

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Tafamidis (Vyndaqel®)*

PFIZER PHARMA GmbH  
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers  
Pfizer Europe MA EEIG

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 21.02.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	11
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	11

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaskade der Bildung von TTR-Amyloid und Stabilisierung des TTR-Tetramers durch Tafamidis. ....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Al	Aluminium
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATTR-CM	Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy)
ATTR-PN	Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie
EU	Europäische Union
PA	Polyamid
PET	Polyethylenterephthalat
PVC	Polyvinylchlorid
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
TTR	Transthyretin

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Tafamidis</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Vyndaqel®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>N07XX08</b>
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

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
9275388 <sup>a</sup>	EU/1/11/717/001	20 mg	30 Weichkapseln pro Packung, verpackt in perforierten Blisterpackungen (PVC/ PA/ Al/ PVC//Al/ PET/ Papier) à 30 x 1 Weichkapsel
<sub>a,b</sub>	EU/1/11/717/002	20 mg	90 Weichkapseln pro Packung, verpackt in 3 perforierten Blisterpackungen (PVC/ PA/ Al/ PVC//Al/ PET/ Papier) à 30 x 1 Weichkapsel
15505183 <sup>c</sup>	EU/1/11/717/003	61 mg	30 Weichkapseln pro Packung, verpackt in perforierten Blisterpackungen (PVC/ PA/ Al/ PVC//Al/ PET/ Papier) à 30 x 1 Weichkapsel
<sub>c,b</sub>	EU/1/11/717/004	61 mg	90 Weichkapseln pro Packung, verpackt in 3 perforierten Blisterpackungen (PVC/ PA/ Al/ PVC//Al/ PET/ Papier) à 30 x 1 Weichkapsel
<p>a: Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln (20 mg Tafamidis-Meglumin) ist zugelassen 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>b: In Deutschland nicht vermarktet.</p> <p>c: Vyndaqel® 61 mg Weichkapseln (61 mg Tafamidis als freie Säure) ist zugelassen zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie.</p> <p>Al: Aluminium; EU: Europäische Union; PA: Polyamid; PET: Polyethylenterephthalat; PVC: Polyvinylchlorid; PZN: Pharmazentralnummer</p>			

**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.*

Tafamidis wurde als pharmakologisches Chaperon explizit zur Stabilisierung von Transthyretin (TTR)-Tetrameren entwickelt und ist der erste Vertreter seiner Wirkstoffklasse. Aufgrund dieser stabilisierenden Wirkung auf das TTR-Protein dient Tafamidis der gezielten Behandlung von Erkrankungen, die auf eine TTR-Amyloidose zurückzuführen sind. Seit 2011 ist Tafamidis in der Europäischen Union (EU) für die Behandlung der TTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 (Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie, ATTR-PN) zugelassen, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern (1). Im Rahmen dieser Indikation stellte Tafamidis die erste direkt gegen die Krankheitsursache wirkende Medikation dar.

Im weiteren Verlauf wurde Tafamidis auch hinsichtlich seiner Wirksamkeit gegen das Fortschreiten einer TTR-Amyloidose mit Kardiomyopathie (TTR Amyloidosis with Cardiomyopathy, ATTR-CM) untersucht. Die entsprechende Studie umfasste dabei sowohl Patienten mit hereditärer als auch mit Wildtyp-TTR-Amyloidose. Für beide Patientengruppen konnten positive Effekte von Tafamidis gezeigt werden (2). Tafamidis ist das erste spezifisch krankheitsmodifizierend wirkende Arzneimittel, das für die Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie zugelassen ist (3).

### **Pathogenese der TTR-Amyloidose**

Der Begriff der Amyloidose vereint Erkrankungen, die durch extrazelluläre Ablagerungen von unlöslichen Fibrillen in Gewebe und Organen bedingt sind. Diese fibrillären Ablagerungen, sogenanntes Amyloid, entstehen durch Anreicherung und schließlich Aggregation fehlgefalteter Proteine (4). Die Ausprägung der Erkrankungen variiert je nachdem, welche Organe in welchem Ausmaß betroffen sind, was wiederum abhängig ist von der Art des pathogenen Proteins; derzeit sind etwa 30 solcher amyloidogener Proteine bekannt (5). Eines davon ist TTR, ein Transport- und Bindeprotein für Thyroxin und Retinol (im Komplex mit Retinol-bindenden Proteinen), das primär in der Leber synthetisiert wird. In der physiologisch aktiven Form liegt TTR im Plasma als löslicher, nichtkovalent assoziierter Homotetramer vor, der jedoch in Monomere dissoziieren kann. Bei den Monomeren kann es potenziell zu einer fehlerhaften Faltung des Proteins und damit zur Ausbildung der Amyloidfibrillen kommen (6). Die Verringerung der Stabilität der TTR-Tetramere, die der Entwicklung einer TTR-Amyloidose letztendlich zugrunde liegt, wird durch die verschiedenen Mutationen des TTR-Gens begünstigt. Die meisten dieser Punktmutationen, von denen bislang über 120 verschiedene identifiziert wurden, erhöhen durch Veränderungen in der Aminosäuresequenz die Amyloidogenität des TTR, indem sie das Gleichgewicht zwischen dem löslichen Tetramer und dem amyloidogenen Monomer zu letzterem verschieben. Dadurch wird die Aggregation der TTR-Monomere zu TTR-Amyloid begünstigt und es kommt zur Ausbildung einer hereditären TTR-Amyloidose (5, 6). Neben genetischen Faktoren können auch weitere Faktoren, wie z. B. das lokale physikochemische Milieu die Amyloidgenese beeinflussen (7, 8). So kann es bei Vorliegen des TTR als Wildtyp ebenfalls, in der Regel altersbedingt, zu einer Reduktion der Tetramer-Stabilität und der Entwicklung einer Amyloidose kommen (5, 6).

Die hereditäre TTR-Amyloidose kann sich als autonome, sensorische und/ oder motorische Polyneuropathie sowie als Kardiomyopathie manifestieren. In ca. 80 % der Fälle treten die Organmanifestationen gemeinsam auf („mixed phenotype“). Aber auch andere Organe, wie z. B. das Auge, die Nieren, der Magen-Darm-Trakt und das zentrale Nervensystem können betroffen sein (9). Die konkrete Mutation im TTR-Gen hat einen wesentlichen Einfluss auf den Phänotyp der Erkrankung. Bei der Wildtyp-TTR-Amyloidose steht bei fast allen Patienten die Kardiomyopathie im Vordergrund (5, 6).

### Wirkmechanismus von Tafamidis

Die Wirkung von Tafamidis, einer niedermolekularen Benzoxazol-Verbindung, bei der Behandlung von ATTR-CM beruht im Sinne eines pharmakologischen Chaperons auf der Stabilisierung der Tetramerform von TTR im Blutplasma, wodurch es zu einer Verminderung der Dissoziation des Tetramers in potenziell amyloidogene Monomer-Einheiten kommt (Abbildung 1). Dieses Konzept der TTR-Tetramer-Stabilisierung als therapeutische Strategie zur Behandlung von TTR-Amyloid-assoziierten Erkrankungen geht auf zwei grundlegende Beobachtungen zurück: Zum einen konnte gezeigt werden, dass Individuen mit bestimmten heterozygoten TTR-Varianten eine erhöhte Stabilität des mutationsbedingt heterogenen TTR-Tetramers aufweisen und diese erhöhte Stabilität nur in seltenen Fällen zu einer TTR-Amyloidose führt (10, 11). Hierbei sorgt in Gegenwart einer pathogenen TTR-Mutation eine Tetramer-stabilisierende TTR-Variante für eine Erhöhung der kinetischen Barriere der Tetramer-Dissoziation und damit für den protektiven klinischen Effekt im Patienten (10, 12). Zum anderen wurde eine erhöhte physiologische Stabilität des Tetramers auch nach Bindung von Thyroxin an TTR festgestellt, was ebenfalls mit verringerter Ausbildung von Amyloidfibrillen einhergeht (7). Auf Basis dieser Erkenntnis wurde nachgewiesen, dass auch verschiedene kleine Moleküle, die mit hoher Affinität an die entsprechenden Bindungsstellen binden, die Dissoziationsschwelle erhöhen. Auf diese Weise wird der Zerfall in Monomere und dadurch die Bildung von Amyloidfibrillen erschwert (12).

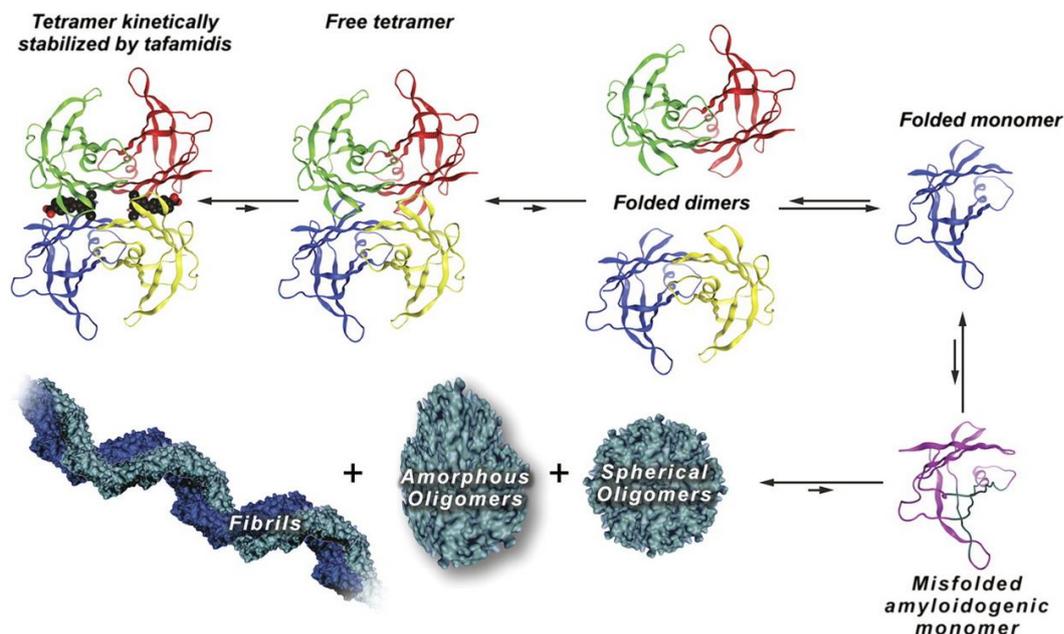


Abbildung 1: Kaskade der Bildung von TTR-Amyloid und Stabilisierung des TTR-Tetramers durch Tafamidis.

Quelle: (13)

In Untersuchungen zur Komplexbildung und Stabilisierung von TTR durch kleine Moleküle zeigte sich, dass Tafamidis sowohl mit hoher Affinität (mit Dissoziationskonstanten von 2 nM

und 154 nM) als auch mit hoher Selektivität nichtkooperativ an die beiden Thyroxin-Bindungsstellen des TTR-Tetramers bindet. Durch diese Bindung wird die lösliche und funktionale Tetramerform des Proteins kinetisch stabilisiert und eine Verschiebung des Gleichgewichtes auf die Seite der dissoziierten Form ist nicht länger möglich (13). Diese Aufspaltung des TTR-Proteinkomplexes stellt den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt bei der Ausbildung von Amyloid-Fibrillen aus TTR-Monomeren dar. Durch eine Hemmung dieser Aufspaltung kann die Bildung weiterer Amyloidfibrillen durch eine Behandlung mit Tafamidis ursächlich eingeschränkt werden (13, 14). Auf diese Weise kann die Krankheit in ihrer Progression verzögert werden. Jedoch bleiben bereits bestehende Amyloidablagerungen von einer Behandlung mit Tafamidis unberührt und durch Amyloid verursachte Organschäden sind nicht reversibel (15). Somit ist eine frühzeitige Diagnose der Erkrankung für eine möglichst erfolgreiche Therapie weiterhin von sehr großer Bedeutung.

In vitro und in vivo Untersuchungen demonstrierten die TTR-stabilisierende Wirkung von Tafamidis sowohl für Wildtyp-TTR als auch für eine Vielzahl von TTR-Mutationen. Eine direkte Korrelation zwischen der Behandlung mit Tafamidis und einer Stabilisierung von TTR konnte ex vivo sowohl im Plasma gesunder Individuen als auch im Plasma von Patienten mit ATTR-PN gezeigt werden (14). Auch bei bis zu 97 % der Patienten mit ATTR-CM wurde eine TTR-Stabilisierung durch Tafamidis nach den ersten 6 Wochen der Behandlung nachgewiesen (16). Der spezifische Wirkmechanismus und die Tatsache, dass die physiologische Bedeutung des TTR als Transport- und Bindeprotein für Thyroxin und Retinol aufgrund redundanter Mechanismen zu vernachlässigen ist (17), lässt vermuten, dass Tafamidis nur wenige Nebenwirkungen hervorruft. Dies bestätigt sich bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse in der Studie ATTR-ACT. Somit steht für Patienten, die an ATTR-CM erkrankt sind, mit Tafamidis das erste kausal wirksame und spezifisch krankheitsmodifizierende Arzneimittel mit einem sehr guten Sicherheitsprofil zur Verfügung.

*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.*

Es gibt keine anderen für den Verkehr in Deutschland zugelassenen Arzneimittel zur Therapie der ATTR-CM. Aktuell können Patienten mit einer ATTR-CM nur symptomatisch behandelt werden, ohne dass die Ursache der Erkrankung beeinflusst wird.

### **Optimierte Darreichungsform**

Tafamidis ist seit 2011 in der EU für die Behandlung der TTR-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie zugelassen (1). Die zugelassene Darreichungsform ist eine Weichgelatine kapsel mit 20 mg mikronisiertem Tafamidis-Meglumin. Tafamidis-Meglumin ist das Meglumin-Salz von Tafamidis.

In der pivotalen Studie für die Indikation ATTR-CM (Wildtyp und hereditäre Form) wurden 20 mg bzw. 80 mg (4-mal 20 mg) Tafamidis-Meglumin verabreicht (18). Zur Vereinfachung

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

der Medikation hat Pfizer eine neue Darreichungsform mit 61 mg Tafamidis als freie Säure entwickelt, die bioäquivalent zu 80 mg Tafamidis-Meglumin ist: Statt einer täglichen Einnahme von je 4 Kapseln à 20 mg ermöglicht die neue Darreichungsform eine wesentlich patientenfreundlichere Einnahme von nur 1 Kapsel täglich. Die neue Darreichungsform von 61 mg Tafamidis als freie Säure ist als einzige zur Behandlung der ATTR-CM (Wildtyp und hereditäre Form) 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 Dossiers entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Vyndaqel <sup>®</sup> ist indiziert zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM).	ja	17. Februar 2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. ATTR-CM: Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie			

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

Die Angaben zum Anwendungsgebiet und zum Datum der Zulassungserteilung in Tabelle 2-3 beruhen auf dem Wortlaut der Fachinformation von Vyndaqel<sup>®</sup> 61 mg und dem Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission (3, 19).

### 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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
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.	16. November 2011

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.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet zum Datum der Zulassungserteilung in Tabelle 2-4 beruhen auf dem Wortlaut der Fachinformation von Vyndaqel® 20 mg (1).

### 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 die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zum Wirkmechanismus von Tafamidis und zu den administrativen Informationen wurde auf die Fachinformationen sowie ausgewählte Primär- und Sekundärliteratur zurückgegriffen (siehe Referenzliste in Abschnitt 2.4).

### 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. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln (Tafamidis). Stand: Juli 2019.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007-16.
3. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Vyndaqel® 61 mg Weichkapseln (Tafamidis). Stand: Februar 2020.
4. Röcken C, Eriksson M. [Amyloid and amyloidoses]. *Pathologe*. 2009;30(3):182-92. Amyloid und Amyloidosen.
5. Gonzalez-Lopez E, Lopez-Sainz A, Garcia-Pavia P. Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Progress and Hope*. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(11):991-1004.
6. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(1):10-21.
7. Miroy GJ, Lai Z, Lashuel HA, Peterson SA, Strang C, Kelly JW. Inhibiting transthyretin amyloid fibril formation via protein stabilization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(26):15051-6.
8. Chakrabarty A. Progress in transthyretin fibrillogenesis research strengthens the amyloid hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(26):14757-9.
9. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31.
10. Hammarstrom P, Wiseman RL, Powers ET, Kelly JW. Prevention of transthyretin amyloid disease by changing protein misfolding energetics. *Science*. 2003;299(5607):713-6.
11. Longo Alves I, Hays MT, Saraiva MJM. Comparative Stability and Clearance of [Met30]Transthyretin and [Met119]Transthyretin. *European Journal of Biochemistry*. 1997;249(3):662-8.
12. Hammarstrom P, Schneider F, Kelly JW. Trans-suppression of misfolding in an amyloid disease. *Science*. 2001;293(5539):2459-62.
13. Bulawa CE, Connelly S, Devit M, Wang L, Weigel C, Fleming JA, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(24):9629-34.
14. Coelho T, Merlini G, Bulawa CE, Fleming JA, Judge DP, Kelly JW, et al. Mechanism of Action and Clinical Application of Tafamidis in Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Neurol Ther*. 2016;5(1):1-25.
15. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(12 Suppl 3):12-26.
16. Maurer MS, Grogan DR, Judge DP, Mundayat R, Packman J, Lombardo I, et al. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: effects on transthyretin stabilization and clinical outcomes. *Circ Heart Fail*. 2015;8(3):519-26.
17. Hou X, Aguilar MI, Small DH. Transthyretin and familial amyloidotic polyneuropathy. Recent progress in understanding the molecular mechanism of neurodegeneration. *Febs j*. 2007;274(7):1637-50.
18. Pfizer Inc. Full Clinical Study Report B3461028 (ATTR-ACT): A Multicenter, International, Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Daily Oral Dosing of Tafamidis Meglumine (PF-06291826) 20 mg or 80 mg in Comparison to Placebo in Subjects Diagnosed With Transthyretin Cardiomyopathy (TTR-CM). 2018.

19. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 17.2.2020 zur Änderung der mit dem Beschluss C(2011)8519(final) unter besonderen Bedingungen erteilten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden „Vyndaqel - Tafamidis“. 2020.