition beobachtet wurde. Keine Akkumulation wurde bei 1 mg/kg (einmal wöchentlich oder einmal alle zwei Wochen) oder 3 mg/kg einmal wöchentlich festgestellt.

In der Studie LAL-CL03 für Patienten mit LAL-Mangel im Säuglingsalter wurde Sebelipase alfa mit der Dosis von 3 mg/kg einmal wöchentlich (n = 4) mit einer medianen  $T_{1/2}$  von 0,1 h (Bereich: 0,1 bis 0,2) aus dem systemischen Kreislauf eliminiert. Die Differenz der Exposition gegenüber Sebelipase alfa zwischen den Gruppen mit einmal wöchentlich 0,35 mg/kg und 3 mg/kg war größer als dosisproportional, wobei eine 8,6-fache Erhöhung der Dosis zu einem 9,6-fachen Anstieg der Exposition bezüglich AUC und einem 10,0-fachen Anstieg bezüglich  $C_{max}$  führte.

Auf Grundlage dieser Daten schien die Pharmakokinetik von Sebelipase alfa nicht-linear zu sein, wobei ein mehr als dosisproportionaler Anstieg der Exposition zwischen den Dosierungen 1 und 3 mg/kg beobachtet wurde.

Bei der Kovariaten-Analyse des Populations-Pharmakokinetik-Modells für Sebelipase alfa wurde festgestellt, dass weder Alter, Körpergewicht noch Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf CL und  $V_c$  von Sebelipase alfa haben. Sebelipase alfa wurde an Patienten im Alter von 2 bis 4 Jahren und bei Patienten im Alter von über 65 Jahren nicht untersucht.

Die Informationen über die Pharmakokinetik von Sebelipase alfa bei nicht-kaukasischen ethnischen Gruppen sind begrenzt.

Sebelipase alfa ist ein Protein und ein metabolischer Abbau durch Peptidhydrolyse ist zu erwarten. Folglich ist davon auszugehen, dass sich eine eingeschränkte Leberfunktion nicht auf die Pharmakokinetik von Sebelipase alfa auswirkt. Es liegen keine Daten zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor.

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Für die Behandlung des LAL-Mangels sind in Deutschland keine Arzneimittel zugelassen.

Bislang gibt es keine wirksamen Therapien gegen den LAL-Mangel. Lediglich unterstützende Maßnahmen (Symptombehandlung) werden angewandt, die nicht den zugrundeliegenden Enzymdefekt heilen und somit auch nicht den Krankheitsverlauf aufhalten.

Für den rapid-progressiven LAL-Mangel des Säuglingsalters gibt es in der Literatur Berichte über eine hämatopoetische Stammzelltransplantation als Therapieversuch. Bei dieser Therapie werden fremde hämatopoetische Stammzellen transplantiert, um den Enzymdefekt zu korrigieren. Die transplantierten Zellen sind nach Differenzierung in der Lage das fehlende oder defekte Enzym zu produzieren. So ist es möglich, dass zumindest lokal der defekte Zellstoffwechsel korrigiert wird (*cross correction*). Der Einsatz dieser Therapieoption bei dem LAL-Mangel stützt sich auf die Beobachtungen, dass exogene LAL in die Lysosomen LAL-defizienter Fibroblasten aufgenommen wird und auf Studien in einem Mausmodell des LAL-Mangels, in denen eine Knochenmarktransplantation den LAL-Mangel korrigierte [7, 8]. Die hämatopoetische Stammzelltransplantation birgt allerdings hohe Risiken für den Patienten und kann lediglich als experimentell angesehen werden [7, 9]. Außerdem ersetzt sie lediglich hämatopoetische Zellen und behandelt somit nicht z. B. die hepatischen Komplikationen. Unbehandelt versterben die Säuglinge mit LAL-Mangel innerhalb des ersten Lebensjahres.

Für den LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter ist die Lebertransplantation eine Behandlungsmöglichkeit, um ein drohendes Leberversagen abzuwehren. Jedoch setzt diese Behandlung nicht an dem in allen Zellen bestehenden Enzymdefekt an, so dass ein erneutes Organversagen zu einem späteren Zeitpunkt nicht ausgeschlossen ist [10, 11]. Es liegen jedoch nur sehr wenige Langzeitergebnisse von LAL-Mangel-Patienten mit einer Lebertransplantation vor. Die meisten Daten stützen sich auf eine Nachbeobachtungszeit von drei und fünf Jahren mit unterschiedlichen Ergebnissen [12]. Durch die kurze Nachbeobachtungszeit ist derzeit noch keine aussagekräftige Beurteilung möglich. Als unterstützende aber für diese Erkrankung nicht zugelassene Therapien werden bei LAL-Mangel im Kindes- und Erwachsenenalter eingesetzt: Statine, Gallensäurebinder und Ezetimib zur Senkung des Cholesterinspiegels und zur LDL-C-Senkung sowie eine fettarme Diät [13-15]. Diese Therapien haben jedoch im Gegensatz zu Sebelipase alfa keine Wirkung auf die zugrundeliegende Erkrankung und die Erkrankungsprogression.

## **2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**

### **2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>orphan (ja / nein)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Kanuma <sup>®</sup> wird angewendet zur langfristigen Enzyersatztherapie (EET) bei Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel)	ja	28.08.2015	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in der Tabelle wurden der Produktinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, SmPC) von Sebelipase alfa (Kanuma<sup>®</sup>) entnommen [16].

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	Nicht zutreffend

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Zur Beschreibung des Wirkmechanismus von Sebelipase alfa wurde eine orientierte Suche in MEDLINE über Pubmed durchgeführt, um Fachliteratur zu identifizieren. Unterstützend wurden firmeneigene Unterlagen sowie der Produktinformation (SmPC) hinzugezogen.

Die Informationen unter 2.2 wurden der Produktinformation (SmPC) entnommen.

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Reiner Z, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S, et al. (2014): Lysosomal acid lipase deficiency--an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis*; 235(1):21-30.
2. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS (2002): SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *The Journal of clinical investigation*; 109(9):1125-31.
3. Cummings MH, Watts GF (1995): Increased hepatic secretion of very-low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 in cholesteryl ester storage disease. *Clinical chemistry*; 41(1):111-4.
4. Balwani M, Breen C, Enns GM, Deegan PB, Honzik T, Jones S, et al. (2013): Clinical effect and safety profile of recombinant human lysosomal acid lipase in patients with cholesteryl ester storage disease. *Hepatology*; 58(3):950-7.
5. Synageva BioPharma (2014): Clinical Study Report LAL-CL03 - An Open Label, Multicenter, Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of SBC-102 in Children with Growth Failure Due to Lysosomal Acid Lipase Deficiency.
6. Synageva BioPharma (2014): Clinical Study Report LAL-CL02 - A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Study of SBC-102 in Patients with Lysosomal Acid Lipase Deficiency - ARISE.
7. Krivit W, Peters C, Dusenbery K, Ben-Yoseph Y, Ramsay NK, Wagner JE, et al. (2000): Wolman disease successfully treated by bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*; 26(5):567-70.
8. Yanir A, Allatif MA, Weintraub M, Stepensky P (2013): Unfavorable outcome of hematopoietic stem cell transplantation in two siblings with Wolman disease due to

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- graft failure and hepatic complications. *Molecular genetics and metabolism*; 109(2):224-6.
9. Tolar J, Petryk A, Khan K, Bjoraker KJ, Jessurun J, Dolan M, et al. (2009): Long-term metabolic, endocrine, and neuropsychological outcome of hematopoietic cell transplantation for Wolman disease. *Bone marrow transplantation*; 43(1):21-7.
  10. Ferry GD, Whisennand HH, Finegold MJ, Alpert E, Glombicki A (1991): Liver transplantation for cholesteryl ester storage disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*; 12(3):376-8.
  11. Ambler GK, Hoare M, Brais R, Shaw A, Butler A, Flynn P, et al. (2013): Orthotopic liver transplantation in an adult with cholesterol ester storage disease. *JIMD reports*; 8:41-6.
  12. Bernstein DL, Hulkova H, Bialer MG, Desnick RJ (2013): Cholesteryl ester storage disease: review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. *Journal of hepatology*; 58(6):1230-43.
  13. Tadiboyina VT, Liu DM, Miskie BA, Wang J, Hegele RA (2005): Treatment of dyslipidemia with lovastatin and ezetimibe in an adolescent with cholesterol ester storage disease. *Lipids in health and disease*; 4:26.
  14. Glueck CJ, Lichtenstein P, Tracy T, Speirs J (1992): Safety and efficacy of treatment of pediatric cholesteryl ester storage disease with lovastatin. *Pediatric research*; 32(5):559-65.
  15. Ginsberg HN, Le NA, Short MP, Ramakrishnan R, Desnick RJ (1987): Suppression of apolipoprotein B production during treatment of cholesteryl ester storage disease with lovastatin. Implications for regulation of apolipoprotein B synthesis. *The Journal of clinical investigation*; 80(6):1692-7.
  16. EMA - Committee for Medicinal Products for Human Use (2015): Kanuma: EPAR - Produktinformation Stand: 01.09.2015. [Zugriff: 17.09.2015]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004004/WC500192715.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004004/WC500192715.pdf).