

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Patisiran (ONPATTRO®)

Alnylam Germany als örtlicher Vertreter des
Zulassungsinhabers Alnylam Netherlands B.V.

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.10.2018

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: Pharmazentralnummer und Zulassungsnummer für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet.....	10
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 3-1: Aufbau eines Patisiran-Lipid-Nanopartikels	7
Abbildung 3-2: Rezeptor-Ligand-vermittelte Aufnahme von Patisiran in die Hepatozyten	8
Abbildung 3-3: Gezielte Aufnahme und Wirksamkeit von Patisiran	9
Abbildung 3-4: Derzeit genutzte Ansatzpunkte zur medikamentösen Behandlung der hATTR-Amyloidose in Deutschland	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ApoE	Apolipoprotein E
hATTR-Amyloidose	Hereditäre Transthyretin-Amyloidose
i.v.	Intravenös
LNP	Lipid-Nanopartikel
mRNA	<i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RISC	<i>Ribonucleic Acid-Induced Silencing Complex</i>
RNAi	Ribonukleinsäuren-Interferenz (<i>Ribonucleic Acid Interference</i>)
siRNA	Kleine interferierende Ribonukleinsäure (<i>Small Interfering Ribonucleic Acid</i>)
TTR	Transthyretin
UTR	Nicht-translatierte Region (<i>Untranslated Region</i>)
V30M	Mutiertes Transthyretin-Protein, bei dem statt der Aminosäure Valin an Position 30 die Aminosäure Methionin eingebaut ist

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:	Patisiran
Handelsname:	ONPATTRO®
ATC-Code:	N07XX12^a
<p>a: Der ATC-Code von Patisiran wird voraussichtlich 2019 implementiert. ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code</p>	

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: Pharmazentralnummer und Zulassungsnummer für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
14362735	EU/1/18/1320/001	300 µg/kg Körpergewicht (max. 30 mg) durch intravenöse Verabreichung im 21-Tage-Zyklus	5 ml Durchstechflasche mit 10 mg Patisiran; 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Max: Maximal; µg: Mikrogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer			

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.

Pathophysiologischer Hintergrund

Patisiran (Handelsname: ONPATTRO®) wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet [1]. Bei der hATTR-Amyloidose liegt aufgrund verschiedener Punktmutationen im Transthyretin-Gen das gebildete Protein fehlerhaft gefaltet vor. In seiner nativen Form als Homo-Tetramer agiert Transthyretin, auch bekannt als Präalbumin, als Binde- und Transportprotein für Retinol und für das Schilddrüsenhormon Thyroxin [2, 3]. Unter pathologischen Bedingungen, wie z. B. bei Vorliegen von Punktmutationen im Transthyretin-Gen, kommt es zu einer Destabilisierung des Transthyretin-Tetramers, was zu einer Dissoziation in monomere Formen des Proteins führt. Die Transthyretin-Monomere besitzen amyloide Eigenschaften und neigen zur Bildung von Amyloidfibrillen, indem sich die Monomere zu Polymeren zusammenlagern [4, 5]. Bei der hATTR-Amyloidose reichern sich bei den betroffenen Patienten die Amyloidfibrillen in verschiedenen Organen wie dem Herzen und dem Gastrointestinaltrakt sowie in den peripheren Nervenbahnen an [6]. Diese Proteinablagerungen verursachen multisystemische Symptome, welche aufgrund des progressiven Charakters der Erkrankung zu massiven gesundheitlichen Problemen und schlussendlich innerhalb von 5 - 10 Jahren nach Erstmanifestation zum Tod der betroffenen Patienten führen [7-9]. Nahezu 95 % des zirkulierenden Transthyretins wird von Hepatozyten in der Leber produziert. Weitere Produktionsorte sind der *Plexus choroideus* im Gehirn sowie die Retina und das Pankreas [5, 10].

Wirkmechanismus von Patisiran

Der Wirkmechanismus von Patisiran basiert auf RNA-Interferenz (*Ribonucleic Acid Interference*, RNAi). Die RNA-Interferenz ist ein in eukaryotischen Zellen natürlich vorkommender Mechanismus zur Regulation der Genexpression sowie zur Virusabwehr [11, 12].

Durch den Mechanismus der RNA-Interferenz wird sequenzspezifisch die Expression von Genen posttranskriptional inhibiert, wodurch die Synthese der entsprechenden Proteine weitgehend supprimiert wird.

Dabei werden bei der Transkription der DNA in der Zelle lange RNA-Einzelstränge gebildet, die selbstkomplementäre Sequenzen aufweisen, welche sich zu doppelsträngigen RNA-Abschnitten zusammenlagern können. Diese doppelsträngigen Bereiche werden enzymatisch mithilfe einer Endoribonuklease in kürzere, circa 21 Basenpaare lange, doppelsträngige RNA-Fragmente zerschnitten, welche als siRNAs (*small interfering RNA*, siRNA) bezeichnet werden [13]. Diese werden, neben *messengerRNA* (mRNA)-Molekülen, die eine zur siRNA komplementäre Nukleotidsequenz aufweisen, in einen Proteinkomplex (*RNA-Induced Silencing Complex*, RISC) inkorporiert. Aufgrund der vollständigen Homologie der siRNA-Sequenz mit jener der Ziel-mRNA wird diese spezifisch innerhalb des RISC-Komplexes degradiert, wodurch so die Translation der mRNA in ein Protein weitgehend supprimiert wird [12]. Nach Abbau der mRNA kann die siRNA an weitere mRNA-Moleküle binden, sodass der Mechanismus erneut initiiert wird. Durch die mehrfache Wiederholung des Mechanismus potenziert sich die Wirkung, wodurch effektiv die Synthese des entsprechenden Zielproteins unterbunden wird.

Im Falle von Patisiran dient die RNA-Interferenz als innovativer therapeutischer Wirkansatz, um die mRNA des Transthyretin-Gens abzubauen und so die Bildung des Transthyretin-Proteins zu unterbinden. Patisiran enthält synthetische siRNA in Form von doppelsträngigen, 21 Basenpaar-langen Oligonukleotiden mit 2-Nukleotid-Überhängen am jeweiligen 3'Ende und 19 komplementären Basenpaaren. Die siRNA von Patisiran ist homolog zu einer nicht-translatierten, konservierten Region (*untranslated region*, UTR) am 3'Ende des Transthyretin-Gens, sodass gezielt die Proteinexpression von sowohl Wildtyp-Transkripten als auch von Transkripten der mutierten Formen des Transthyretin-Gens inhibiert wird.

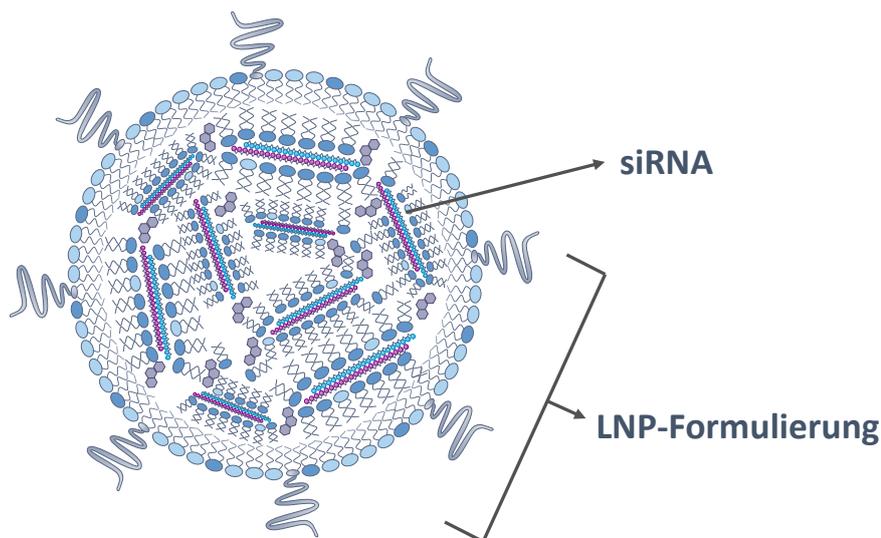


Abbildung 3-1: Aufbau eines Patisiran-Lipid-Nanopartikels

Quelle: Alnylam Pharmaceutical Inc.

LNP: Lipid-Nanopartikel; siRNA: kleine interferierende Ribonukleinsäure (*small interfering Ribonucleic Acid*)

Die siRNA von Patisiran ist in eine Lipid-Nanopartikel (LNP)-Formulierung eingebunden, welche speziell für die intravenöse (i.v.) Verabreichung des Wirkstoffes entwickelt wurde (siehe Abbildung 3-1).

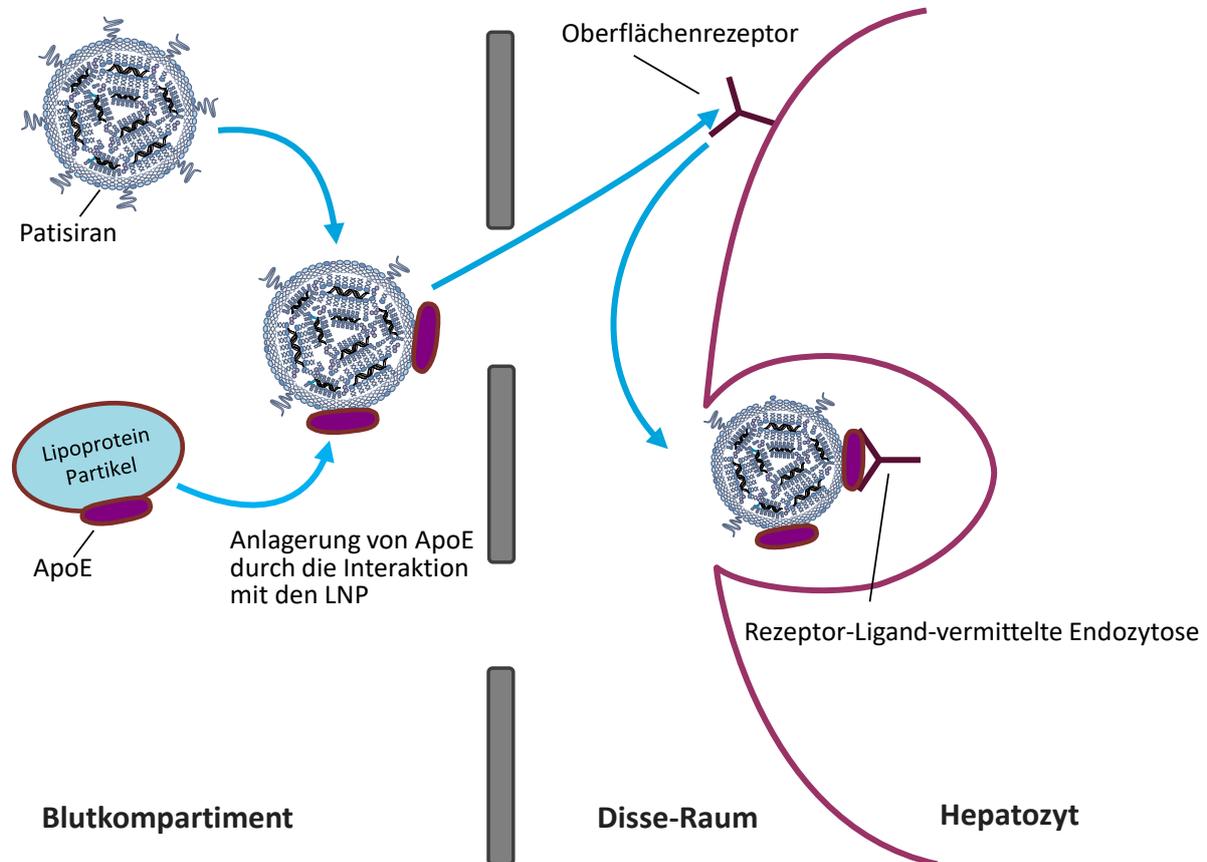


Abbildung 3-2: Rezeptor-Ligand-vermittelte Aufnahme von Patisiran in die Hepatozyten

Quelle: Alnylam Pharmaceutical Inc.

ApoE: Apolipoprotein E; LNP: Lipid-Nanopartikel

Die LNP erfüllen hierbei mehrere Funktionen, die für die Wirksamkeit von Patisiran entscheidend sind [14]. Zum einen schützt die LNP-Formulierung die siRNA vor dem Abbau durch Nukleasen während des Transports zu den Zielzellen [15]. Des Weiteren dienen die LNP dem gezielten Transport und der aktiven Aufnahme des Wirkstoffes in die Hepatozyten (siehe Abbildung 3-2). Die gezielte Aufnahme in die Leberzellen wird dabei durch eine Ligand-Rezeptor-vermittelte aktive Endozytose ermöglicht. Hierfür rekrutieren die LNP im Blutkompartiment das Apolipoprotein E (ApoE) und gelangen so über ApoE-bindende Oberflächenrezeptoren auf Hepatozyten in das Endosom der Zielzelle [16]. Dort bewirken die Lipidkomponenten der LNP-Formulierung den Austritt des Wirkstoffes aus dem Endosom, indem die LNP von Patisiran mit den Lipiden der endosomalen Membran fusionieren und dabei die siRNA in das Zytosol entlassen [17]. Im Zytosol interagiert die freigesetzte siRNA anschließend mit der zelleigenen Maschinerie der RNA-Interferenz, um gezielt die Expression der Transthyretin-Gene posttranskriptional zu unterbinden (Abbildung 3-3) [11, 12]. Dies führt schlussendlich zur Suppression der Synthese des Transthyretin-Proteins [11, 12].

Auf diese Weise vermindert Patisiran den Transthyretin-Serumspiegel von Patienten mit hATTR-Amyloidose. Dadurch wird die Neubildung der Amyloidfibrillen verringert, wodurch das Fortschreiten der Erkrankung aufgehalten und somit die Symptomatik und die Lebensqualität der betroffenen Patienten nachhaltig verbessert werden kann [11, 18].

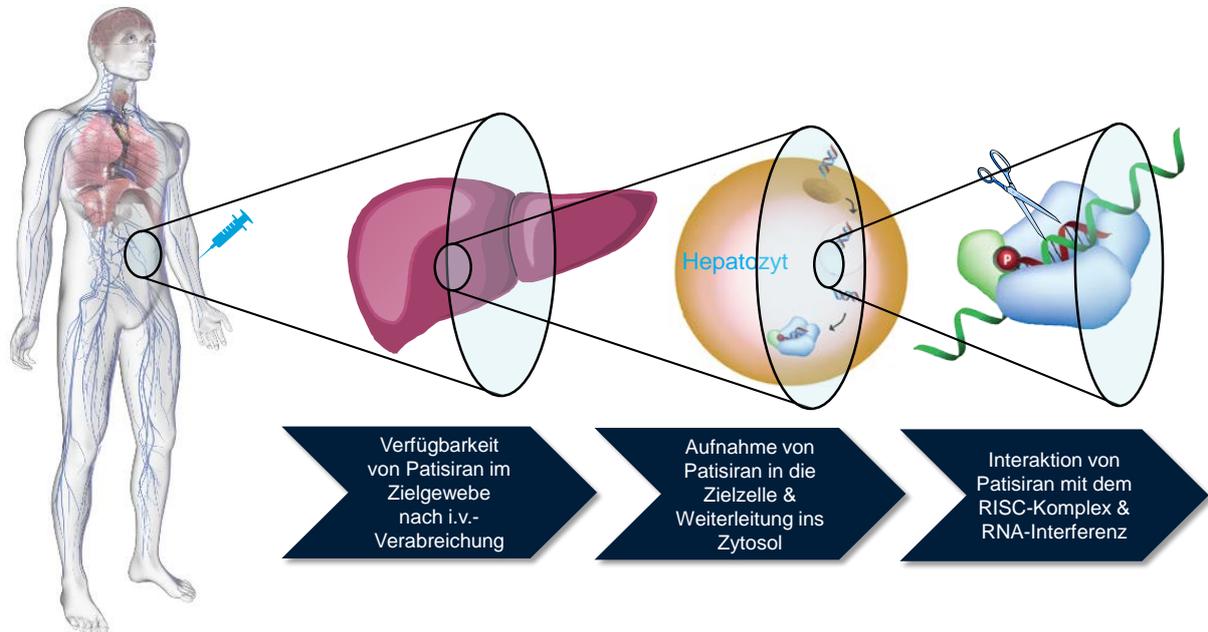


Abbildung 3-3: Gezielte Aufnahme und Wirksamkeit von Patisiran

Quelle: Alnylam Pharmaceutical Inc.

i.v.: intravenös; RISC: RNA-Induced Silencing Complex; RNA: Ribonukleinsäure (*Ribonucleic Acid*)

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.

Patisiran ist in Deutschland aktuell der einzig zugelassene Wirkstoff, dessen Wirkung auf dem Mechanismus der RNA-Interferenz basiert und siRNA-Moleküle beinhaltet. Im Anwendungsgebiet von Patisiran ist aktuell nur ein weiteres Arzneimittel zugelassen, das im Folgenden näher beschrieben wird (Tabelle 2-3).

Tafamidis Meglumine (Vyndaqel®)

Zur Behandlung der hATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 ist der Wirkstoff Tafamidis Meglumine (Vyndaqel®, im Weiteren als Tafamidis bezeichnet) in Deutschland zugelassen [19]. Der Wirkstoff Tafamidis wurde auf Grundlage der Phase-II/III-Studie Fx-005, welche ausschließlich Patienten mit der V30M-Mutation des Transthyretin-Proteins umfasste, zugelassen [20]. Im Jahr 2011 fand eine frühe Nutzenbewertung des Arzneimittels statt (Vorgangsnummer: 2011-12-15-D-025) [21].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tafamidis setzt, anders als Patisiran, nicht bei der Synthese des Transthyretin-Proteins an, sondern stabilisiert kinetisch die Tetramerstruktur des bereits gebildeten mutierten Proteins (siehe Abbildung 3-4) [19]. Wie zuvor beschrieben liegt das Transthyretin bei hATTR-Amyloidosepatienten primär in seiner monomeren Form vor, wodurch sich die der Erkrankung zugrunde liegenden amyloiden Fibrillen bilden, welche sich systemisch ablagern [4, 22]. Indem Tafamidis selektiv und nicht-kooperativ an spezifische sogenannte T4-Bindungsstellen im Transthyretin-Molekül bindet, stabilisiert das Arzneimittel die Tetramerstruktur und vermindert die Konzentration von sich ablagernden amyloiden Fibrillen [23].

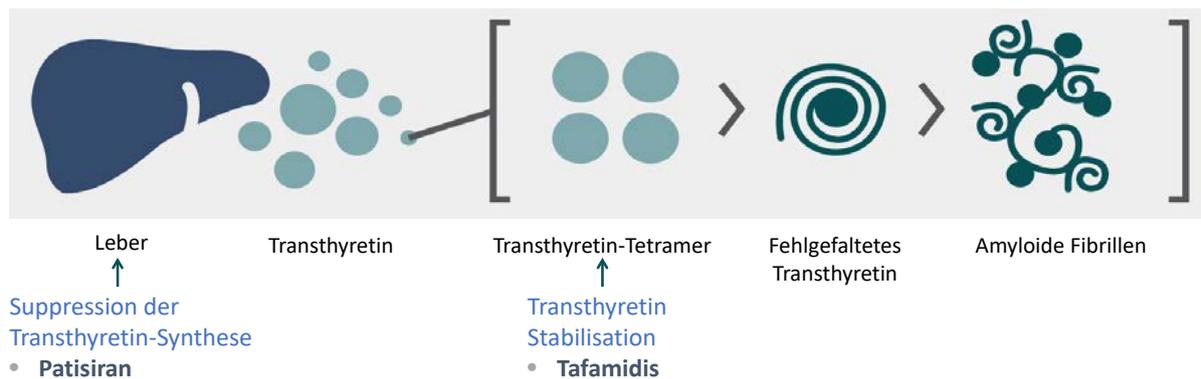


Abbildung 3-4: Derzeit genutzte Ansatzpunkte zur medikamentösen Behandlung der hATTR-Amyloidose in Deutschland

Quelle: Adaptiert von [24]

hATTR-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose

Tabelle 2-3: In Deutschland zugelassene Wirkstoffe im Anwendungsgebiet

Substanz	ATC-Code	Wirkstoffgruppe	Wirkmechanismus
Hereditäre Transthyretin-Amyloidose			
Patisiran	N07XX12 ^a	siRNA	Inhibition der Bildung des Transthyretins durch RNAi
Tafamidis Meglumin	N07XX08	Benzoxazol	Nicht-kooperative Stabilisation des Transthyretin-Tetramers
<p>a: Der ATC-Code von Patisiran wird voraussichtlich 2019 implementiert. ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; RNAi: <i>ribonucleic acid interference</i>; siRNA: <i>small interfering ribonucleic acid</i></p>			

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
ONPATTRO [®] wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.	ja	27.08.2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. hATTR-Amyloidose: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose; PZN: Pharmazentralnummer			

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

Die in Tabelle 2-4 genannten Informationen wurden der Fachinformation von ONPATTRO[®] entnommen [1]. Angaben zur Zulassungserteilung und zum Orphan Drug-Status wurden dem *European Public Assessment Report* sowie der *Public summary of opinion on orphan designation* entnommen [25-27].

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 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 2-5: 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 2-5 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.

Für Abschnitt 2.1:

Zur Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt wurde sowohl eine unsystematische Literaturrecherche als auch eine Freihandsuche durchgeführt. Zudem wurden die der europäischen Zulassung vom 27.08.2018 zugrunde liegenden Dokumente hinzugezogen.

Der Wirkmechanismus von Patisiran wurde sowohl mittels öffentlich verfügbarer Publikationen (Primär- und Sekundärliteratur) als auch anhand der vorliegenden deutschen Fachinformation dargestellt.

Für Abschnitt 2.2:

Die Anwendungsgebiete von Patisiran, Tafamidis und Inotersen in Deutschland wurden jeweils der deutschen Fachinformation für Patisiran (ONPATTRO®) und Tafamidis Meglumin (Vyndaqel®) entnommen [1, 19].

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. Alnylam Netherland B.V. Fachinformation ONPATPRO® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Oktober 2018.
2. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2015;86(9):1036-43.
3. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 2015;22(2):123-31.
4. Longo Alves I, Hays MT, Saraiva MJ. Comparative stability and clearance of [Met30]transthyretin and [Met119]transthyretin. *Eur J Biochem*. 1997;249(3):662-8.
5. Refai E, Dekki N, Yang SN, Imreh G, Cabrera O, Yu L, et al. Transthyretin constitutes a functional component in pancreatic beta-cell stimulus-secretion coupling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(47):17020-5.
6. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet journal of rare diseases*. 2013;8:31.
7. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: a multinational natural history study. *Neurology*. 2015;85(8):675-82.
8. Benson MD, Teague SD, Kovacs R, Feigenbaum H, Jung J, Kincaid JC. Rate of progression of transthyretin amyloidosis. *The American journal of cardiology*. 2011;108(2):285-9.
9. Sattianayagam PT, Hahn AF, Whelan CJ, Gibbs SD, Pinney JH, Stangou AJ, et al. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. *European heart journal*. 2012;33(9):1120-7.
10. Jacobsson B, Carlstrom A, Platz A, Collins VP. Transthyretin messenger ribonucleic acid expression in the pancreas and in endocrine tumors of the pancreas and gut. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(4):875-80.
11. Coelho T, Adams D, Silva A, Lozeron P, Hawkins PN, Mant T, et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *The New England journal of medicine*. 2013;369(9):819-29.

12. Martinez T, Jimenez AI, Paneda C. Short-interference RNAs: becoming medicines. *EXCLI journal*. 2015;14:714-46.
13. Sharp PA. RNA interference--2001. *Genes Dev*. 2001;15(5):485-90.
14. Cullis PR, Hope MJ. Lipid Nanoparticle Systems for Enabling Gene Therapies. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2017;25(7):1467-75.
15. Zhao Y, Huang L. Lipid nanoparticles for gene delivery. *Adv Genet*. 2014;88:13-36.
16. Akinc A, Querbes W, De S, Qin J, Frank-Kamenetsky M, Jayaprakash KN, et al. Targeted delivery of RNAi therapeutics with endogenous and exogenous ligand-based mechanisms. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2010;18(7):1357-64.
17. Maurer N, Mori A, Palmer L, Monck MA, Mok KW, Mui B, et al. Lipid-based systems for the intracellular delivery of genetic drugs. *Mol Membr Biol*. 1999;16(1):129-40.
18. Suhr OB, Coelho T, Buades J, Pouget J, Conceicao I, Berk J, et al. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. *Orphanet journal of rare diseases*. 2015;10:109.
19. Pfizer Ltd. Fachinformation Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln. Oktober 2017.
20. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Plante-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79(8):785-92.
21. Gemeinsamer Bundesausschluss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tafamidis Meglumine 2012. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1946/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_ZD.pdf.
22. Saelices L, Johnson LM, Liang WY, Sawaya MR, Cascio D, Ruchala P, et al. Uncovering the Mechanism of Aggregation of Human Transthyretin. *The Journal of biological chemistry*. 2015;290(48):28932-43.
23. Johnson SM, Connelly S, Fearn C, Powers ET, Kelly JW. The transthyretin amyloidoses: from delineating the molecular mechanism of aggregation linked to pathology to a regulatory-agency-approved drug. *J Mol Biol*. 2012;421(2-3):185-203.
24. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Hereditary ATTR amyloidosis: a progressive and life-threatening familial disease 2017. Available from: <https://hattramylodosis.com/disease-background>
25. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (Summary for the public): Onpattro (Patisiran). 2018.

26. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: Synthetic double-stranded siRNA oligonucleotide directed against transthyretin mRNA for the treatment of transthyretin-mediated amyloidosis (EU/3/11/857). 3. Mai 2017.
27. European Medicines Agency (EMA). EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation - ONPATTRO (Synthetic double-stranded siRNA oligonucleotide directed against transthyretin mRNA); Treatment of transthyretin-mediated amyloidosis EU/3/11/857 (EMA/OD/142/10). 30. Juli 2018.