

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Inotersen (Tegsedi®)

Akcea Therapeutics Germany GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.09.2018

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	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: Fachinformation von weiteren in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln zur Behandlung der hATTR-PN	9
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Antisense-Oligonukleotiden (ASO)..... 7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ASO	Antisense-Oligonukleotid
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EMA	European Medicines Agency
hATTR	Hereditäre Transthyretin-Amyloidose
hATTR-CM	Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie
hATTR-PN	Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie
Met	Methionin
mNIS+7	Modified Neuropathy Impairment Score +7
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (<i>messenger RNA</i>)
NIS-LL	Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs
Norfolk QoL-DN	Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy
NSAID	Nichtsteroidale Antirheumatika (<i>non-steroidal anti-inflammatory drugs</i>)
OLT	Orthotope Lebertransplantation
PZN	Pharmazentralnummer
TTR	Transthyretin
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
Val	Valin

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:	Inotersen
Handelsname:	Tegsedi®
ATC-Code:	<i>Noch nicht zugewiesen</i>

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
14318289	EU/1/18/1296/002	284 mg Inotersen (300 mg Inotersen-Natrium)	4 Fertigspritzen

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.

Inotersen (Tegsed[®]) ist ein synthetisches, innovatives Antisense-Oligonukleotid (ASO), das von IONIS Pharmaceuticals und Akcea Therapeutics für die Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR) entwickelt wurde. Bei der hATTR handelt es sich um eine seltene und tödlich verlaufende systemische Krankheit, die durch extrazelluläre Ablagerungen von Transthyretin (TTR)-haltigen Amyloid-Fibrillen charakterisiert ist. Die selektive Bindung von Inotersen an die Boten-Ribonukleinsäure (*messenger RNA*, mRNA) von TTR führt zum Abbau dieser mRNA und damit zu einer Hemmung der TTR-Proteinbiosynthese [1].

Ätiologie der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR)

Inotersen ist indiziert zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) [1].

Die hATTR ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die durch eine Vielzahl unterschiedlicher Mutationen des TTR-kodierenden Gens hervorgerufen werden kann. Bei TTR handelt es sich um ein homotetrameres Protein, das als Transportprotein für Thyroxin und Vitamin A fungiert. Die verschiedenen Punktmutationen führen zu einer Destabilisierung der tetrameren Struktur des TTR und damit zu dessen Dissoziation in freie Monomere, die sich als unlösliche, extrazelluläre Fibrillen abgelagern [2, 3]. Diese Amyloid-Fibrillen können sich in multiplen Organen ansammeln, darunter das periphere Nervensystem, der Gastrointestinaltrakt, die Niere und das Herz. Die Ablagerungen verursachen schwerwiegende Zellschädigungen und führen so zu der Entwicklung von motorischen, sensorischen und autonomen Neuropathien, Nephropathien sowie Kardiomyopathien [4]. Die durchschnittliche Lebenserwartung ab Diagnosestellung beträgt 3–15 Jahre [5]. Allgemein spricht die neuere Nomenklatur [6] von einer hATTR-PN, wenn die Erkrankung primär mit polyneuropathischen Symptomen verbunden ist, während bei einer Assoziation mit vorwiegend kardiomyopathischen Symptomen die Erkrankung als hATTR-CM bezeichnet wird. Obwohl bestimmte Mutationen hauptsächlich mit entweder einem polyneuropathischen oder einem kardiomyopathischen Erscheinungsbild verknüpft sind, zeigen Patienten in der Regel Symptome beider Erscheinungsbilder mit unterschiedlich starker Ausprägung [7]. Die Todesursachen von Patienten mit einer hATTR-PN können primär eine Mangelernährung und Kachexie, Nierenversagen oder eine Herzerkrankung sein [4].

Die hATTR-PN kann auf Grundlage der Gehfähigkeit des Patienten in drei verschiedene Stadien eingeteilt werden [8]:

- Stadium 1: Gehen ohne Hilfe möglich;
- Stadium 2: Gehen nur mit Hilfe möglich;
- Stadium 3: an den Rollstuhl gebunden oder bettlägerig.

Chemische Struktur von Inotersen

Inotersen ist ein chimäres ASO, welches aus 20 Basen (20-mer) besteht, die über Phosphorthioatdiester miteinander verbunden sind. Als chimäres ASO wird der Wirkstoff deshalb bezeichnet, weil die fünf Zuckerreste an dem 3'- und dem 5'-Ende Riboseeinheiten (2'-O-(2-Methoxyethyl)-D-ribose), die 10 Zuckerreste in der Mitte des Oligonukleotids hingegen Desoxyriboseeinheiten (2-Desoxy-D-ribose) sind. Alle Cytosin-Basen sind an der 5'-Position methyliert.

Inotersen ist auch bekannt unter den Bezeichnungen Tegsedi[®], Inotersen-Natrium, *inotersen sodium*, ISIS 420915, IONIS 420915, ISIS-TTR_{Rx}, IONIS-TTR_{Rx} oder GSK 299872. Der Wirkstoff gehört zur pharmakotherapeutischen Gruppe „Andere Mittel für das Nervensystem“ [9].

Wirkmechanismus von Inotersen

Wie oben beschrieben wird die hATTR durch verschiedene Mutationen des TTR-kodierenden Gens ausgelöst. Als ASO bindet Inotersen hochselektiv an die TTR-mRNA, führt so zum RNase H1-vermittelten Abbau dieser mRNA und hemmt folglich die TTR-Proteinbiosynthese (Abbildung 2-1). Dabei wurde Inotersen so konzipiert, dass die Bindung an die TTR-mRNA unabhängig vom Mutationsstatus ist [1]. Die Leber ist der hauptsächliche Syntheseort von TTR und zugleich eines der primären Zielorgane bei der Verteilung von systemisch applizierten ASOs im Körper. Eine verminderte TTR-Synthese und folglich eine herabgesetzte Ausschüttung durch die Leber in das Plasma soll so die Bildung und Ablagerung von TTR-haltigen Amyloid-Fibrillen reduzieren und damit die Krankheitsprogression verlangsamen oder aufhalten.

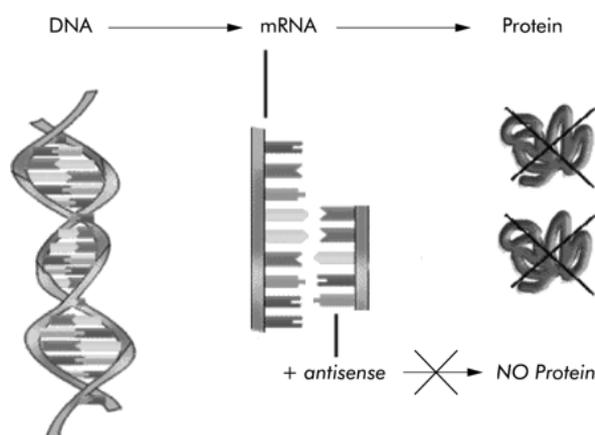


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Antisense-Oligonukleotiden (ASO)

Die pivotale klinische Studie NEURO-TTR zur Untersuchung von Inotersen in Patienten mit einer hATTR-PN konnte zeigen, dass es in der Tat zu einer signifikanten und langfristigen Reduktion der Konzentration des zirkulierenden TTR-Proteins in der Gruppe Inotersen-behandelter Patienten kommt. Dementsprechend wiesen diese Patienten auch statistisch bzw. klinisch relevante Vorteile unter anderem in den co-primären Endpunkten *modified Neuropathy Impairment Score +7* (mNIS+7) und *Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy* (Norfolk QoL-DN) gegenüber der mit Placebo behandelten Kontrollgruppe auf [1].

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.

Therapieempfehlungen für die hATTR-PN

Derzeitige Behandlungsstrategien für die hATTR-PN umfassen eine orthotope Lebertransplantation (OLT) oder die Gabe von Tafamidis-Meglumin (Vyndaquel®) bzw. im nicht erstattungsfähigen Off-Label-Gebrauch Diflunisal [10].

Da TTR hauptsächlich in der Leber synthetisiert wird, kommt es bei einer OLT zu einem schnellen Abfall von mutiertem, amyloidogenem TTR im Serum. Bei hATTR-Patienten produziert die Spenderleber jedoch weiterhin Wildtyp-TTR, das sich an bereits existierende Amyloid-Fibrillen anlagern kann, so dass die Erkrankung auch nach einer Transplantation fortschreitet. Generell erzielt eine OLT bei jüngeren Patienten in einem frühen Krankheitsstadium, mit einer Val30Met-Mutation und leichten Symptomen (typischerweise im Stadium 1) bessere Resultate. Dagegen sind Patienten mit einer hATTR-PN im Stadium 2 oft nicht für eine Transplantation geeignet aufgrund ihres fortgeschrittenen Alters, dem Vorliegen von Herzerkrankungen oder anderen gesundheitlichen Umständen [11, 12]. Aufgrund dieser Limitationen und mit der Entwicklung medikamentöser Behandlungen für die hATTR-PN kann die OLT als *ultima ratio* angesehen werden [13].

Tafamidis-Meglumin (Vyndaquel®) ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen hATTR-Patienten mit einer symptomatischen Polyneuropathie im Stadium 1, um periphere neurologische Einschränkungen zu verzögern [14]. Tafamidis-Meglumin ist derzeit in Europa, Japan und einigen anderen Ländern, nicht jedoch in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) zugelassen. Darüber hinaus ist Tafamidis-Meglumin in einigen Ländern auch zur Behandlung von Patienten in späteren Krankheitsstadien angezeigt, für Europa ist dies aber nicht der Fall.

Diflunisal gehört zur Wirkstoffklasse der nichtsteroidalen Antirheumatika (*non-steroidal anti-inflammatory drug*, NSAID) und wirkt ebenfalls als Stabilisator der TTR-Tetramere. Die Wirkstoffklasse der NSAID ist jedoch bekanntermaßen mit kardiovaskulären und renalen Nebenwirkungen assoziiert und daher unter Umständen nur eingeschränkt zur Behandlung von älteren Patienten mit einer hATTR-PN geeignet. Es besteht darüber hinaus keine

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zulassung zur Behandlung dieser Patientenpopulation, ein Off-Label-Gebrauch wurde jedoch für Patienten in den Stadien 1 und 2 berichtet [10].

Darüber hinaus werden Patienten symptomatisch, später auch palliativ behandelt. Das symptomatische Management kann Schmerzmittel, Antidiarrhoika, die Behandlung einer symptomatischen orthostatischen Dysregulation, Diuretika bei Patienten mit Herzversagen, die prophylaktische Implantation eines Herzschrittmachers bei schwerwiegenden Erregungsleitungsstörungen sowie eine Vitrektomie bei einer okulären Amyloidose oder eine Trabekulektomie bei einem Glaukom beinhalten [10].

Zugelassene Arzneimittel zur Behandlung der hATTR-PN in Deutschland

Zur Darstellung des Spektrums von in Deutschland zugelassenen Arzneimitteltherapien wurde am 18.06.2018 sowie am 14.09.2018 eine Recherche in der Datenbank des Arzneimittel-Informationssystems (AMIS) unter den Stichwörtern „Transthyretin“ oder „Amyloidose“ durchgeführt. Für erwachsene Patienten mit einer hATTR mit symptomatischer Polyneuropathie im frühen Krankheitsverlauf wurde im November 2011 das oral wirkende Tafamidis-Meglumin (Vyndaqel[®]) von der *European Medicines Agency* (EMA) unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen, die Zulassung wurde im Juli 2016 verlängert [14]. Gemäß der Fachinformation (Tabelle 2-3) soll Tafamidis-Meglumin eingesetzt werden „[...] zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern“ [14]. Für die Behandlung von Patienten mit einer hATTR-PN der Stadien 1 und 2 hat in Deutschland neben Inotersen (Tegsedi[®]) kürzlich Patisiran (Onpattro[®]) die Zulassung seitens der Europäischen Kommission erhalten [15].

Tabelle 2-3: Fachinformation von weiteren in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln zur Behandlung der hATTR-PN

Wirkstoffname	Tafamidis-Meglumin
Handelsname	Vyndaqel [®]
Anwendungsgebiet laut Fachinformation [14]	<p><u>Abschnitt 4.1:</u> „Vyndaqel ist indiziert zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern.“</p> <p><u>Abschnitt 4.2:</u> „Die Therapie sollte von einem in der Behandlung von Patienten mit einer Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ erfahrenen Arzt begonnen werden und unter dessen Kontrolle verbleiben [...]“</p> <p><u>Abschnitt 4.4:</u> „[...] Tafamidis-Meglumin sollte zur Standardtherapie zur Behandlung von Patienten mit familiärer Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP) hinzugefügt werden. Die Ärzte sollten die Patienten überwachen und die Notwendigkeit anderer Therapien im Rahmen dieser Standardtherapie fortwährend beurteilen, einschließlich der Notwendigkeit einer Lebertransplantation. Da keine Daten zur Anwendung von Tafamidis-Meglumin bei Patienten nach Lebertransplantation vorliegen, sollte Tafamidis-Meglumin bei Patienten, die eine</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	Lebertransplantation erhalten, abgesetzt werden [...]“
Wirkstoffname	Patisiran
Handelsname	Onpattro®
Anwendungsgebiet laut Fachinformation [16]	<p><u>Abschnitt 4.1:</u> „Onpattro wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.“</p> <p><u>Abschnitt 4.2:</u> „Die Therapie sollte unter Aufsicht eines Arztes eingeleitet werden, der in der Behandlung von Amyloidose erfahren ist.“</p> <p><u>Abschnitt 4.4:</u> „[...] Patienten, die Onpattro erhalten, sollten eine tägliche orale Vitamin-A-Ergänzung in einer Dosierung von etwa 2.500 IE pro Tag erhalten, um das potenzielle Risiko einer okulären Toxizität aufgrund eines Vitamin-A-Mangels zu senken [...]“</p>

Die Zulassungsbegründende Studie für Tafamidis-Meglumin wurde ausschließlich mit Patienten durchgeführt, die eine Val30Met-Mutation des *TTR*-Gens zeigten [14, 17], eine offene Studie mit einer geringen Anzahl von Patienten lässt jedoch laut Fachinformation erwarten, dass eine positive Wirkung von Tafamidis-Meglumin auch bei Patienten mit anderen Mutationen zu erzielen ist [14]. Der vom G-BA vergebene geringe Zusatznutzen beruht auf einem geringen Effekt auf die neurologische Beeinträchtigung der Studienpopulation, die anhand der *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs* (NIS-LL)-Skala gemessen wurde [17]. Ein positiver Effekt auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte anhand des Norfolk QoL-DN-Fragebogens nicht gezeigt werden [18].

Der Wirkmechanismus von Tafamidis-Meglumin wird in der Fachinformation wie folgt beschrieben: „Tafamidis-Meglumin ist ein spezifischer Stabilisator von Transthyretin“ [14]. Diese stabilisierende Wirkung beruht auf einer nicht-kooperativen Bindung des Wirkstoffes an die beiden Thyroxin-Bindungsstellen von TTR, so dass die Dissoziation des mutierten tetrameren TTR in seine amyloidogenen Monomere gehemmt wird. Laut Fachinformation ist diese hemmende Wirkung „die Grundlage für die Anwendung von Tafamidis zur Verlangsamung des Krankheitsverlaufs“ der hATTR mit symptomatischer Polyneuropathie [14].

Patisiran (Onpattro®) ist laut Fachinformation (Tabelle 2-3) zugelassen „[...] zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 [...]“ [16]. Der Wirkmechanismus von Patisiran wird in der Fachinformation folgendermaßen beschrieben: „Onpattro enthält Patisiran, eine doppelsträngige, kleine interferierende Ribonukleinsäure (*small interfering ribonucleic acid*, siRNA), die spezifisch auf eine genetisch konservierte Sequenz in der 3'-untranslatierten Region der gesamten mRNA von mutiertem und Wildtyp-TTR abzielt. Patisiran ist als Lipid-Nanopartikel zubereitet, um die siRNA zu den Hepatozyten zu befördern, welche die primäre Quelle des TTR-Proteins im Kreislauf darstellen. Durch einen natürlichen Prozess, der als

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

RNA-Interferenz (RNAi) bezeichnet wird, bewirkt Patisiran den katalytischen Abbau der TTR-mRNA in der Leber, was zu einer Reduktion des TTR-Proteins im Serum führt.“ [16]

Über die oben genannten Arzneimittel hinaus sind keine weiteren Arzneimittel zur Behandlung der hATTR bzw. hATTR-PN zugelassen. Weiterhin besteht kein relevanter Eintrag in der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (Off-Label-Use) [19].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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 2-4: 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
Tegsedi ist zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) indiziert.	Ja	06.07.2018	A

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet sowie zum Datum der Zulassungserteilung stammen aus der Fachinformation von Inotersen (Tegsedi[®]) mit Stand vom Juni 2018 [1] bzw. aus der Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Tegsedi - Inotersen" der Europäischen Kommission [20, 21].

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 2-5 die weiteren in

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 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.

Angaben zum Arzneimittel und die Benennung des Anwendungsgebietes wurden der Fachinformation von Inotersen (Tegsedi®) sowie der Genehmigung für das Inverkehrbringen entnommen [1, 9, 20, 21]. Ergänzend hierzu wurden verschiedene Fachartikel hinzugezogen [2-8, 10-13]. Zur Informationsbeschaffung über den Wirkstoff Tafamidis-Meglumin (Vyndaqel®) wurden die entsprechende Fachinformation [14] sowie Dokumente aus der frühen Nutzenbewertung [17, 18] verwendet. Informationen über den Wirkstoff Patisiran entstammen der Genehmigung für das Inverkehrbringen der Internetseite der Europäischen Kommission [15, 16]. Des Weiteren wurde ein möglicher Off-Label-Use in der Indikation hATTR bzw. hATTR-PN mittels der Arzneimittel-Richtlinie [19] recherchiert.

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. Akcea Therapeutics UK Ltd. (2018): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Tegsedi 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. [Zugriff: 24.09.2018]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180912142402/anx_142402_de.pdf.
2. Quintas A, Vaz DC, Cardoso I, Saraiva MJM, Brito RMM (2001): Tetramer Dissociation and Monomer Partial Unfolding Precedes Protofibril Formation in Amyloidogenic Transthyretin Variants. *Journal of Biological Chemistry*; 276(29):27207-13.
3. Planté-Bordeneuve V, Said G (2011): Familial amyloid polyneuropathy. *The Lancet Neurology*; 10(12):1086-97.
4. Coelho T, Ericzon B-G, Falk R, Grogan D, Ikeda S, Maurer M, et al. (2016): A Guide to Transthyretin Amyloidosis. [Zugriff: 05.04.2018]. URL: <http://amyloidosis.org/>.
5. Gertz M (2017): Hereditary ATTR amyloidosis: Burden of illness and diagnostic challenges. *The American Journal of Managed Care*; 23(7 Suppl):S107-S12.
6. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S-i, Merlini G, Saraiva MJM, et al. (2016): Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*; 23(4):209-13.
7. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB (2015): Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Annals of Medicine*; 47(8):625-38.
8. Coutinho P, da Silva AM, Lima JL, Barbosa AR (1980): Forty years of experience with type 1 amyloid neuropathy: review of 483 cases. *Amyloid and Amyloidosis*:88-98.
9. European Medicines Agency (EMA) (2018): Tegsedi - inotersen. [Zugriff: 08.08.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004782/human_med_002281.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
10. Adams D, Suhr OB, Hund E, Obici L, Tournev I, Campistol JM, et al. (2016): First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Current Opinion in Neurology*; 29(Suppl 1):S14–S26.
11. Herlenius G, Wilczek HE, Larsson M, Ericzon B-G, on behalf of reporting members of the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (2004): Ten years of international experience with liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy: results from the familial amyloidotic polyneuropathy world transplant registry. *Transplantation*; 77(1):64-71.
12. Stangou AJ, Hawkins PN (2004): Liver transplantation in transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy. *Current Opinion in Neurology*; 17(5):615-20.
13. Adams D, Cauquil C, Theaudin M, Rousseau A, Algalarrondo V, Slama MS (2014): Current and future treatment of amyloid neuropathies. *Expert Review of Neurotherapeutics*; 14(12):1437-51.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

14. Pfizer Limited (2011): Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln; Fachinformation. Stand: Oktober 2017 [Zugriff: 05.04.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Europäische Kommission (2018): DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 27.8.2018 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Onpattro - Patisiran" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. [Zugriff: 14.09.2018]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180827142201/dec_142201_de.pdf.
16. Alnylam Netherlands B.V. (2018): Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels - Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. [Zugriff: 14.09.2018]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180827142201/anx_142201_de.pdf.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2012): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tafamidis Meglumin. [Zugriff: 10.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_TrG.pdf.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2012): Tafamidis Meglumin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 10.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-73/2011-12-15-D-025_Tafamidis%20Meglumin_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. [Zugriff: 06.04.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-471/AM-RL-VI-Off-label-2017-12-07.pdf>.
20. European Commission (2018): COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 6.7.2018 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Tegsedi - inotersen", an orphan medicinal product for human use. [Zugriff: 12.07.2018]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180706141565/dec_141565_en.pdf.
21. European Commission (2018): COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 12.9.2018 on the transfer of the marketing authorisation granted by Decision C(2018)4458(final) for "Tegsedi - inotersen", an orphan medicinal product for human use. [Zugriff: 24.09.2018]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180912142402/dec_142402_en.pdf.