

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Givosiran (Givlaari®)

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

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.04.2020

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.....	5
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 2-1: Überblick über die enzymatische Häm-Biosynthese.....	7
Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der RNA-Interferenz.	8
Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Givosiran.....	9
Abbildung 2-4: Rezeptorvermittelte Endozytose von GalNAc-siRNA Konjugaten in Hepatozyten.....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADP	Delta-Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defizienz-Porphyrie
AHP	Akute hepatische Porphyrie
AIP	Akute intermittierende Porphyrie
ALA	Delta-Aminolävulinsäure
ALAS	Delta-Aminolävulinsäure Synthase
ASGPR	Asialoglykoprotein Rezeptor
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
ESC	<i>Enhanced Stabilization Chemistry</i>
EU	<i>Europäische Union</i>
GalNAc	N-Acetylgalactosamin
HC	Hereditäre Koproporphyrie
inkl.	Inklusive
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mRNA	Boten-RNA (<i>Messenger Ribonucleic Acid</i>)
PBG	Porphobilinogen
PCT	<i>Porphyria cutanea tarda</i>
PV	<i>Porphyria variegata</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>)
z. B.	Zum Beispiel

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:	Givosiran
Handelsname:	Givlaari®
ATC-Code:	A16AX16
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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
16240373	EU/1/20/1428	Givlaari® 189 mg/ml Injektionslösung	1 ml Injektionslösung
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Givosiran (Handelsname: Givlaari[®]) ist indiziert für die Behandlung einer akuten hepatischen Porphyrie (AHP) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren [1].

Der Begriff Porphyrie beschreibt eine Gruppe von seltenen Stoffwechselerkrankungen, die durch die Störung der Häm-Synthese charakterisiert ist [2-4]. Häm besteht aus einem Eisen-Ion sowie einem aromatischen Porphyrin-Molekül und ist als funktionelle Gruppe, beispielsweise zur Sauerstoffbindung im Blut oder zur Redoxvermittlung bei Zytochromen in der Leber, festgebundener Bestandteil von Häm-Proteinen [3]. Die Synthese des Häms erfolgt über acht enzymatische Schritte aus Succinyl-CoA und Glyzin (Abbildung 2-1) [2, 5]. Bei Porphyrie-Patienten kann jedes der beteiligten Enzyme der Häm-Synthese einen Defekt aufweisen, wodurch es zur toxischen Akkumulation von Häm-Intermediaten und zur Ausbildung von verschiedenen Porphyrieformen kommt [2, 5].

Porphyrien können genetisch bedingt sein (primäre Porphyrien) und/oder im Laufe des Lebens erworben werden (sekundäre Porphyrien) [6]. Hepatische Porphyrien sind genetisch bedingt und äußern sich klinisch primär als akute neuroviszerale Störung, aber auch als chronisch kutane Erkrankung [3]. Die häufigste Form der AHP stellt die akute intermittierende Porphyrie (AIP) dar, bei der die Porphobilinogen (PBG)-Desaminase, das dritte Enzym der Häm-Synthese, betroffen ist. Zudem werden auch die Delta-Aminolävulinsäure (ALA)-Dehydratase-Defizienz-Porphyrie (ADP), die hereditäre Koporphyrie (HC) sowie die *Porphyria variegata* (PV) der AHP zugeordnet (Abbildung 2-1) [2, 7].

Das initiale Enzym der achtstufigen Häm-Synthese ist die Delta-Aminolävulinsäure Synthase (ALAS). Diese existiert in den Unterformen ALAS1 und ALAS2 [8]. In Anwesenheit hoher Häm-Konzentration kommt es zur Hemmung der ALAS1 in der Leber, wodurch die Neusynthese des Häms unterbrochen wird. Diese enzymatische Hemmung durch das Produkt wird als „*Feedback-Inhibition*“ bezeichnet und trägt essentiell zur Regulation der intrazellulären Häm-Konzentration sowie der Konzentrationen der Häm-Intermediate bei [5, 7].

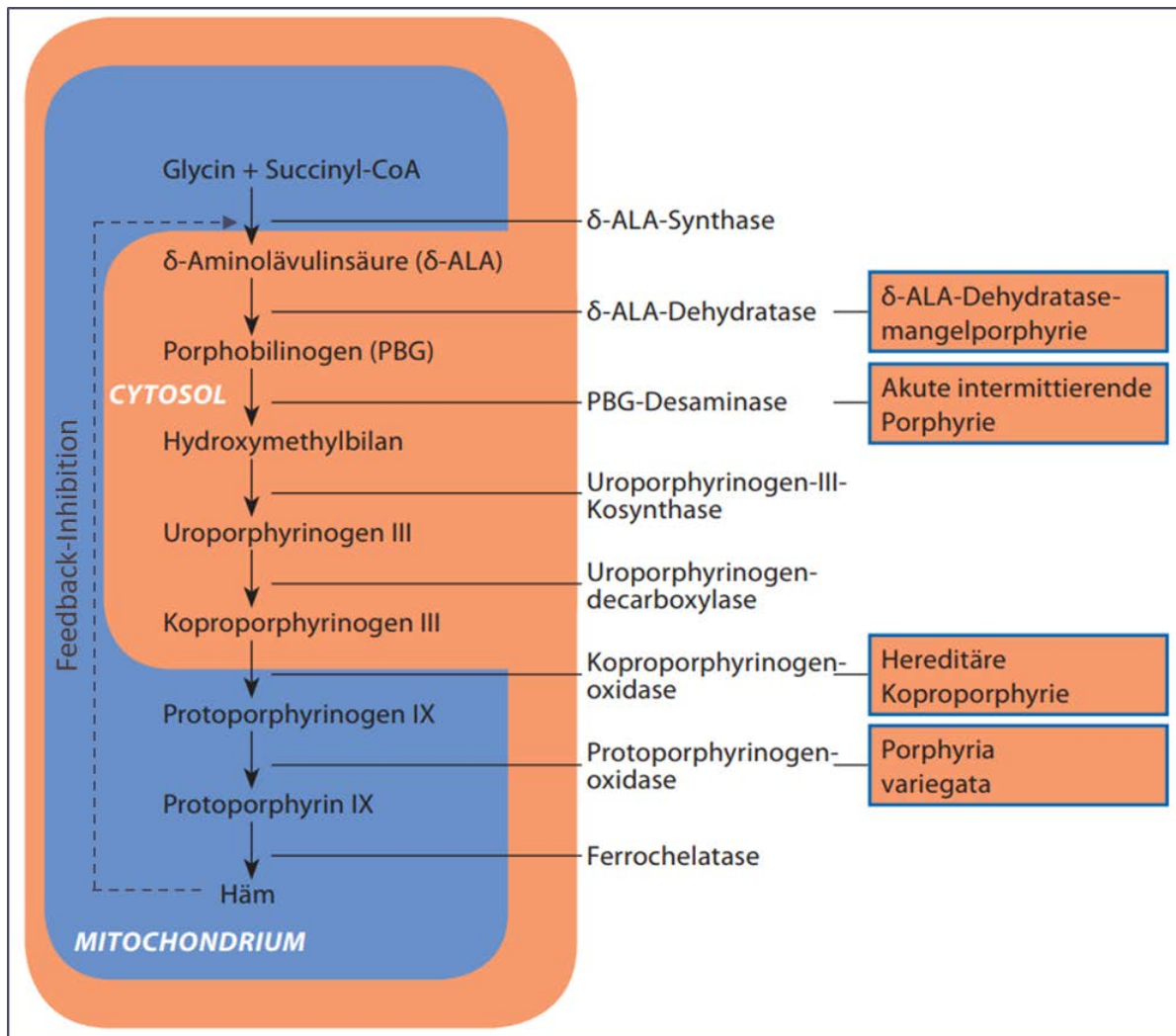


Abbildung 2-1: Überblick über die enzymatische Häm-Biosynthese.

Jedes der in der Häm-Biosynthese involvierten Enzyme kann einen Defekt aufweisen und so zur Manifestation unterschiedlicher Porphyrieformen führen. Die orange unterlegten Porphyrieformen werden der AHP zugeordnet.

Quelle: modifiziert nach [9]

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Liegt ein Defekt der in der Häm-Biosynthese involvierten Enzyme vor, kommt es zu einer Akkumulation von toxischen Häm-Intermediaten. Klinisch manifestiert sich diese Akkumulation in wiederkehrenden akuten Krankheitsattacken, die mitunter letal verlaufen [2, 10]. In Deutschland steht derzeit als einzige medikamentöse Behandlung akuter AHP-bedingter Attacken die Gabe von Hämin zur Verfügung. Hämin erhöht kurzzeitig die intrazelluläre Häm-Konzentration und initiiert damit die *Feedback*-Inhibition der ALAS1-Aktivität. Dadurch wird die Bildung von Häm-Intermediaten vermindert, wodurch die Symptome der akuten Attacken gelindert werden [2, 7, 10]. Eine prophylaktische Behandlung mit Hämin ist in Deutschland aufgrund von möglichen Nebenwirkungen jedoch nicht zulässig [10].

Wirkmechanismus von Givosiran

Das Arzneimittel Givosiran (Givlaari®) ist zur Behandlung von jugendlichen (≥ 12 Jahren) und erwachsenen AHP-Patienten angezeigt [1]. Der Wirkmechanismus dieses innovativen therapeutischen Arzneimittels beruht auf der RNA-Interferenz (*Ribonucleic Acid Interference*, RNAi), welche in eukaryotischen Zellen ein natürlicher Prozess zur Abwehr von Viren sowie zur Genregulation darstellt [11]. Bei der RNAi wird die Expression eines Gens posttranskriptionell unterbunden, sodass die Übersetzung in das entsprechende Protein herunterreguliert wird [11, 12]. Dabei bleibt das Erbgut des Patienten jedoch unverändert, sodass die die RNAi-basierte Regulierung der Genaktivität reversibel ist.

Im Rahmen der Proteinbiosynthese werden die in der DNA (*Deoxyribonucleic Acid*) enthaltenen Informationen im Nukleus abgelesen und umgeschrieben (Transkription). Hierbei entsteht einzelsträngige Boten-RNA, die in Aminosäuresequenzen von Proteinen übersetzt wird (Translation) [13]. Die Inhibierung der Translation eines Gens kann über den spezifischen Abbau der Boten-RNA mit Hilfe von kurzen doppelsträngigen RNA-Fragmenten erfolgen. Diese Fragmente werden als siRNAs (*Small Interfering Ribonucleic Acids*) bezeichnet und fungieren als Mediatoren der RNAi [11]. Im Zytosol wird die doppelsträngige siRNA innerhalb eines Multiproteinkomplexes, dem *RNA-Induced Silencing Complex* (RISC), inkorporiert und entwunden, sodass zwei Stränge entstehen. Während der eine Strang abgebaut wird, bindet der verbleibende siRNA-Strang komplementär an die sequenzhomologe Boten-RNA des Zielgens [14]. Dadurch wird der Abbau der Boten-RNA innerhalb des RISC eingeleitet und so die Übersetzung in ein funktionelles Protein unterbrochen (Abbildung 2-2) [11, 12].

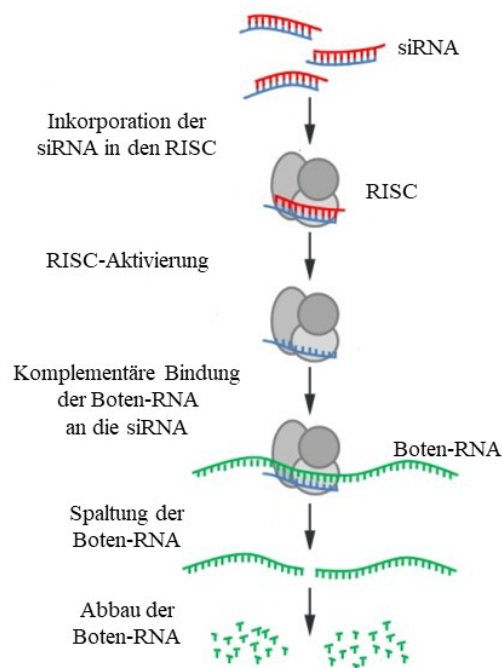


Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der RNA-Interferenz.

Quelle: modifiziert nach [15]

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Givosiran setzt sich aus synthetischen siRNAs zusammen. Diese binden selektiv die komplementäre Boten-RNA der ALAS1, dem initialen Enzym der Häm-Synthese in der Leber, und leiten so ihren Abbau ein. Dadurch wird spezifisch die Bildung des ALAS1 Proteins supprimiert, ohne dass die Gene der Enzyme für die Häm-Synthese verändert werden. Eine monatliche Verabreichung von Givosiran inhibiert auf diese Weise die enzymatische Synthese des Häm-Intermediats ALA aus Succinyl-CoA und Glyzin, wodurch die enzymatische Häm-Synthese in der Leber effektiv vermindert wird (Abbildung 2-3) [16]. In diesem Zusammenhang wurde die Wirksamkeit von Givosiran in einer Phase 1 Studie zur Untersuchung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik des Wirkstoffes bereits bestätigt. Hierbei resultierte die Behandlung mit Givosiran nicht nur in einer signifikanten Verringerung der ALAS1 Boten-RNA, sondern führte überdies hinaus zu einer deutlichen Herabsetzung der intrazellulären ALA- und PBG-Konzentrationen [16]. Zudem konnte eine im Vergleich zum Kontrollarm verminderte jährliche, durch AHP ausgelöste Attackenrate verzeichnet werden [16].

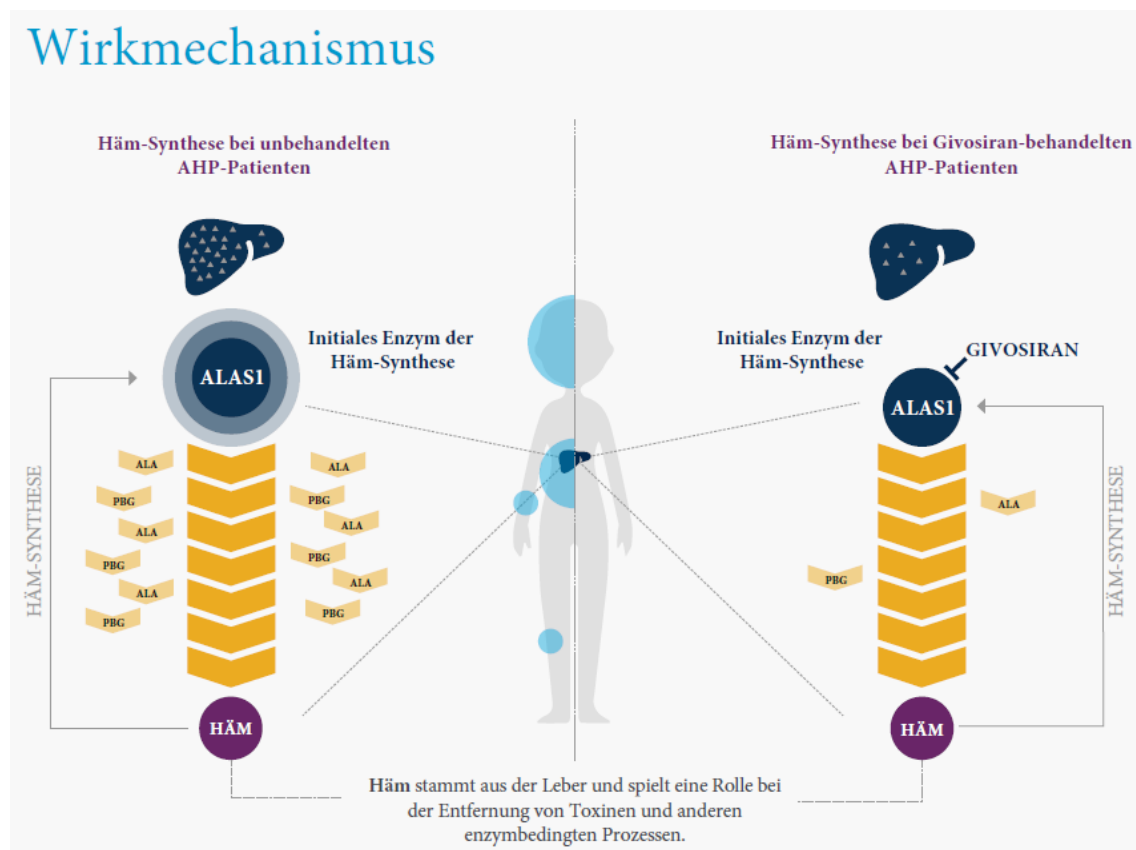


Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Givosiran.

Patienten mit AHP weisen einen Enzymdefekt bei der Häm-Synthese auf. Dies führt zu einer toxischen Akkumulation der Häm-Intermediate ALA und PBG. Die monatliche Gabe von Givosiran kann die Aktivität des initialen Enzyms der Häm-Synthese, der ALAS1, durch den Mechanismus der RNAi effektiv supprimieren und so zu einer Normalisierung der Intermediat-Konzentrationen führen. Durch Givosiran kann die AHP somit kausal behandelt und das Auftreten akuter Attacken reduziert werden.

Quelle: modifiziert nach [4]

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Verabreichung von Givosiran erfolgt mittels subkutaner Injektion. Aufgrund ihrer Polarität kann die in Givosiran enthaltene siRNA die Zellmembran der Hepatozyten (Leberzellen) durch passive Diffusion nicht passieren [17]. Um dennoch eine effiziente und zielgerichtete intrazelluläre Aufnahme der siRNA zu ermöglichen, wird diese daher kovalent an eine dreiwertige N-Acetylgalactosamin (GalNAc)-Zuckereinheit gebunden [17-19].

GalNAc fungiert als Ligand des Asialoglykoprotein Rezeptors (ASGPR). Dies ist ein Transmembran-Glykoprotein, welches vorwiegend auf der Oberfläche von Hepatozyten exprimiert wird. Der ASGPR bindet GalNAc mit hoher Spezifität und Affinität. Durch die Bindung der GalNAc-siRNA-Konjugate von Givosiran an den ASGPR wird der Wirkstoff durch Endozytose in die Hepatozyten aufgenommen [18-21]. Dabei werden die GalNAc-siRNA-Konjugate zusammen mit dem ASGPR mithilfe von Vesikeln, d. h. kleinen intrazellulären Membranblasen, in das innere der Zelle transportiert und anschließend im Zytosol freigesetzt [17]. Danach kann das GalNAc-siRNA-Konjugat in den RISC aufgenommen und der RNAi-Prozess eingeleitet werden. Da der ASGPR nach Freisetzung des Liganden rezykliert wird, ermöglicht es dieser Rezeptor, weitere GalNAc-siRNA-Konjugate in Hepatozyten zu schleusen, ohne dass Sättigungseffekte entstehen (Abbildung 2-4) [17]. Auch die in den RISC inkorporierte siRNA kann nach Abbau der Boten-RNA weitere Boten-RNA-Moleküle binden und somit den Mechanismus der RNAi erneut initiieren, wodurch die inhibitorische Wirkung auf das Zielgen potenziert wird [22].

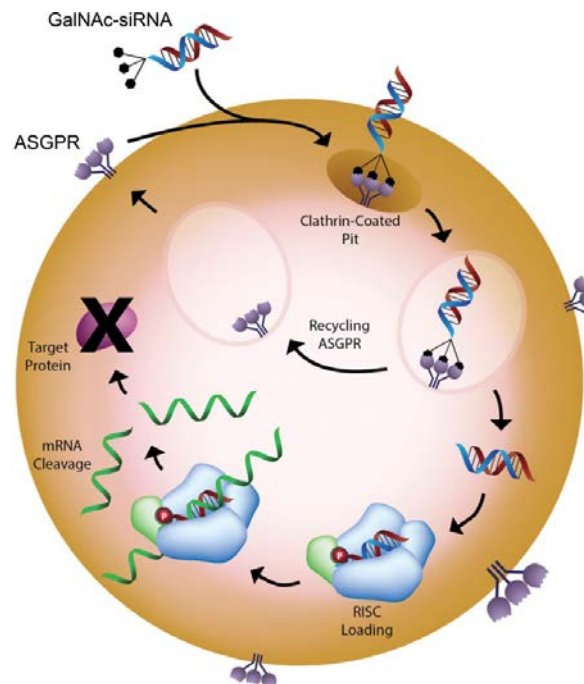


Abbildung 2-4: Rezeptorvermittelte Endozytose von GalNAc-siRNA-Konjugaten in Hepatozyten.

Quelle: [17]

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die rezeptorvermittelte Endozytose mittels GalNAc ermöglicht es daher, Givosiran effektiv und zielgerichtet in die Hepatozyten aufzunehmen, wo es die enzymatische Häm-Synthese selektiv über den Mechanismus der RNAi supprimieren kann. Givosiran stellt auf diese Weise das erste verfügbare Arzneimittel zur effektiven Vermeidung des Auftretens von AHP-bedingten akuten Anfällen dar und kann somit zu einer nachhaltig verbesserten Symptomatik und Lebensqualität der AHP-Patienten beitragen.

Um die Stabilisierung der GalNAc-siRNA-Konjugate gegen Nukleinsäure-spaltende Enzyme (Nukleasen) zu erhöhen, wurde bei der Entwicklung von Givosiran zudem eine von Alnylam eigens entwickelte *Enhanced Stabilization Chemistry* (ESC) Technologie, die auf dem Einbau von chemischen Modifikationen in die siRNA beruht, eingesetzt [19]. Die intrinsische RNAi-Aktivität der siRNA wird durch die Modifikationen nicht beeinträchtigt [18].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Givlaari [®] ist indiziert für die Behandlung einer akuten hepatischen Porphyrie (AHP) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren	Ja	02.03.2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Die in Tabelle 2-3 aufgeführten Informationen stammen aus der Fachinformation von Givosiran (Givlaari[®]) [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 [23-25].

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
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für Abschnitt 2.1:

Die Beschreibung der Pathophysiologie der AHP erfolgte auf Grundlage von Primär- und Sekundärliteratur, die in einer unsystematischen Literaturrecherche und einer Freihandsuche identifiziert wurde. Für die Beschreibung des Wirkmechanismus von Givosiran wurden die deutsche Fachinformation von Givosiran (Givlaari®) [1], öffentlich verfügbare Publikationen und die der Zulassung von Givosiran zu Grunde liegenden Dokumente herangezogen.

Für Abschnitt 2.2:

Das Anwendungsgebiet von Givosiran wurde der deutschen Fachinformation für Givosiran (Givlaari®) entnommen [1].

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 Netherlands BV. Fachinformation Givlaari® 189 mg/ml Injektionslösung. 2020.
2. Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. *N Engl J Med.* 2017;377(9):862-72.
3. Müller-Marbach AMS, M., Häussinger D. Porphyrien. *Gastroenterologie up2date*2007. p. 215-39.
4. Alnylam Pharmaceuticals Inc. Givosiran - An Investigational RNAi Therapeutic for Acute Hepatic Porphyria. 2018.
5. Bissell DM, Wang B. Acute Hepatic Porphyria. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3(1):17-26.
6. Doss MO, Kuhnel A, Gross U. Alcohol and porphyrin metabolism. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire).* 2000;35(2):109-25.
7. Wang B, Rudnick S, Cengia B, Bonkovsky HL. Acute Hepatic Porphyrias: Review and Recent Progress. *Hepatol Commun.* 2019;3(2):193-206.
8. Chiabrando D, Mercurio S, Tolosano E. Heme and erythropoiesis: more than a structural role. *Haematologica.* 2014;99(6):973-83.
9. Petrides P. Die akuten Porphyrien. Falk Gastro-Kolleg; 2010.
10. Orphanet Emergency. Akute hepatische Prophyrie 2014 [cited 2019 26. Februar 2019]. Available from: https://www.orpha.net/data/patho/DE/Emergency_Akute-hepatische-Porphyrie-dePro12578.pdf.
11. Martinez T, Jimenez AI, Paneda C. Short-interference RNAs: becoming medicines. *EXCLI journal.* 2015;14:714-46.
12. Tatiparti K, Sau S, Kashaw SK, Iyer AK. siRNA Delivery Strategies: A Comprehensive Review of Recent Developments. *Nanomaterials (Basel, Switzerland).* 2017;7(4).
13. Lengyel P, Söll D. Mechanism of protein biosynthesis. *Bacteriological reviews.* 1969;33(2):264-301.
14. Schwarz DS, Hutvagner G, Du T, Xu Z, Aronin N, Zamore PD. Asymmetry in the assembly of the RNAi enzyme complex. *Cell.* 2003;115(2):199-208.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

15. Petrova NS, Zenkova MA, Chernolovskaya EL. Structure - Functions Relations in Small Interfering RNAs. 2013.
16. Sardh E, Harper P, Balwani M, Stein P, Rees D, Bissell DM, et al. Phase 1 Trial of an RNA Interference Therapy for Acute Intermittent Porphyria. *N Engl J Med.* 2019;380(6):549-58.
17. Janas MM, Harbison CE, Perry VK, Carito B, Sutherland JE, Vaishnav AK, et al. The Nonclinical Safety Profile of GalNAc-conjugated RNAi Therapeutics in Subacute Studies. *Toxicologic pathology.* 2018;46(7):735-45.
18. Foster DJ, Brown CR, Shaikh S, Trapp C, Schlegel MK, Qian K, et al. Advanced siRNA Designs Further Improve In Vivo Performance of GalNAc-siRNA Conjugates. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy.* 2018;26(3):708-17.
19. Cichocki J. GalNAc-siRNA with Enhanced Stabilization Chemistry: ESC-GalNAc-siRNA. 2014.
20. Willoughby JLS, Chan A, Sehgal A, Butler JS, Nair JK, Racie T, et al. Evaluation of GalNAc-siRNA Conjugate Activity in Pre-clinical Animal Models with Reduced Asialoglycoprotein Receptor Expression. *Mol Ther.* 2018;26(1):105-14.
21. Huang Y. Preclinical and Clinical Advances of GalNAc-Decorated Nucleic Acid Therapeutics. *Molecular therapy Nucleic acids.* 2017;6:116-32.
22. Li Z, Rana TM. Molecular mechanisms of RNA-triggered gene silencing machineries. *Accounts of chemical research.* 2012;45(7):1122-31.
23. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation: Synthetic double-stranded siRNA oligonucleotide directed against delta-aminolevulinic acid synthase 1 mRNA, covalently linked to a ligand containing three N-acetylgalactosamine residues for the treatment of acute hepatic porphyria (EU/3/16/1731). 22. September 2016.
24. European Medicines Agency (EMA). EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation - Givlaari (Givosiran) - Treatment of acute hepatic porphyria (EU/3/16/1731). 2020.
25. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (Summary for the public): Givlaari (Givosiran). 2020.