

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Velmanase alfa (Lamzede[®])

Chiesi GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.06.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
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	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
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

	Seite
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	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Dreidimensionales Modell des humanen LAMAN-Monomers.....	7
Abbildung 2: Lysosomale Degradation N-glykosylierter Glykane.....	8
Abbildung 3: Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Lymphozyten mit vergrößerten lytischen Vakuolen.....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHO	Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (<i>Chinese hamster ovary cells</i>)
CTD	Common Technical Document
ERT	Enzyersatztherapie (<i>enzyme replacement therapy</i>)
EU	Europäische Union
i.v.	intravenös
kb	Kilobasen
kDa	Kilodalton
LAMAN	Lysosomale saure α -Mannosidase
LSD	Lysosomale Speicherkrankheit (<i>lysosomal storage disorder</i>)
M6P	Mannose-6-Phosphat
MAN2B1	Mannosidase Alpha Class 2B Member 1
PDB	Proteindatenbank (<i>protein data bank</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
pH	<i>potentia Hydrogenii</i>

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

Wirkstoff:	Velmanase alfa
Handelsname:	Lamzede®
ATC-Code:	A16AB15

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
14135896	EU/1/17/1258/001	10 mg	1 Durchstechflasche
14135904	EU/1/17/1258/002	10 mg	5 Durchstechflaschen
14135933	EU/1/17/1258/003	10 mg	10 Durchstechflaschen

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.

Zusammenfassung

Velmanase alfa (Lamzede[®]) ist zugelassen als Enzymersatztherapie (*enzyme replacement therapy*, ERT) zur Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose (EU-Kommission 2018a).

α -Mannosidose ist eine autosomal rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit (*lysosomal storage disorder*, LSD). Hervorgerufen wird α -Mannosidose durch einen Defekt des Gens (*mannosidase alpha class 2B member 1*, MAN2B1), das für das Enzym lysosomale saure α -Mannosidase (LAMAN) kodiert. Im funktionellen Zustand dient LAMAN dem Abbau N-glykosylierter Proteine in Lysosomen. Kommt es, durch eine Mutation zum Rückgang oder Verlust der Aktivität der LAMAN, so ist der Abbau von Glykoproteinen defekt (Malm und Nilssen 2008). Dies führt zur Akkumulation nicht-prozessierter mannosereicher Oligosaccharide in Lysosomen, wodurch die zelluläre Funktion stark beeinträchtigt wird, was folglich zur Apoptose der betroffenen Zelle führen kann (Parkinson-Lawrence et al. 2010). Eine eindeutige Korrelation zwischen Geno- und Phänotyp der Erkrankung ist bisher nicht bekannt (Berg et al. 1999). Der Gendefekt führt letztlich zur Ausprägung der Symptomatik von α -Mannosidose, welche in Form und Schweregrad stark variiert und einen zeitlich progressiven Verlauf aufweist (Borgwardt et al. 2015).

Velmanase alfa ist eine biotechnologisch hergestellte, rekombinante humane α -Mannosidase. Die Aminosäuresequenz des monomeren Proteins ist mit der des natürlichen humanen Enzyms α -Mannosidase identisch (EU-Kommission 2018a). In Patienten mit verminderter LAMAN-Aktivität reduziert intravenös (i.v.) verabreichtes Velmanase alfa die Serum- und Urinkonzentration mannosereicher Oligosaccharide (Borgwardt et al. 2013; EU-Kommission 2018a). Die ERT mit Velmanase alfa führt zu einem gesteigerten Katabolismus N-glykosylierter Oligosaccharide in den Lysosomen und wirkt einer Akkumulation mannosereicher Oligosaccharide in Lysosomen entgegen. Bei Patienten mit α -Mannosidose kann die Reduktion des Oligosaccharid-Spiegels in den Lysosomen wiederum zu einer Verbesserung der Krankheits-symptomatik führen (Borgwardt et al. 2016; EU-Kommission 2018a).

Velmanase alfa ist die erste für α -Mannosidose zugelassene kausale Therapie.

Aufbau und Funktion der lysosomalen sauren α -Mannosidase (LAMAN)

α -Mannosidose entsteht durch Mutationen im MAN2B1 Gen, die in einer eingeschränkten Funktion, bis hin zum völligen Funktionsverlust des kodierten Enzyms LAMAN führen. Das MAN2B1 Gen befindet sich auf dem Chromosom 19 (19p13.2-p13.11) und ist aus 24 Exons aufgebaut, die insgesamt 21,5 kb umspannen (Riise Stensland et al. 1997; Wakamatsu et al. 1997). Das MAN2B1 Gen wird am stärksten in Lunge, Niere, Pankreas und peripheren Blut-Leukozyten exprimiert (Liao et al. 1996; Nilssen et al. 1997). Nach der Translation wird das entstandene Polypeptid modifiziert und während der Reifung und des endosomalen Transports proteolytisch gespalten (70 kDa, 42 kDa (D), 13/15 kDa (E)). Beim Menschen wird das 70 kDa Glykopeptid anschließend zu drei weiteren, über Disulfidbrücken verbundenen, Peptiden umgewandelt (A, B, C). Die fünf Untereinheiten A – E bilden zusammen das LAMAN-Monomer (Malm und Nilssen 2008). Das funktionelle Enzym ist ein Homodimer und wird im sauren Milieu der Lysosomen aktiviert (Optimum pH 4,5) (Poenaru et al. 1980; Heikinheimo et al. 2003; Malm und Nilssen 2008) (Abbildung 1). LAMAN enthält elf N-Glykosylierungsstellen für Glykane des mannosereichen oder komplexen Typs (Nilssen et al. 1997; Malm und Nilssen 2008).

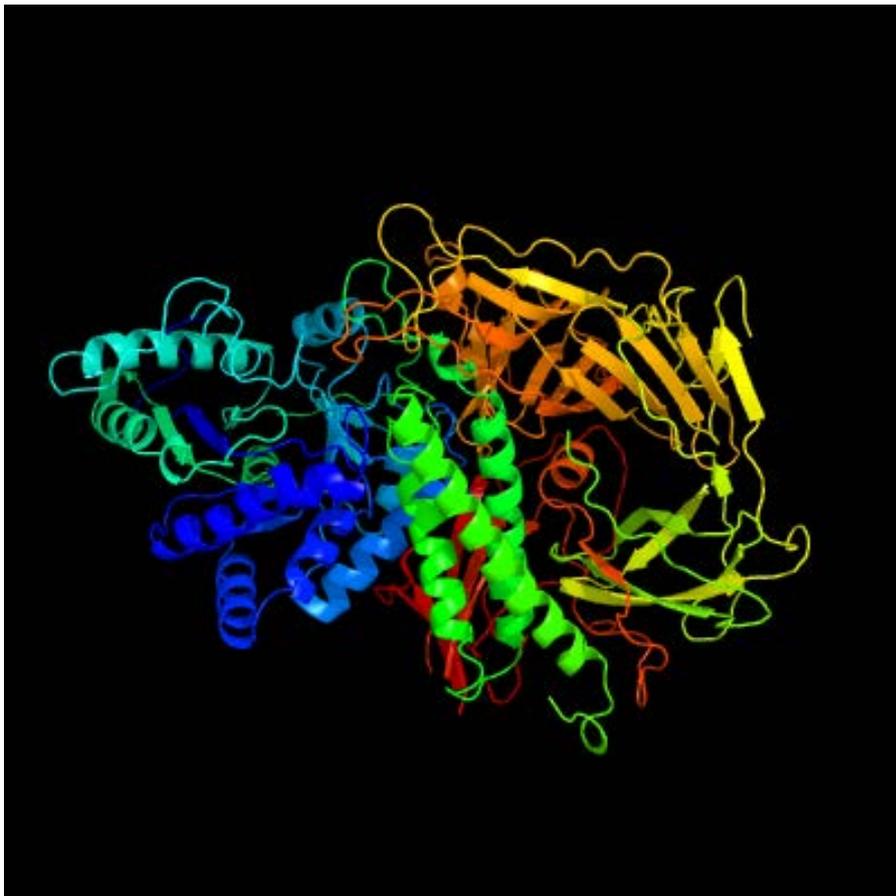


Abbildung 1: Dreidimensionales Modell des humanen LAMAN-Monomers.

Die Proteinstrukturvorhersage der Isoform 1 (O00754-1) des humanen LAMAN wurde auf Grundlage des PDB Codes 2OW7 (RCSB Protein Data Bank 2008) mit dem webbasierten Programm Phyre2 erstellt (Coverage 88 %, Confidence 100 %) (Kelley et al. 2015).

Lysosomen sind membranumschlossene Vesikel mit saurem pH, die Verdauungsenzyme (Proteasen, Nuklease, Lipasen, Glykosidasen) enthalten und eine Schlüsselrolle bei grundlegenden katabolischen Prozessen (Endozytose, Autophagozytose) einnehmen. Glykoproteine werden im Rahmen des regulären Degradationsprozesses durch Enzyme in Lysosomen abgebaut. Die Abbauprodukte werden anschließend in das Zytosol transportiert (Winchester 2005).

LAMAN ist eine, für das lysosomale Degradationssystem, erforderliche Exoglykosidase. Es katalysiert selektiv die Hydrolyse aller Arten von mannosidischen Bindungen (α -1,2/ α -1,3/ α -1,6) N-glykosylierter Oligosaccharide (Glykane) (Malm und Nilssen 2008) (Abbildung 2).

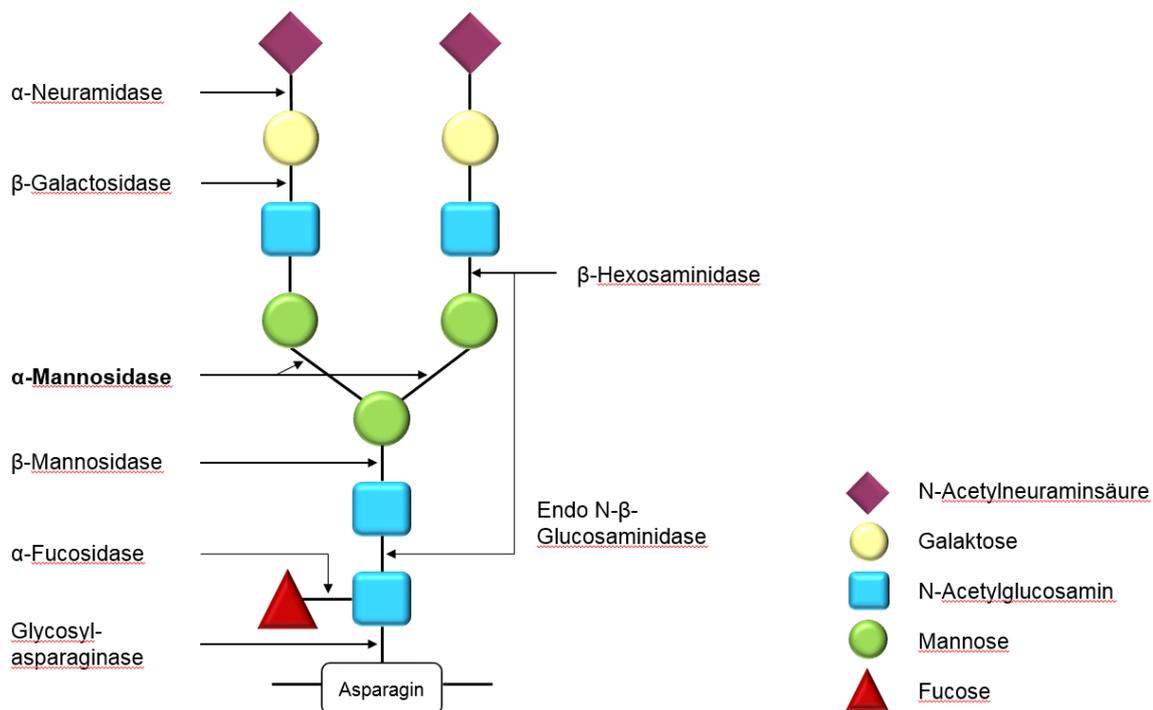


Abbildung 2: Lysosomale Degradation N-glykosylierter Glykane.
Abbildung modifiziert nach Stanley et al. 2017.

Pathophysiologie der α -Mannosidose

α -Mannosidose gehört zu den LSDs, einer Gruppe von Erbkrankheiten mit unterschiedlichen Defekten des lysosomalen Degradationsapparats (Segatori 2014). Für die autosomal rezessiv vererbte α -Mannosidose werden 155 verschiedene Mutationen berichtet, wobei keine der identifizierten Mutationen prädominant ist (University of Tromsø et al. 2018). Die genetischen Aberrationen verteilen sich über das gesamte MAN2B1 Gen und umfassen „*missense*“- und „*nonsense*“-Mutationen, Deletionen, Insertionen, sowie Mutationen an Spleißstellen (Borgwardt et al. 2015). Die drei häufigsten Mutationen betreffen Cytosin-Basenpaarungen in den Regionen c.2248C>T: p.R750W, c.1830+1G>C und c.2426T>C: p.L809P, die in einer Studie bei 54 % aller Patienten identifiziert werden konnten (Riise Stensland et al. 2012; Borgwardt et al. 2015).

Einige dieser Mutationen können zur Inaktivität des LAMAN-Enzyms führen. In der Folge kommt es zur lysosomalen Anreicherung mannosereicher Oligosaccharide in allen Geweben des Körpers (Parkinson-Lawrence et al. 2010; Alroy et al. 2014). Diese Anreicherung bewirkt eine Volumenzunahme der Lysosomen und die Ausbildung großer lytischer Vakuolen, welche durch Licht- und Elektronenmikroskopie sichtbar sind (Malm und Nilssen 2008) (Abbildung 3).

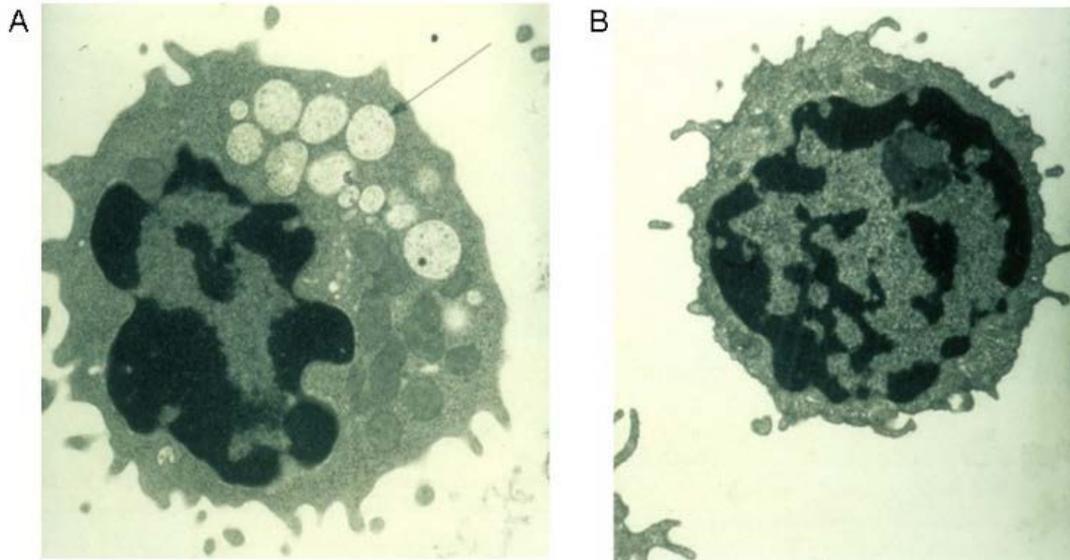


Abbildung 3: Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Lymphozyten mit vergrößerten lytischen Vakuolen.

A: eines α -Mannosidose Patienten; B: einer gesunden Kontrolle ohne vergrößerte lytische Vakuolen (Malm und Nilssen 2008).

Die fortschreitende Anreicherung von Glykanen in lytischen Vakuolen hat einen toxischen Effekt auf die Zellen und führt zu eingeschränkter Zellfunktionalität und Apoptose (Malm und Nilssen 2008; Alroy et al. 2014). Nachgewiesen wird α -Mannosidose über die LAMAN-Aktivität in Leukozyten oder anderen kernhaltigen Zellen, die bei Erkrankten in der Regel zwischen 5 % und 10 % der normalen Aktivität beträgt (Malm und Nilssen 2012). Darüber hinaus dienen erhöhte Oligosaccharid-Spiegel im Serum und im Urin als Indikatoren für eine α -Mannosidose-Erkrankung (Malm und Nilssen 2012).

Eine eindeutige Korrelation zwischen dem Genotyp und dem klinischen Phänotyp der α -Mannosidose war bisher nicht bekannt (Berg et al. 1999; Kuokkanen et al. 2011; Riise Stensland et al. 2012). Neuere Studienergebnisse deuten auf eine Korrelation verschiedener Genotypen und der kognitiven Funktion sowie motorischen Fähigkeiten von Patienten hin, wobei die Korrelation von der subzellulären Lokalisation des mutierten LAMAN-Proteins abhängig zu sein scheint (Borgwardt et al. 2015).

Enzymersatztherapie (ERT) mit Velmanase alfa

Velmanase alfa ist eine biotechnologisch hergestellte, rekombinante humane α -Mannosidase, hergestellt in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) (Borgwardt et al. 2013). Das Velmanase alfa-Monomer weist eine identische Aminosäuresequenz zur humanen LAMAN auf und wurde für die Langzeit-ERT bei α -Mannosidose entwickelt. Velmanase alfa wird i.v. verabreicht und katalysiert die sequenzielle Degradation mannosereicher Oligosaccharide, wodurch das nicht funktionale LAMAN-Enzym betroffener Patienten ersetzt wird (EU-Kommission 2018a).

Aufgrund der identischen Struktur von Velmanase alfa und der LAMAN wird angenommen, dass Velmanase alfa analog über den auf der Zelloberfläche exprimierten Mannose-6-Phosphat(M6P)-Rezeptor per Endozytose in die Zelle aufgenommen und zu den Lysosomen transportiert wird (Campbell et al. 1983; Damme et al. 2010). In den Lysosomen wird das Enzym, bedingt durch den niedrigen pH-Wert, aktiviert und bleibt mindestens zwei Tage stabil. Das Enzym spaltet mannosidische Bindungen N-glykosylierter Oligosaccharide in den Lysosomen und wirkt somit einer Anreicherung von Oligosacchariden und subsequenten Vakuolisierung von Zellen vor. Eine Reduktion von Oligosacchariden im Serum ist repräsentativ für eine hohe intrazelluläre Aktivität von Velmanase alfa. Die Effektivität von Velmanase alfa konnte in einer Reihe von Studien nachgewiesen werden (Borgwardt et al. 2016; EU-Kommission 2018a). Velmanase alfa wird im Allgemeinen gut von verschiedenen Geweben aufgenommen. Sie erreicht die höchste Aktivität in Leber, Herz, Lunge und Milz (Chiesi 2016a).

Da es sich bei Velmanase alfa um die rekombinante Version eines natürlich vorkommenden humanen Enzyms handelt, wird ein metabolischer Abbau über Peptidhydrolyse angenommen. Einschränkungen der Leberfunktion sollten sich entsprechend nicht auf die Pharmakokinetik auswirken. Die Velmanase-alfa-Konzentration im Plasma fällt nach Infusion biphasisch ab, bei einer terminalen Eliminations-Halbwertszeit von 30 Stunden (EU-Kommission 2018a).

Velmanase alfa ist die erste für α -Mannosidose zugelassene kausale Therapie. Der zugrundeliegende Enzymdefekt wird bei symptomatischen Therapieoptionen für α -Mannosidose nicht adressiert und die Krankheitsprogression schreitet voran. Studienergebnisse zeigen, dass Velmanase alfa die Konzentration mannosereicher Oligosaccharide effektiv verringern kann (Borgwardt et al. 2016). Velmanase alfa kann somit zu einer Verbesserung der Symptomatik und zu einer Verlangsamung der Krankheitsprogression der α -Mannosidose beitragen (Chiesi 2016b) und verbessert die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten, für die ansonsten keine zugelassene kausale Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung steht (Borgwardt et al. 2016; Chiesi 2016b).

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Für die Therapie der α -Mannosidose sind in Deutschland keine weiteren Arzneimittel zugelassen.

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].

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 ^a
Velmanase alfa (Lamzedo [®]) wird angewendet als Enzymersatztherapie zur Behandlung nicht neurologischer Manifestationen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer α -Mannosidose.	ja	26.03.2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben stammen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Velmanase alfa (Lamzedo[®]) (EU-Kommission 2018a) und dem Arzneimittelregister der Europäischen Kommission (EU-Kommission 2018b).

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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.

Alle Herstellerinformationen zum Arzneimittel, die in diesem Modul zitiert werden, basieren auf der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Velmanase alfa (EU-Kommission 2018a) sowie dem *Common Technical Document (CTD) 2.5* (Chiesi 2016a).

Zu Abschnitt 2.1.2 erfolgte zudem eine orientierende Literaturrecherche über PubMed sowie im Internet über Suchmaschinen wie Google und in anschließenden Handrecherchen.

Am 12.04.2018 wurde im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) (Pharmnet.Bund 2018a) eine Recherche zu in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln zur Behandlung der α -Mannosidose mit den Suchbegriffen „*mannosid*“, „lysosom*“, „LSD“, „Speicher*“ und „LSK“ durchgeführt. Die Suche ergab insgesamt 11 Treffer, wobei keines der identifizierten Arzneimittel in Deutschland für die Behandlung der α -Mannosidose zugelassen ist (Pharmnet.Bund 2018b).

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

1. Alroy J., Garganta C. und Wiederschain, G. 2014. *Secondary biochemical and morphological consequences in lysosomal storage diseases*. Biochemistry. Biokhimiia 79 (7), S. 619–636.
2. Berg T., Riise Stensland H. M. F., Hansen G. M., Malm D., Tranebjaerg L., Tollersrud O. K. und Nilssen, O. 1999. *Spectrum of mutations in alpha-mannosidosis*. American journal of human genetics 64 (1), S. 77–88.
3. Borgwardt L., Dali C. I., Fogh J., Mansson J. E., Olsen K. J., Beck H. C., Nielsen K. G., Nielsen L. H., Olsen S. O. E., Riise Stensland H. M. F., Nilssen O., Wibrand F., Thuesen A. M., Pearl T., Haugsted U., Saftig P., Blanz J., Jones S. A., Tylki-Szymanska A., Guffon-Fouiloux N., Beck M. und Lund, A. M. 2013. *Enzyme replacement therapy for alpha-mannosidosis: 12 months follow-up of a single centre, randomised, multiple dose study. rhLAMAN-02 und rhLAMAN-03*. Journal of Inherited Metabolic Disease 36 (6), S. 1015–1024.
4. Borgwardt L., Lund A. M., Amraoui Y., Andersen O., Meirleir L. d., Dolhem P., Campos M. G., Guffon N., Heron B., Laroche C., Lindberg C., Marquardt T., Mengel K.-E., Muschol N., Tylki-Szymanska A., Hout, J.M.P. Van Den, Ploeg A. Van Der, Welling L., Wijburg F., Cole D., Fogh J., Geraci S., Ardigò D. und Cattaneo, Federica 2016. *Long-term enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase) slows disease progression in adult patients suffering from alpha-mannosidosis*. Molecular Genetics and Metabolism 120 (1), S. S30.
5. Borgwardt L., Riise Stensland H. M. F., Olsen K. J., Wibrand F., Klenow H. B., Beck M., Amraoui Y., Arash L., Fogh J., Nilssen O., Dali C. I. und Lund, Allan Meldgaard 2015. *Alpha-mannosidosis: correlation between phenotype, genotype and mutant MAN2B1 subcellular localisation*. Orphanet Journal of Rare Diseases 10 (70), S. 1–16.
6. Campbell C. H., Miller A. L. und Rome, L. H. 1983. *Incorporation of mannose 6-phosphate receptors into liposomes. Receptor topography and binding of alpha-mannosidase*. The Biochemical journal 214 (2), S. 413–419.
7. Chiesi 2016a. *CHF-LMZYMAA1 10 mg Powder for solution for infusion: Common Technical Document Module 2.5 Clinical Overview*,
8. Chiesi 2016b. *Clinical Study Report rhLAMAN-05 Version 2.0*.
9. Damme M., Morelle W., Schmidt B., Andersson C., Fogh J., Michalski J.-C. und Lubke, Torben 2010. *Impaired lysosomal trimming of N-linked oligosaccharides leads to hyperglycosylation of native lysosomal proteins in mice with alpha-mannosidosis*. Molecular and cellular biology 30 (1), S. 273–283.
10. Heikinheimo P., Helland R., Schroder Leiros H.-K., Leiros I., Karlsen S., Evjen G., Ravelli R., Schoehn G., Ruigrok R., Tollersrud O. K., McSweeney S. und Hough, Edward 2003. *The structure of bovine lysosomal alpha-mannosidase suggests a novel mechanism for low-pH activation*. Journal of molecular biology 327 (3), S. 631–644.
11. Kelley L. A., Mezulis S., Yates C. M., Wass M. N. und Sternberg, Michael J E 2015. *The Pyre2 web portal for protein modeling, prediction and analysis*. Nat. Protocols 10 (6), S. 845–858.
12. Kommission der Europäischen Gemeinschaften (EU-Kommission) 2018a. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Lamzede*. Verfügbar unter:

- http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180323140282/anx_140282_de.pdf, abgerufen am: 09.04.2018.
13. Kommission der Europäischen Gemeinschaften (EU-Kommission) 2018b. *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 23.3.2018 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Lamzede - Velmanase alfa" unter besonderen Bedingungen gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates*. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180323140282/dec_140282_de.pdf, abgerufen am: 09.04.2018.
 14. Kuokkanen E., Riise Stensland H. M. F., Smith W., Kjeldsen Buvang E., van Nguyen L., Nilssen O. und Heikinheimo, P. 2011. *Molecular and cellular characterization of novel {alpha}-mannosidosis mutations*. Human molecular genetics 20 (13), S. 2651–2661.
 15. Liao Y. F., Lal A. und Moremen, K. W. 1996. *Cloning, expression, purification, and characterization of the human broad specificity lysosomal acid alpha-mannosidase*. The Journal of biological chemistry 271 (45), S. 28348–28358.
 16. Malm D. und Nilssen, O. 2008. *Alpha-mannosidosis*. Orphanet Journal of Rare Diseases 3 (21), S. 1–10.
 17. Malm D. und Nilssen, O. 2012. *GeneReviews®: Alpha-Mannosidosis*. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1396/>, abgerufen am: 20.07.2017.
 18. Nilssen O., Berg T., Riise Stensland H. M. F., Ramachandran U., Evjen G., Hansen G. M., Malm D., Tranebjaerg L. und Tollersrud, O. K. 1997. *alpha-Mannosidosis: functional cloning of the lysosomal alpha-mannosidase cDNA and identification of a mutation in two affected siblings*. Human molecular genetics 6 (5), S. 717–726.
 19. Parkinson-Lawrence E. J., Shandala T., Prodoehl M., Plew R., Borlace G. N. und Brooks, Doug A. 2010. *Lysosomal storage disease: revealing lysosomal function and physiology*. Physiology (Bethesda, Md.) 25 (2), S. 102–115.
 20. Pharmnet.Bund 2018a. *Arzneimittel-Informationssystem*. Verfügbar unter: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>, abgerufen am: 12.04.2018.
 21. Pharmnet.Bund 2018b. *Recherche im Arzneimittel-Informationssystem nach in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln zur Behandlung der α -Mannosidose: Stand 12.04.2018*. Verfügbar unter: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>, abgerufen am: 12.04.2018.
 22. Poenaru L., Miranda C. und Dreyfus, J. C. 1980. *Residual mannosidase activity in human mannosidosis: characterization of the mutant enzyme*. American journal of human genetics 32 (3), S. 354–363.
 23. RCSB Protein Data Bank 2008. *2OW7: Golgi alpha-mannosidase II complex with (1R,6S,7R,8S)-1-thioniabicyclo[4.3.0]nonan-7,8-diol chloride*. Verfügbar unter: <https://www.rcsb.org/structure/2OW7>, abgerufen am: 30.05.2018.
 24. Riise Stensland H. M. F., Berg T., Nilssen O., Romeo G., Tollersrud O. K. und Ceccherini, I. 1997. *Genomic structure of the human lysosomal alpha-mannosidase gene (MANB)*. Genomics 42 (2), S. 200–207.
 25. Riise Stensland H. M. F., Klenow H. B., van Nguyen L., Hansen G. M., Malm D. und Nilssen, O. 2012. *Identification of 83 novel alpha-mannosidosis-associated sequence*

- variants: functional analysis of MAN2B1 missense mutations.* Human mutation 33 (3), S. 511–520.
26. Segatori L. 2014. *Impairment of homeostasis in lysosomal storage disorders.* IUBMB life 66 (7), S. 472–477.
27. Stanley P., Taniguchi N. und Aebi, M. 2017. *Essentials of Glycobiology. 2nd edition.: Chapter 9 N-Glycans.* Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK453020/>, abgerufen am: 30.05.2018.
28. University of Tromsø, University Hospital of North Norway, The HUE-MAN Project und The ALPHA MAN Project 2018. *alpha-Mannosidosis Mutation Database: A database on mutations, genotypes and the clinical and molecular aspects of alpha-Mannosidosis.* Verfügbar unter: <https://apex.jupiter.no/apex/f?p=101:5:::>, abgerufen am: 13.04.2018.
29. Wakamatsu N., Gotoda Y., Saito S. und Kawai, H. 1997. *Characterization of the human MANB gene encoding lysosomal alpha-D-mannosidase.* Gene 198 (1-2), S. 351–357.
30. Winchester B. 2005. *Lysosomal metabolism of glycoproteins.* Glycobiology 15 (6), S. 1R-15R.