

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cerliponase alfa (Brineura[®])

BioMarin International Ltd.

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.06.2022

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.....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

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: Struktur der Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1).....8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AS	Aminosäure
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CLN2	Neuronale Ceroid-Lipofuszinose vom Typ 2
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (engl. <i>European Medicines Agency</i>)
ERT	Enzyersatztherapie (engl. <i>enzyme replacement therapy</i>)
ICV	intracerebroventrikulär
kDA	Kilodalton
NCL	Neuronale Ceroid-Lipofuszinose
NCL2	Neuronale Ceroid-Lipofuszinose vom Typ 2
PZN	Pharmazentralnummer
rhTPP1	rekombinante humane Tripeptidyl-Peptidase 1
TPP1	Tripeptidyl-Peptidase 1
ZNS	zentrales Nervensystem

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:	Cerliponase alfa
Handelsname:	Brineura®
ATC-Code:	A16AB

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 ¹⁾
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.

Cerliponase alfa ist die erste und einzige Enzymersatztherapie (ERT, engl. *enzyme replacement therapy*), die für die Behandlung der lysosomalen Speicherkrankheit neuronale Ceroid-Lipofuszinose vom Typ 2 (CLN2, in Deutschland auch als NCL2 bezeichnet) mit einem Mangel der Serin-Protease Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1) zugelassen ist [1, 2].

Medizinischer Hintergrund der CLN2-Erkrankung

Die CLN2-Erkrankung ist eine lysosomale Speicherkrankheit aus der Gruppe der neuronalen Ceroid-Lipofuszinosen (NCLs), bei der aufgrund einer autosomal-rezessiv vererbten Mutation des *CLN2*-Gens ein Mangel der lysosomalen Serin-Protease TPP1 vorliegt [3, 4]. Die Abwesenheit bzw. der Mangel von TPP1 führt dazu, dass lysosomale Speichermaterialien, die normalerweise durch dieses Enzym metabolisiert werden, als charakteristische intrazelluläre Ablagerungen in neuronalen und retinalen Zellen im Gehirn und Auge akkumulieren [5]. Aufgrund der Akkumulation von molekularen Abfallprodukten im zentralen Nervensystem (ZNS) kommt es zur neuronalen Degeneration, was letztendlich zu dem für die CLN2-Erkrankung typischen Krankheitsbild mit Krampfanfällen, dem Verlust der sprachlichen, psychomotorischen und visuellen Fähigkeiten und einem frühen Tod der Patienten führt [6, 7]. Die CLN2-Erkrankung manifestiert sich vorwiegend als spät infantile Form der NCL ab einem Alter von 2 – 4 Jahren [4, 8, 9]. Erste Symptome zeigen sich in Form einer verzögerten Sprachentwicklung, epileptischer Anfälle, motorischer Störungen, Verhaltensauffälligkeiten

und/oder einer generellen Entwicklungsverzögerung [8, 9]. Der Verlust des Sehvermögens beginnt bei Kindern mit CLN2-Erkrankung ab einem Alter von 4 Jahren und die betroffenen Patienten erblinden meist bereits in einem Alter von 7 – 10 Jahren [8, 9]. Mit ca. 6 Jahren kommt es zu einem vollständigen Verlust der Sprache und der Fähigkeit, freiwillige Bewegungen durchzuführen [8]. Mit Fortschreiten der Krankheit werden die Patienten bettlägerig, sie müssen künstlich ernährt werden und viele versterben im Alter von ca. 10 Jahren [8-10].

Therapieansätze

Ziel der aktuell zugelassenen Therapien von lysosomalen Speicherkrankheiten ist eine Reduktion der Substratakkumulation in den Lysosomen. Um dies zu erreichen, werden die defekten Proteine entweder durch Chaperone stabilisiert oder im Rahmen einer ERT durch rekombinante, funktionsfähige Proteinvarianten substituiert [7, 11-17]. Alternativ kann ebenfalls die Produktion der Substrate gehemmt oder reduziert werden [7, 12-18]. Zudem können Stammzelltransplantationen in Erwägung gezogen werden [14-18]. Ansätze zur Gentherapie werden momentan in klinischen Studien erforscht [18].

Bis 2019 wurden 23 *orphan drugs*, davon 15 ERTs, zur Behandlung von 11 verschiedenen lysosomalen Speicherkrankheiten in den USA zugelassen [19]. Da es sich bei drei der 15 ERT Zulassungen um das gleiche Enzym in verschiedenen Altersgruppen oder mit abgewandelten Herstellungskriterien handelt, sind es somit insgesamt nur 13 verschiedene ERTs [19]. Davon sind 11 ebenfalls innerhalb der EU zugelassen [1, 20-29].

Die ERT stellt heute den medizinischen Standard in der Behandlung der lysosomalen Speicherkrankheiten dar, deren Manifestationen überwiegend peripher auftreten [6, 19, 30, 31]. Im Gegensatz dazu sind die Erfolge von systemischen ERTs bei lysosomalen Speicherkrankheiten, die das ZNS betreffen, begrenzt [8, 32]. Eine systemische ERT durch intravenöse Gabe hat zum Nachteil, dass krankheitsrelevante Zielstrukturen teilweise nur schlecht erreicht werden können. So stellt beispielsweise die Blut-Hirn-Schranke ein Hindernis für die Behandlung der betroffenen neuronalen Zellen des ZNS dar, das die Proteine und Enzyme aufgrund ihrer Größe nicht oder nur schlecht überwinden können [17, 18, 33-36]. Da bis zu 70 % der lysosomalen Speicherkrankheiten Auswirkungen auf das ZNS haben, sind alternative Applikationswege der ERT dringend notwendig [7, 14].

Cerliponase alfa stellt eine ERT dar, bei der das bei der CLN2-Erkrankung defekte oder fehlende TPP1 Enzym durch eine funktionsfähige, rekombinante Variante ersetzt wird [1]. Die Besonderheit dabei ist, dass der Enzymersatz durch eine intracerebroventrikuläre (ICV) Gabe direkt seine Zielstrukturen im ZNS erreichen kann [1]. Aufgrund seiner hohen Effektivität und seines guten Sicherheitsprofils hat sich Cerliponase alfa in den vergangenen Jahren als krankheitsmodifizierende Standardtherapie von Patienten mit TPP1-Mangel etabliert [37, 38]. Darüber hinaus gibt es keine zugelassenen Behandlungsalternativen für CLN2-Patienten.

Tripeptidyl-Peptidase 1

Das TPP1 Protein wurde ursprünglich als reichlich vorhandenes 46 kDa Mannose-6-phosphoryliertes Protein identifiziert, das in den Hirnproben von CLN2-Patienten fehlte [27, 30]. TPP1 ist eine lysosomale Aminopeptidase, die Tripeptide vom freien N-Terminus von Oligopeptiden abspaltet und eine geringe Endopeptidaseaktivität aufweist [39]. Das Protein wird als 563 Aminosäuren (AS) langes, inaktives Vorläuferprotein synthetisiert (Abbildung 1) [40]. Am N-Terminus befindet sich ein 19 AS langes Signalpeptid, das im Inneren des endoplasmatischen Retikulums kotranslational abgespalten wird [40]. Das daraus resultierende Proenzym wird schließlich pH-abhängig in den Lysosomen autokatalytisch gespalten [5, 40]. Dabei wird ein 176 AS langes Prosegment von der 368 AS langen katalytischen Domäne getrennt [39, 40]. Die AS E272, D276, D360 und D517 sind an der katalytischen Reaktion beteiligt und S475 ist das aktive Nucleophil [39, 40]. Das TPP1 Protein enthält fünf Stellen zur *N*-Glykosylierung (N210, N222, N286, N313, N443), die alle innerhalb der katalytischen Domäne liegen (Abbildung 1) und für die korrekte Faltung, Lokalisation, Stabilität und Funktionalität des Enzyms benötigt werden [40, 41]. Die Glykosylierungen spielen dabei auch eine Rolle bei dem Mannose-6-Phosphat-Rezeptor-abhängigen Transport des Enzyms zu den Endosomen und Lysosomen, ein Transportweg, der ebenfalls in Neuronen verwendet wird [40, 41]. Während des Durchgangs zum Golgi-Apparat 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 [30]. Die *N*-Glykosylierung, insbesondere N286, ist entscheidend für die lysosomale Enzymaktivität von TPP1 [27, 31].

Bis 2020 wurden über 155 Mutationen des *CLN2*-Gens identifiziert, von denen 35 als pathogen oder wahrscheinlich pathogen klassifiziert sind [42]. Die Splice Akzeptor Variante c.509-1G>C und die Nonsense Mutation c.622C>T, die zu einem Austausch der AS R208 führt, kommen in Europa und Nordamerika am häufigsten vor [43, 44].

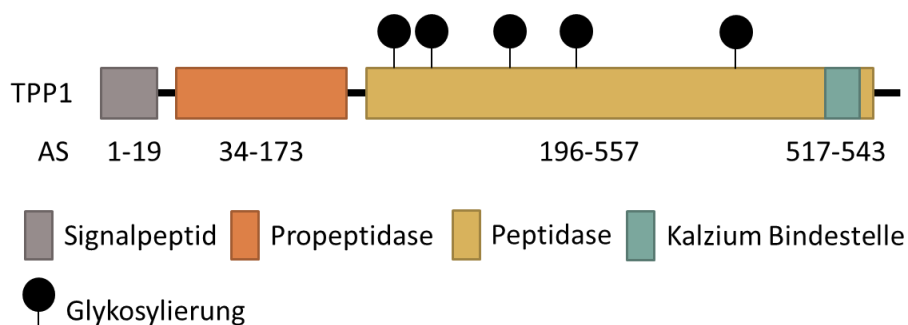


Abbildung 1: Struktur der Tripeptidyl-Peptidase 1 (TPP1).

AS: Aminosäure. Quelle: Eigene Darstellung nach Yu et al. 2015 und Wujek et al. 2004 [41, 45].

TPP1 metabolisiert *in vitro* verschiedene Peptidhormone wie Angiotensin II, Glukagon, Substanz P, Cholecystokinin, und Neuromedin, sowie verschiedene Amyloid β Peptide und die Untereinheit C der mitochondrialen ATP-Synthase [5, 40, 46]. Die natürlichen Substrate von TPP1 sind teilweise noch unbekannt [5, 34, 40, 46].

Die Abwesenheit bzw. der Mangel von TPP1 führt dazu, dass lysosomale Speichermaterialien, die normalerweise durch dieses Enzym metabolisiert werden, als charakteristische intrazelluläre Ablagerungen in neuronalen und retinalen Zellen im Gehirn und Auge akkumulieren. Dabei macht bei der CLN2-Erkrankung die Untereinheit C der mitochondrialen ATP-Synthase ca. 85 % des angesammelten Speichermaterials aus [5]. Aufgrund der Akkumulation von molekularen Abfallprodukten im ZNS kommt es zur neuronalen Degeneration, was letztendlich zu dem für die CLN2-Erkrankung typischen Krankheitsbild mit Krampfanfällen, dem Verlust der sprachlichen, psychomotorischen und visuellen Fähigkeiten und einem frühen Tod der Patienten führt [6, 7]. Ergebnisse aus Tiermodellen der CLN2-Erkrankung lassen vermuten, dass trotz der Vielfalt an Substraten von TPP1 das ZNS die einzige betroffene Struktur mit identifizierbaren Abnormalitäten ist und die Peripherie somit nur eingeschränkt zur Krankheitsentstehung beiträgt [47]. Experten sind sich allerdings einig, dass zukünftig multiple Aspekte des ganzen Körpers in Betracht gezogen werden müssen [38]. Jedoch fokussieren sich die momentanen Therapieansätze primär auf Methoden, die die Neurodegeneration im Gehirn und der Retina attenuieren [38].

Enzymersatz mittels rhTPP1

Cerliponase alfa ist eine nicht modifizierte rekombinante Form des humanen TPP1 Enzyms (rhTPP1), das als inaktives 563 AS langes Vorläuferenzym (Zymogen) in chinesischen Hamster-Ovarien-Zellen exprimiert wird [48]. Nach der Aufnahme des 563 AS langen, inaktiven Proenzym Cerliponase alfa in die Zielzellen des ZNS der Patienten wird das Proenzym über den Kationen-unabhängigen Mannose-6-Phosphatrezeptor zu den Lysosomen transloziert [40, 41, 48]. Dabei ist die posttranslationale Glykosylierung des Cerliponase alfa Proenzym mit N-verknüpften Oligosacchariden entscheidend für die lysosomale Aufnahme durch diesen Rezeptor [40, 41]. In den Lysosomen erfolgt die Aktivierung des Proteins, bei der ein 195 AS langes Fragment aus dem 66 kDa-Zymogen abgespalten wird, um das aktive 46 kDa große Enzym freizusetzen [5, 39, 40, 48]. Somit ist die Aktivität von Cerliponase alfa auf das Lysosom beschränkt [39, 48-50]. Die aktivierte proteolytische Form von Cerliponase alfa spaltet Tripeptide aus dem N-Terminus aus einer breiten Palette von Proteinsubstraten [39, 48]. Dadurch kann das rhTPP1 Enzym die für die CLN2-Erkrankung typischen, toxischen Substratakkumulationen innerhalb der Lysosomen verringern und das neuronale Zellüberleben fördern, um so die neuronale Funktion zu stabilisieren. Damit verbunden reduziert sich die neurodegenerative Progressionsrate und der klinische Funktionsverlust.

Eine der größten Herausforderung von ERTs mit Zielstrukturen im ZNS stellt das Erreichen einer ausreichend hohen Konzentration des Wirkstoffs dar, da bei intravenöser Gabe die Blut-Hirn-Schranke von Proteinen und Enzymen nur schlecht überwunden werden kann [1, 16, 21-

24]. Aus diesem Grund wird Cerliponase alfa direkt mittels eines Katheters und Portsystems ICV unmittelbar in die Cerebrospinalflüssigkeit appliziert [1]. In Tiermodellen konnte bereits bewiesen werden, dass die ICV-Applikation weniger Nebenwirkungen aufweist als eine intrathekale Applikation [51, 52]. Zudem werden bei der ICV-Applikation tief liegende Gehirnstrukturen erreicht [50-53]. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Verabreichung in der Nähe des Plexus choroideus, der primären Quelle der Cerebrospinalflüssigkeit, erfolgt [52]. Durch die ICV-Applikationsform wird sichergestellt, dass der Wirkstoff Cerliponase alfa einen Großteil der Zielzellen im ZNS erreicht.

Da Cerliponase alfa als inaktives Proenzym verabreicht wird, das erst beim Transport zum Lysosom aktiviert wird, hat das Enzym in der Cerebrospinalflüssigkeit und im Plasma keine Aktivität, so dass das Risikopotenzial minimiert wird [39, 48-50]. Zusätzlich ist die TPP1-Aktivität spezifisch für die Spaltung von Tripeptiden der freien aminoterminalen Oligopeptid-Substrate [52, 54]. Einmal aktiviert, ist die off-target-Toxizität aufgrund der Spezifikation des Enzyms unwahrscheinlich [50]. Zudem verbleiben im Tiermodell ca. 99 % des rhTPP1 im ZNS, wodurch das Risiko von systemischen Effekten verringert ist [50]. Auch in klinischen Studien war die rhTPP1 Konzentration im Plasma 300- bis 1000-fach geringer als in der Cerebrospinalflüssigkeit [55]. Die höchste rhTPP1 Konzentration wird am Ende der vierstündigen ICV-Infusion in der Cerebrospinalflüssigkeit und nach 8 Stunden im Plasma erreicht [55]. Nicht-neutralisierende Antikörper gegen den Wirkstoff konnten bei 25 % der Patienten in der Cerebrospinalflüssigkeit und bei 79 % der Patienten im Plasma festgestellt werden [56]. Das Vorhandensein von Antikörpern gegen rhTPP1 ist nicht mit der Inzidenz oder Schwere von Hypersensitivitätsreaktionen assoziiert und scheint keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik des Enzymersatzes zu haben [55, 56].

Die Behandlung der CLN2-Patienten mit Cerliponase alfa weist ein akzeptables Sicherheitsprofil auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigen sich im Wesentlichen als Hypersensitivitätsreaktionen auf das exogene Protein im ventrikulären System und als Komplikationen mit der Applikationsvorrichtung [57]. Alle beobachteten unerwünschten Ereignisse sind spontan oder mit angemessener medizinischer Behandlung abgeklungen und kein (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis hat zum Studienabbruch oder zum Tod eines Patienten geführt [57, 58].

Die Effektivität der ICV-Behandlung mit Cerliponase alfa wurde in klinischen Studien bestätigt [57]. So wurde der Verlust der Sprach- und Motorfunktion im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe nach 48 und 96 Wochen Behandlung mit Cerliponase alfa deutlich verlangsamt [57]. Langanhaltende Effekte und eine dramatische Reduktion der Mortalität konnten im Rahmen von 5-Jahresdaten gezeigt werden [58]. Bei NCL-Erkrankungen kommt es ebenfalls zu einer Involvierung der retinalen Zellen [59]. Erste Studienergebnisse zeigen, dass eine ICV-Behandlung mit rhTPP1 ebenfalls den Verlust der visuellen Funktionen hinauszögern kann [58]. Tiermodelle ergaben zudem, dass eine intravitreale Gabe der ERT eine Möglichkeit darstellt, um die Progression der retinalen Degeneration ggf. aufzuhalten [60]. Erste Ergebnisse im Menschen zeigen ebenfalls, dass eine intravitreale Behandlung mit Cerliponase alfa gut toleriert wird [61].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Erfahrungen aus den klinischen Zulassungs- und Extensionsstudien und der praktischen Anwendung von Cerliponase alfa seit der Zulassung im Jahr 2017 zeigen, dass die ICV-Applikation von Cerliponase alfa zu einer dramatischen Verbesserung der Mortalität führt, die neuronalen Funktionen stabilisiert und bei frühzeitiger Gabe das Einsetzen der Symptomatik deutlich hinauszögert [57, 58, 62-65]. Basierend auf der hohen Effektivität und dem angemessenen Sicherheitsprofil der Behandlung hat sich somit der Ersatz des defekten, endogenen TPP1 durch funktionales rhTPP1 (Cerliponase alfa) als erfolgreiche Strategie zur Behandlung der CLN2-Erkrankung erwiesen [57, 58, 62-65].

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 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^a
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) [1]. Der *orphan drug* Status wurde durch die Zulassung bestätigt [2].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 Speicherkrankheit mit diesem Therapieansatz und den (prä-)klinischen Studien zur Untersuchung des Wirkmechanismus. Zudem wurden die Zulassungsunterlagen der europäischen Zulassungsbehörde (EMA, engl. *European Medicines Agency*) 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. European Medicines Agency, Brineura - Anhang I Zusammenfassende Merkmale des Arzneimittels. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/brineura-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 03.12.2021]. 2017, letztes Update 08.04.2021
2. 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, [Aufgerufen am: 03.12.2021]. 2017
3. Haltia, M., Goebel, H. H. The neuronal ceroid-lipofuscinoses: a historical introduction. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832(11): 1795-800.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Platt, F. M. Emptying the stores: lysosomal diseases and therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov* 2018; 17(2): 133-150.
8. 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.
9. 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.

10. Nickel, M., Simonati, A., Jacoby, D., Lezius, S., Kilian, D. et al. Disease characteristics and progression in patients with late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2) disease: an observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2(8): 582-590.
11. 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.
12. Hollak, C. E., Wijburg, F. A. Treatment of lysosomal storage disorders: successes and challenges. *J Inher Metab Dis* 2014; 37(4): 587-98.
13. Lachmann, R. Treatments for lysosomal storage disorders. *Biochem Soc Trans* 2010; 38(6): 1465-8.
14. Parenti, G., Andria, G., Ballabio, A. Lysosomal storage diseases: from pathophysiology to therapy. *Annu Rev Med* 2015; 66: 471-86.
15. 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.
16. 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.
17. Leal, A. F., Espejo-Mojica, A. J., Sanchez, O. F., Ramirez, C. M., Reyes, L. H. et al. Lysosomal storage diseases: current therapies and future alternatives. *J Mol Med (Berl)* 2020; 98(7): 931-946.
18. Sevin, C., Deiva, K. Clinical Trials for Gene Therapy in Lysosomal Diseases With CNS Involvement. *Front Mol Biosci* 2021; 8: 624988.
19. Garbade, S. F., Zielonka, M., Mechler, K., Kolker, S., Hoffmann, G. F. et al. FDA orphan drug designations for lysosomal storage disorders - a cross-sectional analysis. *PLoS One* 2020; 15(4): e0230898.

20. European Medicines Agency, Cerezyme - Annex I Summary of Product Characteristics. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cerezyme-epar-product-information_en.pdf, [Aufgerufen am: 21.12.2021]. 2009, letztes Update 22.11.2021

21. European Medicines Agency, Vpriv - Annex I Summary of Product Characteristics. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vpriv-epar-product-information_en.pdf, [Aufgerufen am: 21.12.2021]. 2010, letztes Update 10.12.2021

22. European Medicines Agency, Myozyme - Annex I Summary of product characteristics. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myozyme-epar-product-information_en.pdf, [Aufgerufen am: 21.12.2021]. 2009, letztes Update 13.12.2021

23. European Medicines Agency, Kanuma - Annex I Summary of product characteristics. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kanuma-epar-product-information_en.pdf, [Aufgerufen am: 21.12.2021]. 2015, letztes Update 01.12.2020

24. European Medicines Agency, Mepsevii - Annex I Summary of product characteristics. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mepsevii-epar-product-information_en.pdf, [Aufgerufen am: 21.12.2021]. 2018, letztes Update 13.10.2020

25. European Medicines Agency, Naglazyme - Annex I Summary of product characteristics. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/naglazyme-epar-product-information_en.pdf, [Aufgerufen am: 21.12.2021]. 2009, letztes Update 17.03.2021

26. European Medicines Agency, Vimizim - Annex I Summary of product characteristics. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vimizim-epar-product-information_en.pdf, [Aufgerufen am: 21.12.2021]. 2014, letztes Update 08.02.2019

27. European Medicines Agency, Elaprase - Annex I Summary of product characteristics. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elaprase-epar-product-information_en.pdf, [Aufgerufen am: 21.12.2021]. 2009, letztes Update 15.09.2021

28. European Medicines Agency, Fabrazyme - Annex I Summary of product characteristics. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fabrazyme-epar-product-information_en.pdf, [Aufgerufen am: 21.12.2021]. 2009, letztes Update 14.12.2021

29. European Medicines Agency, Aldurazyme - Annex I Summary of product characteristics. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aldurazyme-epar-product-information_en.pdf, [Aufgerufen am: 21.12.2021]. 2009, letztes Update 24.11.2021

30. 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.
31. Kirkegaard, T. Emerging therapies and therapeutic concepts for lysosomal storage diseases. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 2013; 1(5): 385-404.
32. Gabathuler, R. Approaches to transport therapeutic drugs across the blood-brain barrier to treat brain diseases. *Neurobiol Dis* 2010; 37(1): 48-57.
33. Begley, D. J., Pontikis, C. C., Scarpa, M. Lysosomal storage diseases and the blood-brain barrier. *Curr Pharm Des* 2008; 14(16): 1566-80.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Specchio, N., Ferretti, A., Trivisano, M., Pietrafusa, N., Pepi, C. et al. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis: Potential for Targeted Therapy. *Drugs* 2020; 81(1): 101-123.
38. Mole, S. E., Schulz, A., Badoe, E., Berkovic, S. F., de Los Reyes, E. C. et al. Guidelines on the diagnosis, clinical assessments, treatment and management for CLN2 disease patients. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 185.
39. 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.
40. Jalanko, A., Braulke, T. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1793(4): 697-709.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

41. Wujek, P., Kida, E., Walus, M., Wisniewski, K. E., Golabek, A. A. N-glycosylation is crucial for folding, trafficking, and stability of human tripeptidyl-peptidase I. *J Biol Chem* 2004; 279(13): 12827-39.
42. University College London (UCL), CLN2 Disease - Mutant and Patient Database. *cln02_mutation_table_nov2020_1*. URL: <https://www.ucl.ac.uk/ncl-disease/mutation-and-patient-database/mutation-and-patient-datasheets-human-ncl-genes/cln2-tpp1>, [Aufgerufen am: 29.11.2021]. 2020
43. University College London (UCL), CLN2 Disease - Mutant and Patient Database. *cln02_patient_table_nov2020_1*. URL: <https://www.ucl.ac.uk/ncl-disease/mutation-and-patient-database/mutation-and-patient-datasheets-human-ncl-genes/cln2-tpp1>, [Aufgerufen am: 29.11.2021]. 2020
44. Gardner, E., Bailey, M., Schulz, A., Aristorena, M., Miller, N. et al. Mutation update: Review of TPP1 gene variants associated with neuronal ceroid lipofuscinosis CLN2 disease. *Hum Mutat* 2019; 40(11): 1924-1938.
45. Yu, F., Liu, X. M., Chen, Y. H., Zhang, S. Q., Wang, K. A novel CLN2/TPP1 mutation in a patient with late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Neurol Sci* 2015; 36(10): 1917-9.
46. Kollmann, K., Uusi-Rauva, K., Scifo, E., Tyynela, J., Jalanko, A. et al. Cell biology and function of neuronal ceroid lipofuscinosis-related proteins. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832(11): 1866-81.
47. Geraets, R. D., Langin, L. M., Cain, J. T., Parker, C. M., Beraldi, R. et al. A tailored mouse model of CLN2 disease: A nonsense mutant for testing personalized therapies. *PLoS One* 2017; 12(5): e0176526.
48. 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.
49. 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.
50. Vuilleminot, 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.

51. 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.
52. 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.
53. Katz, M. L., Coates, J. R., Sibigroth, 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.
54. 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.
55. Kim, A., Grover, A., Hammon, K., de Hart, G., Slasor, P. et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cerliponase Alfa, Enzyme Replacement Therapy for CLN2 Disease by Intracerebroventricular Administration. *Clin Transl Sci* 2021; 14(2): 635-644.
56. Cherukuri, A., Cahan, H., de Hart, G., Van Tuyl, A., Slasor, P. et al. Immunogenicity to cerliponase alfa intracerebroventricular enzyme replacement therapy for CLN2 disease: Results from a Phase 1/2 study. *Clin Immunol* 2018; 197: 68-76.
57. Schulz, A., Ajayi, T., Specchio, N., de Los Reyes, E., Gissen, P. et al. Study of Intraventricular Cerliponase Alfa for CLN2 Disease. *N Engl J Med* 2018; 378(20): 1898-1907.
58. BioMarin Pharmaceutical Inc., Day, J., Pfeffer, J. C., Slasor, P., Mather, J. A Multicenter, Multinational, Extension Study to Evaluate the Long-Term Efficacy and Safety of BMN 190 in Patients with CLN2 Disease. Final Clinical Study Report 2021.
59. Williams, R. E., Mole, S. E. New nomenclature and classification scheme for the neuronal ceroid lipofuscinoses. *Neurology* 2012; 79(2): 183-91.
60. Whiting, R. E. H., Robinson Kick, G., Ota-Kuroki, J., Lim, S., Castaner, L. J. et al. Intravitreal enzyme replacement inhibits progression of retinal degeneration in canine CLN2 neuronal ceroid lipofuscinosis. *Exp Eye Res* 2020; 198: 108135.

61. Wawrzynski, J., Gissen, P., Bowman, R., Bower, R., Gan, C. et al., Intravitreal Cerliponase alfa for the treatment of CLN2 type Batten Disease related retinal dystrophy: A first in man report of ocular enzyme replacement. Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting. URL: <https://www.arvo.org/globalassets/annual-meeting/arvo-2022/arvo-2022-abstracts.pdf>, [Aufgerufen am: 30.05.2022]. 2022
62. Schaefers, J., van der Giessen, L. J., Klees, C., Jacobs, E. H., Sieverdink, S. et al. Presymptomatic treatment of classic late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis with cerliponase alfa. *Orphanet J Rare Dis* 2021; 16(1): 221.
63. Estublier, B., Cano, A., Hoebeke, C., Pichard, S., Scavarda, D. et al. Cerliponase alfa changes the natural history of children with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2: The first French cohort. *Eur J Paediatr Neurol* 2021; 30: 17-21.
64. Wibbeler, E., Wang, R., Reyes, E. L., Specchio, N., Gissen, P. et al. Cerliponase Alfa for the Treatment of Atypical Phenotypes of CLN2 Disease: A Retrospective Case Series. *J Child Neurol* 2021; 36(6): 468-474.
65. Espitia Segura, O. M., Hernandez, Z., Mancilla, N. I., Naranjo, R. A., Tavera, L. "Real world effectiveness of cerliponase alfa in classical and atypical patients. A case series". *Mol Genet Metab Rep* 2021; 27: 100718.