

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Lumasiran (Oxlumo®)*

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

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.01.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<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 .....	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	13
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	14

**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 .....	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	13

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Hauptreaktionen des Glyoxylatmetabolismus mit Relevanz für die Pathophysiologie der PH1.....	7
Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der RNA-Interferenz.....	8
Abbildung 2-3: Rezeptorvermittelte Endozytose von GalNAc-siRNA Konjugaten in Hepatozyten.....	10
Abbildung 2-4: Hauptreaktionen des Glyoxylat-Stoffwechsels bei PH1-Patienten unter Behandlung mit Lumasiran.....	11

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AGT	Alanin-Glyoxylat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ASGPR	Asialoglykoprotein-Rezeptor
d. h.	Das heißt
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
ESC	Enhanced Stabilization Chemistry
GalNAc	N-Acetylgalactosamin
GO	Glykolatoxidase
HAO1	Hydroxyacid Oxidase 1
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid
ml	Milliliter
ng	Nanogramm
PZN	Pharmazentralnummer
PH1	Primäre Hyperoxalurie Typ 1
RISC	Ribonucleic Acid-Induced Silencing Complex
RNAi	Ribonukleinsäuren-Interferenz (Ribonucleic Acid Interference)
siRNA	Kleine interferierende Ribonukleinsäure (Small Interfering Ribonucleic Acid)
u. a.	Unter anderem
UTR	Untranslated region
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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Lumasiran</b>
<b>Handelsname:</b>	Oxlumo®
<b>ATC-Code:</b>	A16AX18
Alle verwendeten Abkürzungen werden 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
16736921	EU/1/20/1496	Lumasiran 94,5 mg/0,5 ml Injektionslösung	0,5 ml Injektionslösung
Alle verwendeten Abkürzungen werden 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

Lumasiran (Handelsname: Oxlumo®) ist indiziert zur Behandlung der Primären Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) in allen Altersgruppen. Die PH1 ist eine seltene, autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung des Glyoxylat-Stoffwechsels, die durch eine endogene Überproduktion von Oxalat in der Leber und damit verbunden durch eine erhöhte Oxalatausscheidung im Urin (Hyperoxalurie) gekennzeichnet ist. Die PH1 ist eine primär pädiatrische Erkrankung; ein Großteil der Patienten weist bereits im (frühen) Kindesalter erste Symptome auf (1). Aufgrund der Hyperoxalurie kommt es zur Präzipitation unlöslicher Kalziumoxalatkristalle im Harntrakt. Die Patienten leiden folglich unter rezidivierenden Nieren- bzw. Harnsteinen (Nephro-/Urolithiasis) und unter einer fortschreitenden Nierenverkalkung (Nephrokalzinose) (2, 3). In Kombination mit oxalatinduzierten Inflammationsprozessen führen diese Symptome zu einer progredienten Niereninsuffizienz und, bei schwerwiegendem Krankheitsverlauf, zu frühzeitigem terminalen Nierenversagen (3, 4). Mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 30 - 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kommt es zu einer systemischen Oxalose in verschiedenen extrarenalen Geweben (5) und schweren Endorganschäden (siehe Modul 3 Abschnitt 3.2.1 „Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation“).

Ursache der Erkrankung ist eine Mutation im AGXT-Gen (2q37.3). Das AGXT-Gen kodiert für das Leberenzym Alanin-Glyoxylat-Aminotransferase (AGT), welches die Umsetzung von Glyoxylat zu Glyzin in den Peroxisomen der Hepatozyten katalysiert. Aufgrund der Genmutation ist die AGT-Aktivität bei PH1-Patienten stark eingeschränkt (6, 7). Glyoxylat wird, statt zu Glyzin, unter Katalyse durch die Glykolatoxidase (GO) zu Oxalat umgesetzt, das folglich in pathologisch erhöhter Konzentration gebildet wird (Abbildung 2-1). Die endogene Überproduktion von Oxalat ist Schlüsselfaktor der PH1-Pathogenese (siehe Modul 3 Abschnitt 3.2.1. „Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation“) (3, 8).

### Glyoxylatstoffwechsel

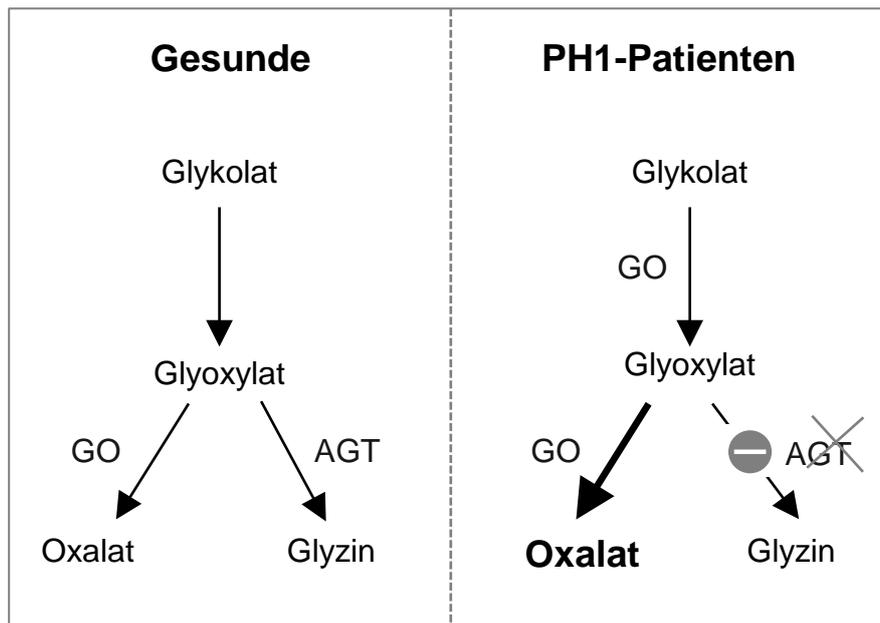


Abbildung 2-1: Hauptreaktionen des Glyoxylatmetabolismus mit Relevanz für die Pathophysiologie der PH1.

Bei gesunden Menschen wird Glyoxylat unter Katalyse durch die AGT zu Glyzin umgesetzt sowie unter Katalyse durch die GO zu Oxalat. Bei PH1-Patienten liegt ein genetisch bedingter Defekt der AGT vor. Daher wird Glyoxylat nicht zu Glyzin, sondern übermäßig zu Oxalat umgesetzt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: modifiziert nach (2)

### Ribonukleinsäuren-Interferenz als Mechanismus zur gezielten Stilllegung von Genen

Die Wirkung des zu bewertenden Arzneimittels Lumasiran basiert auf dem Prinzip der Ribonukleinsäuren-Interferenz (RNAi), einem in eukaryotischen Zellen natürlich vorkommenden Mechanismus zur Regulation der Genexpression und zur viralen Abwehr (9, 10). Die Genexpression, d.h. die Biosynthese eines Proteins anhand der Erbinformation, geschieht in zwei Schritten. Im ersten Schritt, der Transkription eines Gens, wird die Basensequenz des Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Abschnittes in einzelsträngige Ribonukleinsäure (Messenger Ribonucleic Acid, mRNA)-Moleküle umgeschrieben. Im zweiten Schritt, der Translation, wird das mRNA-Transkript in die Aminosäuresequenz von Proteinen übersetzt (11). Durch RNAi wird die Expression eines Gens sequenzspezifisch, posttranskriptionell inhibiert und damit selektiv die Synthese des entsprechenden Proteins supprimiert (9).

RNAi kann über kleine interferierende RNA-Moleküle (Small Interfering Ribonucleic Acids, siRNAs) vermittelt werden (9). Dies sind synthetische, doppelsträngige RNA-Moleküle von circa 21 Basenpaaren Länge, die komplementär zur mRNA des Zielgens sind. Initial wird die siRNA zusammen mit mRNA-Molekülen in einen Multiproteinkomplex, dem RNA-Induced Silencing Complex (RISC), inkorporiert. Innerhalb des RISC wird der siRNA-Doppelstrang zu zwei Einzelsträngen entwunden, von denen einer direkt abgebaut wird.

Der verbleibende siRNA-Einzelstrang bindet innerhalb des RISC-Komplexes sequenzspezifisch an die passende, komplementäre mRNA des Zielgens (12). Dadurch wird der Abbau der mRNA eingeleitet und damit die Translation der mRNA in funktionelles Protein supprimiert (9, 13) (Abbildung 2-2). Nach Abbau der mRNA bindet die siRNA an weitere mRNA-Moleküle und der Abbaumechanismus beginnt erneut. Hierdurch potenziert sich die Wirkung der siRNA und die Synthese des entsprechenden Zielproteins wird effektiv unterbunden. Diese Form der Genregulation bezeichnet man auch als posttranskriptionelle Genstilllegung. Das entsprechende Gen bleibt dabei im Erbgut unverändert.

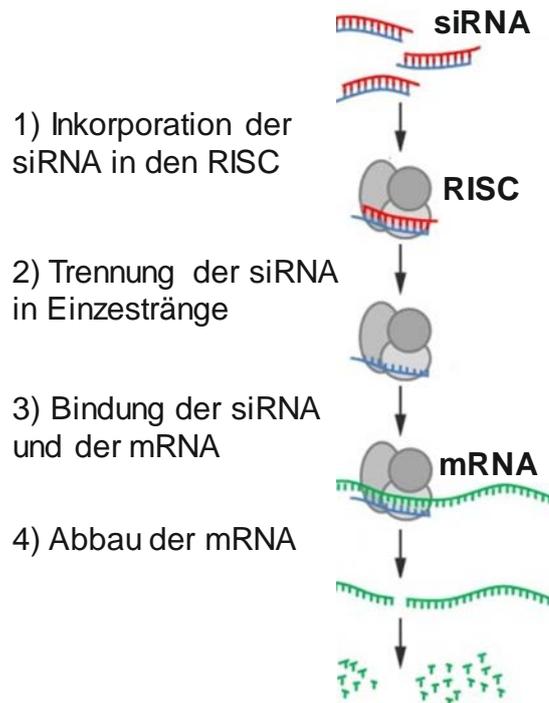


Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der RNA-Interferenz.  
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.  
Quelle: modifiziert nach (14)

**Wirkmechanismus von Lumasiran**

Lumasiran ist ein subkutan angewendetes RNAi-Therapeutikum, das selektiv die hepatische Synthese der GO supprimiert. Damit kann die Bildung und Umsetzung von Glyoxylat, dem Substrat der pathologischen Überproduktion von Oxalat bei PH1-Patienten, vermindert werden. Lumasiran enthält synthetische siRNA (Arzneimittelwirkstoff ALN-65585) in Form von doppelsträngigen, 21 Basenpaar-langen Oligonukleotiden mit 2-Nukleotid-Überhängen am jeweiligen 3' Ende und 19 komplementären Basenpaaren. Die siRNA von Lumasiran ist selektiv gegen die mRNA des Hydroxyacid Oxidase 1 (HAO1) -Gens in der Leber gerichtet, das für die GO kodiert. Dabei ist die siRNA von Lumasiran homolog zu einer nicht-translatierten, konservierten Region (untranslated region, UTR) am 3' Ende des HAO1-Gens, sodass sowohl die Expression des mutierten Gens als auch des Wildtyp-Gens supprimiert wird.

Um die zielgerichtete Aufnahme der siRNA von Lumasiran in die Hepatozyten sicherzustellen, wird das GalNAc-Verfahren genutzt. Dieses beruht auf der kovalenten Bindung der siRNA an N-Acetylgalactosamin (GalNAc), eine dreiwertige Zuckereinheit. GalNAc ist ein hochaffiner Ligand des Asialoglykoprotein-Rezeptors (ASGPR), der in hoher Konzentration auf der Zelloberfläche von Hepatozyten exprimiert wird. Nach Bindung der GalNAc-siRNA-Konjugate an den ASGPR der Hepatozyten werden Ligand und Rezeptor in endozytotische Vesikel (hier sogenannte Clathrin-Coated Pits) aufgenommen, die in das Zytoplasma der Zelle transportiert werden und dort mit den Endosomen fusionieren. In den Endosomen trennt sich der ASGPR von dem GalNAc-siRNA-Konjugat und wird zurück an die Zelloberfläche transportiert. Auch der GalNAc-Rest wird von dem GalNAc-siRNA-Konjugat gespalten. Nachfolgend passiert die unkonjugierte siRNA die Membran der Endosomen und gelangt in das Zytoplasma der Hepatozyten. Dort wird die siRNA in den RISC aufgenommen und der RNAi-Prozess initiiert (15-18) (Abbildung 2-3). Da der ASGPR nach Freisetzung des GalNAc-siRNA-Konjugats recycelt wird, können weitere GalNAc-siRNA-Konjugate in die Hepatozyten aufgenommen werden, ohne dass Sättigungseffekte entstehen. Auch die siRNA kann nach Abbau der mRNA weitere mRNA-Moleküle im RISC binden und somit den Mechanismus der RNAi erneut initiieren. Dies potenziert die Stilllegung des Zielgens (19, 20).

Zur Stabilisierung der GalNAc-siRNA-Konjugate von Lumasiran gegenüber Nukleinsäure-spaltenden Enzymen (Nukleasen) dient die von Alnylam entwickelte Enhanced Stabilization Chemistry (ESC) Technologie. Diese beruht auf dem Einbau chemischer Modifikationen in die siRNA des Wirkstoffes. Die RNAi-Aktivität der siRNA wird durch diese Modifikationen nicht beeinträchtigt (16, 17). Mittels der Kombination beider Technologien (ESC-GalNAc-Conjugate Technology) ist eine effektive, subkutane Anwendung von Lumasiran möglich.

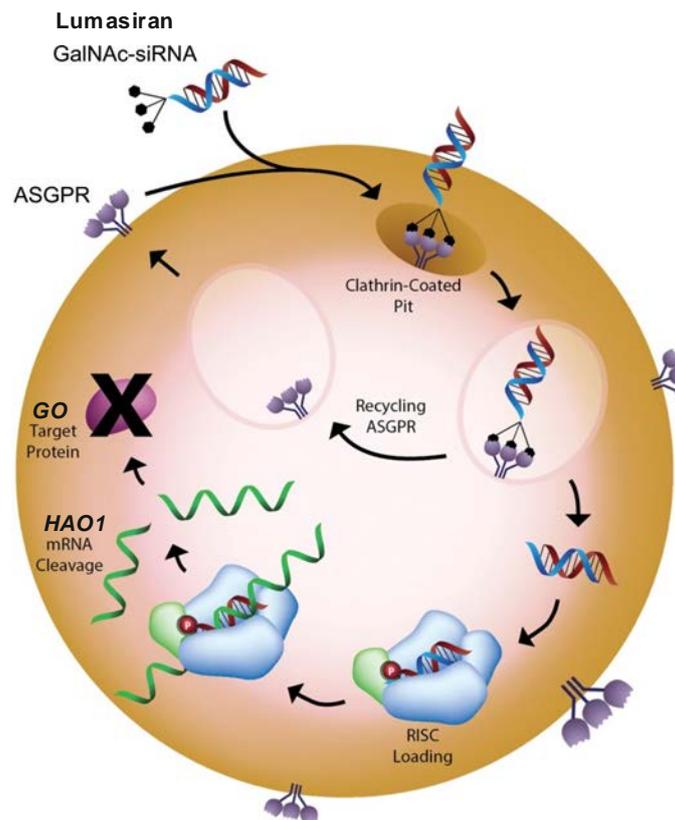


Abbildung 2-3: Rezeptorvermittelte Endozytose von GalNAc-siRNA Konjugaten in Hepatozyten.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (19)

Durch die Interferenz der siRNA von Lumasiran mit der komplementären HAO1-mRNA wird der Abbau der mRNA initiiert und damit spezifisch die Expression des HAO1-Gens in der Leber inhibiert. Dies führt zu einer posttranskriptionellen Suppression der hepatischen GO-Synthese (21). Folglich steht nicht ausreichend Enzym für die Bildung von Glyoxylat aus Glykolat für die Umsetzung des Glyoxylats zu Oxalat zur Verfügung; dem PH1-Stoffwechsel wird entsprechend das Substrat der Oxalatsynthese entzogen. Dies vermindert die pathologische Überproduktion von Oxalat in der Leber, die ursächlich für die PH1-assoziierte Morbidität und Mortalität ist. Darüber hinaus kommt es aufgrund der Suppression der GO-Synthese zu einem Anstieg der intrazellulären Glykolat-Konzentration (Abbildung 2-4). Das Glykolat gelangt infolge in die Körperflüssigkeiten, ist im Gegensatz zu Oxalat jedoch gut löslich. Daher kann Glykolat direkt renal eliminiert und über den Urin ausgeschieden werden, ohne dass es zur Akkumulation oder Ablagerung von Glykolat im Harntrakt kommt. Erhöhte Glykolat Spiegel im Urin und Plasma liegen bei genetisch bedingter GO-Inaktivität vor, führen aber bei betroffenen Personen nicht zu pathologischen Erscheinungen und sind klinisch unbedenklich (22-25).

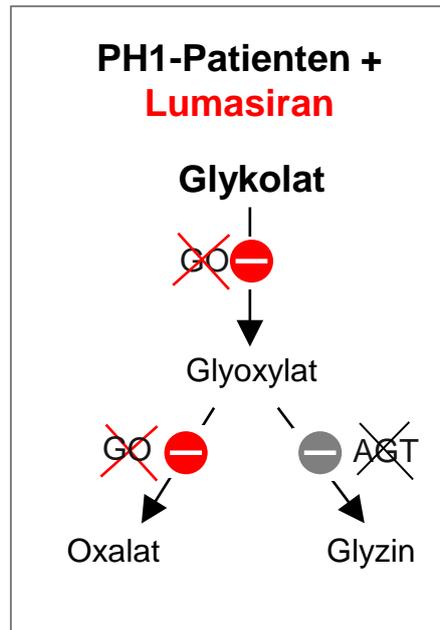


Abbildung 2-4: Hauptreaktionen des Glyoxylat-Stoffwechsels bei PH1-Patienten unter Behandlung mit Lumasiran.

Lumasiran supprimiert die Synthese der GO. Dies verhindert 1. Die Bildung von Glyoxylat aus Glykolat und 2. Die Umsetzung von Glyoxylat zu Oxalat. Insgesamt senkt dies die pathologische Überproduktion von Oxalat. Infolge der GO-Suppression kommt es zu einem Anstieg des intrazellulären Glykolatspiegels und einer erhöhten Glykolatausscheidung im Urin.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: modifiziert nach (2)

Insgesamt weist Lumasiran ein gutes Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil auf, das initial in einer Phase 1/2-Studie (ALN-GO1-001, NCT02706886) und deren offenen Extensionsstudie (ALN-GO1-002, NCT03350451) bestätigt wurde. Hier führte die Behandlung mit Lumasiran zu einer signifikanten Reduktion der Oxalatausscheidung im Urin von Erwachsenen und Kindern mit PH1 (im Mittel um 72% in ALN-GO1-001 bzw. um 75% ALN-GO1-002).

## 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 <sup>a</sup>
Oxlumo <sup>®</sup> wird zur Behandlung der primären Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) in allen Altersgruppen angewendet	Ja	19.11.2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Die Informationen aus Tabelle 2-3 sind der Fachinformation von Lumasiran und dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission vom 19.11.2020 entnommen.

### 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.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 verwendeten Abkürzungen werden 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.*

Informationen zum pathophysiologischen Hintergrund der PH1, dem Prinzip der RNAi und dem Wirkmechanismus von Lumasiran wurden in einer orientierenden, nicht-systematischen Literaturrecherche erhoben. Zur Beschreibung des Wirkmechanismus und des Anwendungsgebietes von Lumasiran wurde zudem die Fachinformation herangezogen (26). Administrative Angaben zu Lumasiran sowie zu dessen Zulassungsstatus entstammen internen Quellen.

## 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. Rare Kidney Stone Consortium. Primary Hyperoxaluria 2010 [Access Date März 2010]. Available from: <http://www.rarekidneystones.org/hyperoxaluria/>.
2. Hoppe B. Primäre Hyperoxalurie. *Der Nephrologe*. 2014;9(3):204-12.
3. Hoppe B. An update on primary hyperoxaluria. *Nature Reviews Nephrology*. 2012;8(8):467-75.
4. Weigert A, Beck BB, Hoppe B. Genetische Nierensteinerkrankungen. *medizinische genetik*. 2018;30(4):438-47.
5. Hoppe B, Kemper MJ, Böenkamp A, Langman CB. Plasma calcium-oxalate saturation in children with renal insufficiency and in children with primary hyperoxaluria. *Kidney international*. 1998;54(3):921-5.
6. Danpure CJ, Jennings PR, Watts RW. Enzymological diagnosis of primary hyperoxaluria type 1 by measurement of hepatic alanine: glyoxylate aminotransferase activity. *Lancet*. 1987;1(8528):289-91.
7. Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *The New England journal of medicine*. 2013;369(7):649-58.
8. Hoppe B, Beck BB, Milliner DS. The primary hyperoxalurias. *Kidney international*. 2009;75(12):1264-71.
9. Martinez T, Jimenez AI, Paneda C. Short-interference RNAs: becoming medicines. *EXCLI journal*. 2015;14:714-46.
10. 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.
11. Lengyel P, Söll D. Mechanism of protein biosynthesis. *Bacteriological reviews*. 1969;33(2):264-301.
12. 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.
13. Tatiparti K, Sau S, Kashaw SK, Iyer AK. siRNA Delivery Strategies: A Comprehensive Review of Recent Developments. *Nanomaterials (Basel, Switzerland)*. 2017;7(4).
14. Petrova NS, Zenkova MA, Chernolovskaya EL. Structure - Functions Relations in Small Interfering RNAs. 2013.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

15. 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. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*. 2018;26(1):105-14.
16. Manoharan M. GalNAc-siRNA with Enhanced Stabilization Chemistry: ESC-GalNAc-siRNA. 2014.
17. 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.
18. Huang Y. Preclinical and Clinical Advances of GalNAc-Decorated Nucleic Acid Therapeutics. *Molecular therapy Nucleic acids*. 2017;6:116-32.
19. 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.
20. Li Z, Rana TM. Molecular mechanisms of RNA-triggered gene silencing machineries. *Accounts of chemical research*. 2012;45(7):1122-31.
21. Baker PR, Cramer SD, Kennedy M, Assimos DG, Holmes RP. Glycolate and glyoxylate metabolism in HepG2 cells. *American journal of physiology Cell physiology*. 2004;287(5):C1359-65.
22. Frishberg Y, Zeharia A, Lyakhovetsky R, Bargal R, Belostotsky R. Mutations in HAO1 encoding glycolate oxidase cause isolated glycolic aciduria. *Journal of Medical Genetics*. 2014;51(8):526-9.
23. Craigen WJ. Persistent glycolic aciduria in a healthy child with normal alanine-glyoxylate aminotransferase activity. *J Inherit Metab Dis*. 1996;19(6):793-4.
24. Narasimhan VM, Hunt KA, Mason D, Baker CL, Karczewski KJ, Barnes MR, et al. Health and population effects of rare gene knockouts in adult humans with related parents. *Science (New York, NY)*. 2016;352(6284):474-7.
25. Clifford-Mobley O, Rumsby G, Kanodia S, Didi M, Holt R, Senniappan S. Glycolate oxidase deficiency in a patient with congenital hyperinsulinism and unexplained hyperoxaluria. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2017;32(11):2159-63.
26. Alnylam Netherland B. V. Fachinformation Oxlumo® 94,5 mg / 0,5 ml Injektionslösung. 2020.