

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Cerliponase alfa (Brineura<sup>®</sup>)*

BioMarin International Ltd.

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 26.06.2017

# 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 .....	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	12

**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 .....	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 2-1: Therapeutische Ansätze zur Behandlung von NCL Erkrankungen ..... 8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
PZN	Pharmazentralnummer
NCL	Neuronale Ceroid Lipofuszinose
CLN2	CLN2 Erkrankung, Neuronale Ceroid Liopfuszinose vom Typ 2
ICV	Intracerebroventrikulär
ZNS	Zentrales Nervensystem
TPP1	Tripeptidyl-Peptidase 1
rhTPP1	Rekombinante humane Tripeptidyl-Peptidase 1
ER-Lumen	Inneres des endoplasmatischen Retikulums

## 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>Cerliponase alfa</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Brineura®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>A16AB</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
13229307	EU/1/17/1192/001	Jede Durchstechflasche Brineura enthält 150 mg Cerliponase alfa* in 5 ml Lösung. Jeder Milliliter der Infusionslösung enthält 30 mg Cerliponase alfa.	2 Flaschen + 1 Flasche <sup>1)</sup>
1) Die dritte Durchstechflasche enthält eine Spüllösung *Cerliponase alfa wird in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt.			

### 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.*

Lysosomale Speicherkrankheiten sind eine Gruppe von etwa 50 genetischen Störungen, die durch Mutationen in Genen verursacht werden, die für die lysosomale Funktion notwendige Proteine, meist Enzyme, kodieren, die an dem zellulären Abbau und der Spaltung von Lipiden und anderen Makromolekülen beteiligt sind. Bei lysosomalen Speicherkrankheiten handelt es sich um seltene Erkrankungen, die aber zusammen eine kombinierte Prävalenz von etwa 1:8.000 Lebendgeburten aufweisen [1-3]. Die Neuronale Ceroid Lipofuszinose vom Typ 2 (CLN2 Erkrankung) stellt eine lysosomale Speicherkrankheit aus der Gruppe der Neuronalen Ceroid Lipofuszinosen (NCL) dar, bei der ein Mangel der lysosomalen Serin-Protease Tripeptidyl Peptidase 1 (TPP1) vorliegt [4].

Aktuelle Therapien für lysosomale Speicherkrankheiten konzentrieren sich darauf, den primären, der Erkrankung zugrundeliegenden genetischen Proteinddefekt zu korrigieren, wobei das Ziel im Allgemeinen darin besteht, die Substratakkumulation in den Lysosomen zu reduzieren. Dies geschieht entweder durch die Erhöhung der Menge an aktivem Enzym (Enzymersatztherapie) oder durch die Hemmung der Produktion von Substraten [5-8]. Darüber hinaus werden Ansätze wie Gentherapie und Stammzelltherapie zur Behandlung von lysosomalen Speicherkrankheiten diskutiert und in Einzelfällen eingesetzt [9-11].

Bis 2017 wurden in der Europäischen Union und in den USA mehr als 15 Produkte für die Behandlung von lysosomale Speicherkrankheiten zugelassen [6, 8]. Die systemische Enzymersatztherapie, wie sie derzeit durch intravenöse Verabreichung bei der Behandlung von lysosomalen Speicherkrankheiten eingesetzt wird, unterliegt Einschränkungen in der Wirkungsweise, da die Proteine und Enzyme aufgrund ihrer Größe nicht immer alle krankheitsrelevanten Zellen, Gewebe und Organe erreichen. Insbesondere bei primär neurologischen Erkrankungen sind die Wirkungen auf das zentrale Nervensystem (ZNS) eher

begrenzt, da die Proteine nicht in der Lage sind, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden [8, 12-18]. Da etwa die Hälfte der lysosomalen Speicherkrankheiten das ZNS betreffen und damit neurodegenerative Prozesse auslösen, sind neue Behandlungsmöglichkeiten oder alternative Applikationswege der Enzymersatztherapie dringend notwendig [7, 9, 11, 16, 19].

Neuronale Ceroid Lipofuszinosen (NCLs), auch als Batten Disease bezeichnet, sind eine Untergruppe der lysosomalen Speicherstörungen, die auf genetischen Mutationen von bislang bekannten 14 Genen basieren [20]. Abhängig von der genetischen Mutation treten NCL Erkrankungen am häufigsten als pädiatrische neurodegenerative Erkrankungen auf und begründen die häufigste Form der früh-/kindlichen Demenz [21].

Die CLN2-Erkrankung ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, die durch Mutationen des CLN2 Gens verursacht wird, und die sich vorwiegend als spät infantile Form der NCL (LINCL) manifestiert [22, 23]. Die CLN2 Erkrankung tritt symptomatisch im Alter zwischen zwei bis vier Jahren mit dem Auftreten von Krampfanfällen, dem Verlust der Sprache, der motorischen und kognitiven Funktionen, sowie – etwas später - dem Verlust der Sehfähigkeit auf. Die Krankheit schreitet nach Auftreten der ersten Symptome rapide fort und führt zu einem vollständigen psychomotorischen Funktionsverlust im Alter von etwa 6 Jahren. Pathologisch tritt ein massiver neuronaler Zelltod ein [24].

TPP1 ist eine lysosomale Hydrolase, die Tripeptide aufspaltet und sie vom N-Terminus kleiner Polypeptide entfernt [25]. Das TPP1 Polypeptid wird als inaktiver Vorläufer mit 19 Aminosäure-Signalpeptiden synthetisiert, das im Inneren des endoplasmatischen Retikulums (ER-Lumen) kotranslational gespalten wird. Das Proenzym enthält ein 176 Aminosäure-Prosegment, das beim Eintritt in Lysosomen autokatalytisch gespalten wird. Das reife Enzym besteht aus 368 Aminosäuren, die die katalytische Domäne umfassen [26-28].

Die kristalline Struktur zeigt, dass TPP1 fünf N-Glykosylierungen enthält, die reich an Mannose und Oligosacchariden sind, die eine entscheidende Rolle bei der Bildung von Enzymen und für den Eintritt in das Lysosom spielen. Während des Durchgangs zur Golgi-Apparatur werden Oligosaccharide, die reich an Mannose (N210, N222 und N286) sind, mit Mannose-6-Phosphat-Resten modifiziert, die die Bindung und das lysosomale Targeting des Vorläufers TPP1 an den Mannose-6-Phosphat Rezeptor ermöglichen [29]. Die N-Glykosylierung, insbesondere N286, ist entscheidend für die lysosomale Enzymaktivität von TPP1 [27, 28]. S475 (Ser475) ist das aktive Nucleophil, E272 (Glu272) und D276 (Asp276) sind an der katalytischen Reaktion beteiligt [27].

Interessanterweise wurde das TPP1 Protein ursprünglich als reichlich vorhandenes 46 kDa Mannose 6-phosphoryliertes Protein identifiziert, das in den Hirnproben von Patienten mit CLN2 fehlte [27, 30].

Die Identität der natürlichen Substrate von TPP1 ist teilweise noch unbekannt [13, 22, 27, 28, 31, 32]. Verschiedene Peptidhormone wie Angiotensin II, Glukagon, Substanz P, Cholecystokinin, Neuromedin und Amyloid  $\beta$  Peptid können in vitro identifiziert werden. Die Subunit C der ATP-Synthase ist entscheidend für das in den Zellen enthaltene Speichermaterial

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

und macht ca. 85% der Proteine in den Speichermaterialien der geschädigten Zellen aus [27, 28, 33].

In Abwesenheit von TPP1 akkumulieren lysosomale Speichermaterialien, die normalerweise durch dieses Enzym metabolisiert werden, als charakteristische intrazelluläre Ablagerungen in neuronalen, glialen und retinalen Zellen im Gehirn und im Auge [34]. Die Akkumulation von Ablagerungen im ZNS führt zu einem neuronalen Zelltod und einer Verringerung der weißen und grauen Hirnsubstanz. Die betroffenen Kinder erleiden Krampfanfälle und den Verlust der psychomotorischen und visuellen Fähigkeiten, ehe ein früher Tod eintritt. Bislang sind über 140 Mutationen des CLN2 Gens bekannt, von denen 116 als pathogen klassifiziert sind. Die Nonsense Mutation c.622C>T (R208X) und die Splice Mutation c.509-1G>C kommen in Europa und Nordamerika am häufigsten vor [35].

Zur Behandlung der CLN2-Erkrankung werden in präklinischen und klinischen Studien unterschiedliche therapeutische Ansätze untersucht und getestet (Abbildung 2-1) [13].

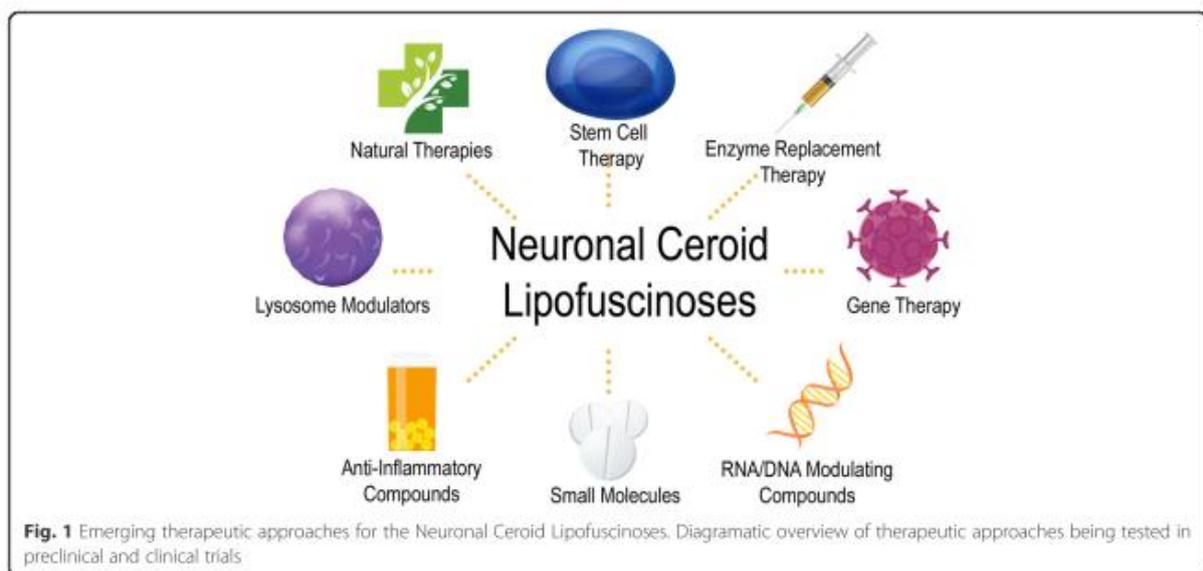


Abbildung 2-1: Therapeutische Ansätze zur Behandlung von NCL Erkrankungen

Die Enzymersatztherapie stellt heute den medizinischen Standard in der Behandlung der lysosomalen Speichererkrankungen dar, deren Manifestationen überwiegend peripher auftreten [2, 8, 14]. Hingegen sind die Erfolge einer systemischen Enzymersatztherapie bei lysosomalen Speicherkrankheiten, die das ZNS betreffen, begrenzt [24,36]. Die Enzymersatztherapie mit rekombinantem humanem TPP1 (rhTPP1) stellt insofern eine erfolgversprechende Strategie zur Behandlung der CLN2-Erkrankung dar, wenn es gelingt, ausreichend hohe Konzentrationen des Wirkstoffs im ZNS zu erreichen, um die Akkumulation des Speichermaterials in den Zellen aufzulösen [36, 37].

Anstelle der intravenösen, systemischen Verabreichung wurde daher die unmittelbare Gabe des Enzyms in das ZNS in Tiermodellen untersucht [38-43]. Dazu zählen die Verabreichung des Proteins in das Hirnparenchym [44] und in die Cerebrospinalflüssigkeit [45, 46]. Die intrathekal-lumbale Applikation wurde in einem Dachshund-Tiermodell eingesetzt, um rhTPP1 in die Cerebrospinalflüssigkeit zu verabreichen [40]. Die intrathekale Applikation wurde auch bei anderen Wirkstoffen und Tiermodellen erprobt [47]. Es hat sich erwiesen, dass die intracerebroventrikuläre Applikation potenzielle Vorteile gegenüber der einer intrathekalen Verabreichung CLN2-Patienten hat, da das rhTPP1 in unmittelbarer Nähe des Plexus choroideus, der Hauptstelle der Produktion der Cerebrospinalflüssigkeit, verabreicht wird. Dies kann zu einer verbesserten Verteilung im Gehirn aufgrund der Nähe des ventrikulären Systems zu tiefen Hirnstrukturen führen [42]. Aus Studien zu Rituximab und  $\alpha$ -L-Iduronidase ist bekannt, dass die intracerebroventrikuläre (ICV)-Route zu höheren Konzentrationen und einer breiteren Verteilung der Proteine im Vergleich zu einer intrathekalen Injektion gleicher Dosis führt [42]. Für rhTPP1 konnte gezeigt werden, dass die ICV-Verabreichung an TPP1-Knockout-Mäusen zu einer Enzympenetration im gesamten Gehirn und in der Folge zu einer Dämpfung des Phänotyps der Krankheit führte [48]. In Bezug auf die Sicherheit hat Vuilleminot (2014) in einer präklinischen Studie an Affen gezeigt, dass die ICV-Applikation von TPP1 dem Sicherheitsprofil anderer Enzymersatztherapien ähnelte. Nebenwirkungen waren vor allem mit den Dosierkathetern und deren Implantation verbunden [42, 49]. Die guten Sicherheitsbefunde sind vermutlich auf den Wirkmechanismus und die biochemischen Eigenschaften von TPP1 zurückzuführen. Da das Enzym als inaktives Proenzym verabreicht wird, das erst beim Transport zum Lysosom aktiviert wird [25, 50, 51], hat das Enzym im CSF und im Plasma keine Aktivität, wodurch das Risikopotenzial minimiert wird. Zusätzlich ist die TPP1-Aktivität spezifisch für die Spaltung von Tripeptiden der freien aminoterminalen Oligopeptid Substrate [52]. Einmal aktiviert, ist die off-target-Toxizität aufgrund der Spezifikation des Enzyms unwahrscheinlich [42].

Die präklinischen Studien konnten zeigen, dass die Verteilung des rhTPP1 von der Applikationsmethode abhängig ist. Die Enzymersatztherapie verbessert die Pathologie und die phänotypische Ausprägung über die Verringerung der Akkumulation der Speichermaterialien, die innerhalb des Gehirns beobachtet werden kann. Mit der Enzymersatztherapie verbundene Nebenwirkungen sind minimal und handhabbar [40-42, 48, 53-55].

Die intracerebroventrikuläre Verabreichung von rhTPP1 hat sich als vielversprechender Ansatz zur Behandlung der CLN2-Erkrankung erwiesen, so dass klinische Studien rhTPP1 durchgeführt worden sind, die letztlich zu der vorliegenden FDA- und EMA-Zulassung geführt haben [56, 57].

Cerliponase alfa ist die erste Enzymersatztherapie, die für die Behandlung der CLN2-Erkrankung zugelassen worden ist. Der neue Wirkstoff wird mittels eines Katheters und Portsystems intracerebroventrikulär unmittelbar in die Cerebrospinalflüssigkeit infundiert [56]. Durch diese Applikationsform wird eine der größten Herausforderungen der Enzymersatztherapie zur Behandlung der CLN2-Erkrankung, die Überwindung der Blut-Hirn-

Schranke, gelöst [12, 15]. Es wird erwartet, dass die Gabe von Cerliponase alfa unmittelbar in das ZNS die TPP1-Enzymaktivität im Gehirn wiederherstellt. So hat sich in präklinischen und klinischen Studien bestätigt, dass das rhTPP1 [51], das an das Gehirn abgegeben wird, die toxische Substrat-Akkumulation verringert, damit zum neuronalen Zellüberleben führt, und eine Stabilisierung der neuronalen Funktion ermöglicht. Damit verbunden reduziert sich die neurodegenerative Progressionsrate und der klinische Funktionsverlust. Dies konnte in den Zulassungsstudien bestätigt werden.

Cerliponase alfa ist die erste Enzymersatztherapie, die mittels intracerebroventrikulärer Infusion appliziert wird, die für die Behandlung von Patienten mit TPP1 Mangel zugelassen worden ist. Cerliponase alfa ist eine nicht modifizierte rekombinante Form der humanen Serin-Tripeptidyl-Peptidase 1 (rhTPP1) [51], die als inaktives 563 Aminosäure-Pro-Enzym (Zymogen) in chinesischen Hamster-Ovarien - Zellen exprimiert wird.

Cerliponase alfa wird von Zielzellen im ZNS aufgenommen und über den Cation Independent Mannose-6-Phosphatrezeptor (CI-MPR, auch bekannt als M6P / IGF2-Rezeptor) zu den Lysosomen transloziert. Die posttranslationale Glykosylierung des inaktiven 563 Aminosäure-Pro-Enzyms Cerliponase alfa mit N-verknüpften Oligosacchariden ist entscheidend für die lysosomale Aufnahme des Enzyms durch den Kationen-unabhängigen Mannose-6-Phosphatrezeptor (CI M6PR). Während der Sekretion in den Lysosomen wird dann ein 195 Aminosäurefragment aus dem 66 kDa-Zymogen abgespalten, um das aktive 46 kDa TPP1 freizusetzen. Dadurch ist die Aktivität von Cerliponase alfa auf das Lysosom beschränkt. Die aktivierte proteolytische Form von Cerliponase alfa spaltet Tripeptide aus dem N-Terminus aus einer breiten Palette von Proteinsubstraten.

*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.*

Entfällt.

## **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*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Brineura ist angezeigt zur Behandlung der neuronalen Ceroid-Lipofuszinose (NCL) Typ 2, auch als Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1) - Mangel bezeichnet.	Ja	30.05.2017	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Das Anwendungsgebiet entspricht der Fachinformation zu Brineura® (Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels). Der orphan drug Status wurde durch die Zulassung bestätigt [56, 58].

### 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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
entfällt.	

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.*

Entfällt.

### **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.*

Die Beschreibung des Wirkmechanismus basiert auf Sekundärliteratur und Reviews zur Enzyersatztherapie, den Behandlungsmöglichkeiten der CLN2-Erkrankung als lysosomale Speichererkrankung mit diesem Therapieansatz und den präklinischen Studien zur Untersuchung des Wirkmechanismus. Zudem wurden die Zulassungsunterlagen der FDA und der EMA zur Beschreibung des Wirkmechanismus verwendet.

### **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. Meikle, P. J., Hopwood, J. J., Clague, A. E., Carey, W. F. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999; 281(3): 249-54.

2. Wang, R. Y., Bodamer, O. A., Watson, M. S., Wilcox, W. R., Diseases, A. W. G. o. D. C. o. L. S. Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. Genet Med 2011; 13(5): 457-84.

3. Kingma, S. D., Bodamer, O. A., Wijburg, F. A. Epidemiology and diagnosis of lysosomal storage disorders; challenges of screening. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2015; 29(2): 145-57.

4. Haltia, M., Goebel, H. H. The neuronal ceroid-lipofuscinoses: a historical introduction. Biochim Biophys Acta 2013; 1832(11): 1795-800.

5. Desnick, R. J., Schuchman, E. H. Enzyme replacement therapy for lysosomal diseases: lessons from 20 years of experience and remaining challenges. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2012; 13: 307-35.
6. Hollak, C. E., Wijburg, F. A. Treatment of lysosomal storage disorders: successes and challenges. *J Inher Metab Dis* 2014; 37(4): 587-98.
7. Lachmann, R. Treatments for lysosomal storage disorders. *Biochem Soc Trans* 2010; 38(6): 1465-8.
8. Xu, M., Motabar, O., Ferrer, M., Marugan, J. J., Zheng, W. et al. Disease models for the development of therapies for lysosomal storage diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2016; 1371(1): 15-29.
9. Parenti, G., Andria, G., Ballabio, A. Lysosomal storage diseases: from pathophysiology to therapy. *Annu Rev Med* 2015; 66: 471-86.
10. Urbanelli, L., Magini, A., Polchi, A., Polidoro, M., Emiliani, C. Recent developments in therapeutic approaches for lysosomal storage diseases. *Recent Pat CNS Drug Discov* 2011; 6(1): 1-19.
11. van Gelder, C. M., Vollebregt, A. A., Plug, I., van der Ploeg, A. T., Reuser, A. J. Treatment options for lysosomal storage disorders: developing insights. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13(16): 2281-99.
12. Begley, D. J., Pontikis, C. C., Scarpa, M. Lysosomal storage diseases and the blood-brain barrier. *Curr Pharm Des* 2008; 14(16): 1566-80.
13. Geraets, R. D., Koh, S., Hastings, M. L., Kielian, T., Pearce, D. A. et al. Moving towards effective therapeutic strategies for Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *Orphanet J Rare Dis* 2016; 11: 40.
14. Kirkegaard, T. Emerging therapies and therapeutic concepts for lysosomal storage diseases. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2013; 1(5): 385-404.
15. Scarpa, M., Bellettato, C. M., Lampe, C., Begley, D. J. Neuronopathic lysosomal storage disorders: Approaches to treat the central nervous system. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015; 29(2): 159-71.

16. Pierret, C., Morrison, J. A., Kirk, M. D. Treatment of lysosomal storage disorders: focus on the neuronal ceroid-lipofuscinoses. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2008; 68(3): 429-42.
17. Hobert, J. A., Dawson, G. Neuronal ceroid lipofuscinoses therapeutic strategies: past, present and future. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1762(10): 945-53.
18. Banks, W. A. Characteristics of compounds that cross the blood-brain barrier. *BMC Neurol* 2009; 9 Suppl 1: S3.
19. Schultz, M. L., Tecedor, L., Chang, M., Davidson, B. L. Clarifying lysosomal storage diseases. *Trends Neurosci* 2011; 34(8): 401-10.
20. Williams, R. E., Mole, S. E. New nomenclature and classification scheme for the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurology* 2012; 79(2): 183-91.
21. Mink, J. W., Augustine, E. F., Adams, H. R., Marshall, F. J., Kwon, J. M. Classification and natural history of the neuronal ceroid lipofuscinoses. *J Child Neurol* 2013; 28(9): 1101-5.
22. Chang, M., Cooper, J. D., Davidson, B. L., van Diggelen, O. P., Elleder, M. et al. CLN2. In: Mole, S. E., Williams, R. E., Goebel, H. H., editors.: *The Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (Batten Disease)*. Second edition. Oxford University Press. Oxford. 2011: 80-109.
23. Haltia, M., Elleder, M., Goebel, H. H., Lake, B. D., Mole, S. E. The NCLs: Evolution of the Concept and Classification. In: Mole, S. E., Williams, R. E., Goebel, H. H., editors.: *The Neuronal Ceroid Lipofuscinosis (Batten Disease)*. Second edition. Oxford University Press. Oxford. 2011: 1-19.
24. Williams, R. E., Adams, H. R., Blohm, M., Cohen-Pfeffer, J. L., de Los Reyes, E. et al. Management Strategies for CLN2 Disease. *Pediatr Neurol* 2017; 69: 102-112.
25. Golabek, A. A., Wujek, P., Walus, M., Bieler, S., Soto, C. et al. Maturation of human tripeptidyl-peptidase I in vitro. *J Biol Chem* 2004; 279(30): 31058-67.
26. Golabek, A. A., Walus, M., Wisniewski, K. E., Kida, E. Glycosaminoglycans modulate activation, activity, and stability of tripeptidyl-peptidase I in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 2005; 280(9): 7550-61.
27. Jalanko, A., Braulke, T. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793(4): 697-709.

28. Kollmann, K., Uusi-Rauva, K., Scifo, E., Tynnela, J., Jalanko, A. et al. Cell biology and function of neuronal ceroid lipofuscinosis-related proteins. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832(11): 1866-81.
29. Golabek, A. A., Kida, E. Tripeptidyl-peptidase I in health and disease. *Biol Chem* 2006; 387(8): 1091-9.
30. Sleat, D. E., Donnelly, R. J., Lackland, H., Liu, C. G., Sohar, I. et al. Association of mutations in a lysosomal protein with classical late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Science* 1997; 277(5333): 1802-5.
31. Kohlschutter, A., Schulz, A. CLN2 Disease (Classic Late Infantile Neuronal Ceroid Lipofuscinosis). *Pediatr Endocrinol Rev* 2016; 13 Suppl 1: 682-8.
32. Sleat, D. E., Gin, R. M., Sohar, I., Wisniewski, K., Sklower-Brooks, S. et al. Mutational analysis of the defective protease in classic late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis, a neurodegenerative lysosomal storage disorder. *Am J Hum Genet* 1999; 64(6): 1511-23.
33. Golabek, A. A. [Tripeptidyl-peptidase I--distribution, biogenesis, and mechanisms of activation]. *Postepy Biochem* 2006; 52(1): 16-23.
34. Schulz, A., Kohlschutter, A., Mink, J., Simonati, A., Williams, R. NCL diseases - clinical perspectives. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832(11): 1801-6.
35. UCL, Mole, S. NCL Resource - A gateway for Batten disease. URL: <http://www.ucl.ac.uk/ncl/mutation.shtml>, [Aufgerufen am: 24.5.2017]. 2017
36. Gabathuler, R. Approaches to transport therapeutic drugs across the blood-brain barrier to treat brain diseases. *Neurobiol Dis* 2010; 37(1): 48-57.
37. Wlodawer, A., Durell, S. R., Li, M., Oyama, H., Oda, K. et al. A model of tripeptidyl-peptidase I (CLN2), a ubiquitous and highly conserved member of the sedolisin family of serine-carboxyl peptidases. *BMC Struct Biol* 2003; 3: 8.
38. Hemsley, K. M., Hopwood, J. J. Delivery of recombinant proteins via the cerebrospinal fluid as a therapy option for neurodegenerative lysosomal storage diseases. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009; 47 Suppl 1: S118-23.

39. Hemsley, K. M., Luck, A. J., Crawley, A. C., Hassiotis, S., Beard, H. et al. Examination of intravenous and intra-CSF protein delivery for treatment of neurological disease. *Eur J Neurosci* 2009; 29(6): 1197-214.
40. Vuillemenot, B. R., Katz, M. L., Coates, J. R., Kennedy, D., Tiger, P. et al. Intrathecal tripeptidyl-peptidase 1 reduces lysosomal storage in a canine model of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Genet Metab* 2011; 104(3): 325-37.
41. Vuillemenot, B. R., Kennedy, D., Cooper, J. D., Wong, A. M., Sri, S. et al. Nonclinical evaluation of CNS-administered TPP1 enzyme replacement in canine CLN2 neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Genet Metab* 2015; 114(2): 281-93.
42. Vuillemenot, B. R., Kennedy, D., Reed, R. P., Boyd, R. B., Butt, M. T. et al. Recombinant human tripeptidyl peptidase-1 infusion to the monkey CNS: safety, pharmacokinetics, and distribution. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014; 277(1): 49-57.
43. Katz, M. L., Coates, J. R., Sibigtroth, C. M., Taylor, J. D., Carpentier, M. et al. Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in a canine model of late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN2 disease). *J Neurosci Res* 2014; 92(11): 1591-8.
44. Hovland, D. N., Jr., Boyd, R. B., Butt, M. T., Engelhardt, J. A., Moxness, M. S. et al. Six-month continuous intraputamenal infusion toxicity study of recombinant methionyl human glial cell line-derived neurotrophic factor (r-metHuGDNF) in rhesus monkeys. *Toxicol Pathol* 2007; 35(5): 676-92.
45. Dickson, P., McEntee, M., Vogler, C., Le, S., Levy, B. et al. Intrathecal enzyme replacement therapy: successful treatment of brain disease via the cerebrospinal fluid. *Mol Genet Metab* 2007; 91(1): 61-8.
46. Munoz-Rojas, M. V., Vieira, T., Costa, R., Fagundes, S., John, A. et al. Intrathecal enzyme replacement therapy in a patient with mucopolysaccharidosis type I and symptomatic spinal cord compression. *Am J Med Genet A* 2008; 146A(19): 2538-44.
47. Felice, B. R., Wright, T. L., Boyd, R. B., Butt, M. T., Pfeifer, R. W. et al. Safety evaluation of chronic intrathecal administration of idursulfase-IT in cynomolgus monkeys. *Toxicol Pathol* 2011; 39(5): 879-92.
48. Chang, M., Cooper, J. D., Sleat, D. E., Cheng, S. H., Dodge, J. C. et al. Intraventricular enzyme replacement improves disease phenotypes in a mouse model of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Ther* 2008; 16(4): 649-56.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

49. Butt, M. T. Morphologic changes associated with intrathecal catheters for direct delivery to the central nervous system in preclinical studies. *Toxicol Pathol* 2011; 39(1): 213-9.

50. Guhaniyogi, J., Sohar, I., Das, K., Stock, A. M., Lobel, P. Crystal structure and autoactivation pathway of the precursor form of human tripeptidyl-peptidase 1, the enzyme deficient in late infantile ceroid lipofuscinosis. *J Biol Chem* 2009; 284(6): 3985-97.

51. Lin, L., Lobel, P. Production and characterization of recombinant human CLN2 protein for enzyme-replacement therapy in late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Biochem J* 2001; 357(Pt 1): 49-55.

52. Oyama, H., Fujisawa, T., Suzuki, T., Dunn, B. M., Wlodawer, A. et al. Catalytic residues and substrate specificity of recombinant human tripeptidyl peptidase I (CLN2). *J Biochem* 2005; 138(2): 127-34.

53. Meng, Y., Sohar, I., Sleat, D. E., Richardson, J. R., Reuhl, K. R. et al. Effective intravenous therapy for neurodegenerative disease with a therapeutic enzyme and a peptide that mediates delivery to the brain. *Mol Ther* 2014; 22(3): 547-53.

54. Meng, Y., Sohar, I., Wang, L., Sleat, D. E., Lobel, P. Systemic administration of tripeptidyl peptidase I in a mouse model of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: effect of glycan modification. *PLoS One* 2012; 7(7): e40509.

55. Xu, S., Wang, L., El-Banna, M., Sohar, I., Sleat, D. E. et al. Large-volume intrathecal enzyme delivery increases survival of a mouse model of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Ther* 2011; 19(10): 1842-8.

56. European Medicines Agency, Brineura - Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004065/WC500229798.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004065/WC500229798.pdf), [Aufgerufen am: 23.06.2017]. 22.06.2017

57. FDA, Brineura Full Prescribing Information. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/761052lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761052lbl.pdf), [Aufgerufen am: 24.05.2017]. 2017

58. European Medicines Agency, EPAR - European Public Assessment Report. Brineura. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004065/WC500229800.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004065/WC500229800.pdf), [Aufgerufen am: 23.06.2017]. 22.06.2017