

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vutrisiran (Amvuttra[®])

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

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 13.10.2022

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	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

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	11

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des pathophysiologischen Hintergrunds der hATTR-Amyloidose.....	6
Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der RNA-Interferenz	7
Abbildung 2-3: Rezeptorvermittelte Endozytose von GalNAc-siRNA-Konjugaten in Hepatozyten.....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ApoE	Apolipoprotein E
ASGPR	Asialoglykoprotein-Rezeptor
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
ESC	<i>Enhanced Stabilization Chemistry</i>
GalNAc	N-Acetylgalactosamin
hATTR-Amyloidose	hereditäre Transthyretin-Amyloidose
LNP	Lipid-Nanopartikel
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (<i>messenger Ribonucleic Acid</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
RISC	<i>Ribonucleic Acid-Induced Silencing Complex</i>
RNA	Ribonukleinsäure (<i>Ribonucleic Acid</i>)
RNAi	Ribonukleinsäure-Interferenz (<i>Ribonucleic Acid Interference</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
siRNA	kleine interferierende Ribonukleinsäure (<i>small interfering Ribonucleic Acid</i>)
TTR	Transthyretin
UTR	Nicht-translatierte Region (<i>Untranslated Region</i>)

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:	Vutrisiran
Handelsname:	Amvuttra®
ATC-Code:	N07XX18

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
18111007	EU/1/22/1681/001	25 mg Vutrisiran in 0,5 mL Lösung (25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze)	1 Fertigspritze

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

Vutrisiran (Amvuttra®) wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet [1]. Die hATTR-Amyloidose ist eine sehr seltene und aggressiv progredient verlaufende Erkrankung, die zu erheblichen multisystemischen Beeinträchtigungen der Patienten und letztendlich bereits innerhalb von durchschnittlich etwa 4,7 Jahren nach der Diagnosestellung zum Tod führt [2-5].

Ursächlich sind Mutationen im für Transthyretin (TTR) codierenden Gen, dessen Proteinprodukt bei gesunden Menschen als Homotetramer vorliegt [6, 7]. Der Hauptsyntheseort von TTR sind die Hepatozyten der Leber, obschon ein geringer Anteil des Proteins auch im *Plexus choroideus*, in der Retina und im Pankreas gebildet wird [8, 9]. Die physiologische Funktion des homotetrameren TTR ist der Transport von Thyroxin und Retinol, was sich auch im Namen des Proteins widerspiegelt (*Transporter of Thyroxin and Retinol*) [10].

Die aus den ungefähr 160 bekannten amyloidogenen Punktmutationen im *TTR*-Gen [3] resultierenden Aminosäuresubstitutionen führen zu Fehlfaltungen des Proteins, welche die Dissoziation der TTR-Homotetramere in Dimere und schließlich in Monomere begünstigen. Sowohl die Dimere als auch die Monomere liegen dissoziiert in einer partiell ungefalteten Konformation vor, die es ermöglicht, dass sich die Proteine zu ersten toxischen, nicht-fibrillären Aggregaten zusammenschließen. Diese Aggregate fusionieren in Folge mit TTR-Tetrameren, aber auch mit anderen Proteinen und Proteoglykanen, zu Amyloidfibrillen, welche sich kontinuierlich im extrazellulären Raum des gesamten Körpers ablagern können [11] (Abbildung 2-1). Häufig betroffene Gewebe sind dabei die peripheren Nervenbahnen, die Skelettmuskulatur, der Gastrointestinaltrakt, das Herzgewebe und andere innere Organe sowie die Augen [3, 12]. Aufgrund des toxischen Effekts dieser Amyloid-Ablagerungen in den verschiedenen Geweben und Organen des Körpers ist die hATTR-Amyloidose eine multisystemische Erkrankung mit einem heterogenen Krankheitsbild, das durch entsprechend vielfältige Symptome gekennzeichnet ist [3, 12-15].

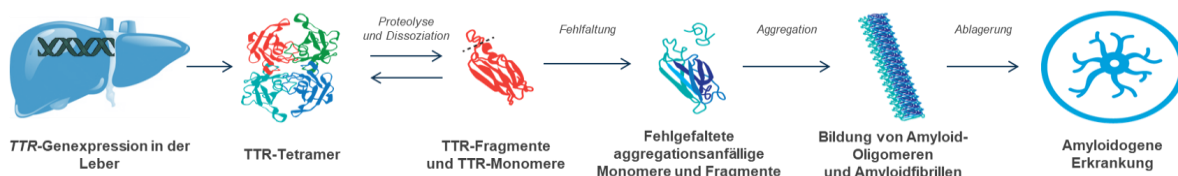


Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des pathophysiologischen Hintergrunds der hATTR-Amyloidose

hATTR-Amyloidose, hereditäre Transthyretin-Amyloidose; TTR, Transthyretin

Ribonukleinsäure-Interferenz als Mechanismus zur gezielten Stilllegung von Genen

Die Wirkung des zu bewertenden Arzneimittels Vutrisiran basiert auf dem Prinzip der Ribonukleinsäure-Interferenz (*Ribonucleic Acid Interference*, RNAi), einem in eukaryotischen Zellen natürlich vorkommenden Mechanismus zur Regulation der Genexpression und zur viralen Abwehr [16-19]. Die Genexpression eines Proteins (Proteinbiosynthese) verläuft in zwei Schritten. Im ersten Schritt, der Transkription eines Gens, wird die Basensequenz der Desoxyribonukleinsäure (*Deoxyribonucleic Acid*, DNA) in einzelsträngige Boten-Ribonukleinsäure (*messenger Ribonucleic Acid*, mRNA) umgeschrieben. Im zweiten Schritt, der Translation, wird das mRNA-Transkript dann in die durch das Gen kodierte Protein-Aminosäuresequenz übersetzt [20]. Durch RNAi wird die Expression eines Gens sequenzspezifisch posttranskriptionell inhibiert und damit selektiv die Synthese des entsprechenden Proteins supprimiert [18, 19].

RNAi kann über kleine interferierende RNA-Moleküle (*small interfering Ribonucleic Acid*, siRNA) vermittelt werden [18, 19]. Dies sind synthetische, doppelsträngige RNA-Moleküle mit einer Länge von ca. 21–23 Basenpaaren, die komplementär zur mRNA des Zielgens sind. Initial wird die siRNA in einen Multiproteinkomplex, den *Ribonucleic Acid-Induced Silencing Complex* (RISC), inkorporiert. Innerhalb des RISC wird der siRNA-Doppelstrang dann zu zwei Einzelsträngen entwunden, von denen einer direkt abgebaut wird. Der verbleibende siRNA-Einzelstrang wird als *Antisense*-Strang bezeichnet und bindet innerhalb des RISC sequenzspezifisch an die passende, komplementäre mRNA des Zielgens [21]. Dadurch wird der Abbau dieser mRNA eingeleitet und die Translation in funktionelles Protein supprimiert [18, 19, 22] (Abbildung 2-2). Nach dem Abbau der mRNA bindet die siRNA an ein weiteres mRNA-Molekül und der Abbauzyklus kann erneut stattfinden. 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. Da diese Genregulation auf Ebene der mRNA stattfindet, bleibt das entsprechende Gen im Erbgut dabei unverändert.

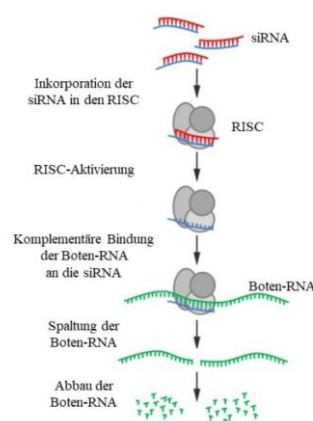


Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der RNA-Interferenz

RISC, *Ribonucleic Acid-Induced Silencing Complex*; RNA, Ribonukleinsäure (*Ribonucleic Acid*); siRNA, kleine interferierende Ribonukleinsäure (*small interfering Ribonucleic Acid*)

Quelle: Abbildung modifiziert nach Petrova et al. (2013) [23]

Wirkmechanismus von Vutrisiran (Amvuttra®)

Vutrisiran (Amvuttra®) ist ein subkutan angewendetes RNAi-Therapeutikum der zweiten Generation, das selektiv gegen die mRNA des *TTR*-Gens gerichtet ist und so die hepatische Proteinbiosynthese des pathogenen TTR supprimiert [24]. Diese synthetische siRNA (auch als ALN-TTRsc02 oder ALN-65492 bezeichnet) ist ein doppelsträngiges RNA-Oligonukleotid mit einem 21 Basen langen *Sense*-Strang und einem 23 Basen langen *Antisense*-Strang. Diese beiden RNA-Stränge sind komplementär zueinander mit einem zwei Basen langen Überhang am 3'-Ende des *Antisense*-Strangs [25]. Die siRNA ist homolog zu einer nicht-translatierten, konservierten Region (*Untranslated Region*, UTR) am 3'-Ende der *TTR*-mRNA, sodass Vutrisiran gezielt die Proteinexpression sowohl von Wildtyp-Transkripten als auch von Transkripten der mutierten Formen des *TTR*-Gens inhibiert [24].

Um die zielgerichtete Aufnahme von Vutrisiran in die Hepatozyten, dem Hauptsyntheseort des TTR-Proteins, sicherzustellen, wird das N-Acetylgalactosamin (GalNAc) -Verfahren genutzt. Dazu enthält das Vutrisiran-Oligonukleotid eine chemische Modifikation, durch die es kovalent an GalNAc gebunden ist, 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 (GalNAc-siRNA) und Rezeptor (ASGPR) in endozytotische Vesikel (hier sogenannte *Clathrin-Coated Pits*) aufgenommen, die in das Zytosol der Zelle transportiert werden und dort mit 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 vom GalNAc-siRNA-Konjugat abgespalten. 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. Da der ASGPR nach Freisetzung des GalNAc-siRNA-Konjugats an die Zelloberfläche recycelt wird, können weitere GalNAc-siRNA-Konjugate durch Bindung an den ASGPR in die Hepatozyten aufgenommen werden. Auch die siRNA kann nach jedem Zyklus des siRNA-vermittelten Abbaus der mRNA ein weiteres mRNA-Molekül im RISC binden und somit den Mechanismus der RNAi erneut initiieren. Dies potenziert die Stilllegung des Zielgens [26-29] (Abbildung 2-3).

Zur Stabilisierung der GalNAc-siRNA-Konjugate von Vutrisiran 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. Diese Modifikationen gewährleisten eine hohe Beständigkeit der siRNA gegenüber Nukleasen, ohne dabei die Affinität zur mRNA des Zielgens bzw. die RNAi-Aktivität der siRNA zu beeinträchtigen [28, 30]. Durch die Kombination dieser beiden Technologien (ESC-GalNAc-Konjugat-Technologie) ist eine effektive, subkutane Anwendung von Vutrisiran mit einer seltenen Dosierung möglich [24].

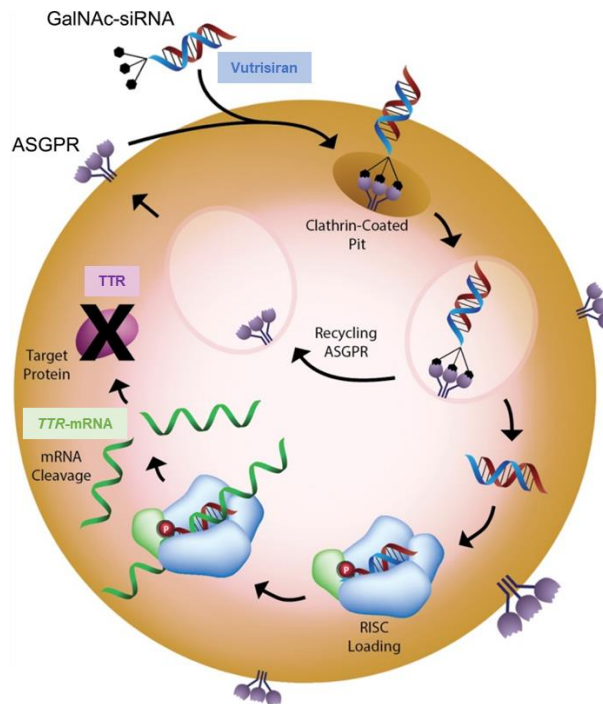


Abbildung 2-3: Rezeptorvermittelte Endozytose von GalNAc-siRNA-Konjugaten in Hepatozyten

ASGPR, Asialoglykoprotein-Rezeptor; GalNAc, N-Acetylgalactosamin; mRNA, Boten-Ribonucleinsäure (*messenger Ribonucleic Acid*); RISC, *Ribonucleic Acid-Induced Silencing Complex*; siRNA, kleine interferierende Ribonucleinsäure (*small interfering Ribonucleic Acid*); TTR, Transthyretin

Quelle: Abbildung modifiziert nach Janas et al. (2018) [29]

Insgesamt weist Vutrisiran ein gutes Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil auf, das initial in einer Phase 1-Studie mit gesunden Freiwilligen (ALN-TTRSC02-001; NCT02797847) gezeigt und in der pivotalen Phase 3-Studie HELIOS-A (ALN-TTRSC02-002; NCT03759379) für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und einer Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bestätigt wurde [24, 31]. Bei wiederholter Gabe von 25 mg Vutrisiran einmal alle drei Monate (q3m) betrug die mittlere Reduktion des Serum-TTR-Spiegels nach 9- bzw. 18-monatiger Behandlung 83 % bzw. 88 %. Ähnliche Ausmaße der TTR-Reduktion wurden dabei unabhängig von Genotyp, vorheriger Medikation mit TTR-Stabilisatoren, Gewicht, Geschlecht, Alter oder Abstammung erzielt [1].

Im Gegensatz zu Vutrisiran ist die siRNA bei dem bereits in der Indikation hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie zugelassenen RNAi-Therapeutikum Patisiran (Onpattro®) in eine Lipid-Nanopartikel (LNP)-Formulierung eingebunden, die speziell für die intravenöse Verabreichung des Wirkstoffs entwickelt wurde [32, 33]. Dabei schützt die LNP-Formulierung die siRNA zum einen vor dem Abbau durch Nukleasen während des Transports zu den Zielzellen [34]. Des Weiteren dienen die LNP dem gezielten Transport und der aktiven Aufnahme von Patisiran mittels einer Rezeptor-vermittelten aktiven Endozytose in die Hepatozyten. Hierfür rekrutieren die LNP im Blutkompartiment Apolipoprotein E (ApoE) und gelangen so über ApoE-bindende Oberflächenrezeptoren der Hepatozyten in das Endosom der Zielzellen [35].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Innerhalb der Hepatozyten fusionieren anschließend die Lipidkomponenten der LNP-Formulierung mit der endosomalen Membran, was die Freisetzung der siRNA aus den Endosomen in das Zytosol bewirkt [34]. Die Bestandteile der LNP wirken allerdings pro-inflammatorisch, weshalb eine Prämedikation der Patienten mit Kortikosteroiden, Paracetamol und Antihistaminika unumgänglich ist, um das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen bei der dreiwöchentlichen Gabe (q3w) von Patisiran zu verringern [36].

In der Studie HELIOS-A betrug die zeitlich gemittelte prozentuale Reduktion der TTR-Talspiegel bis Monat 18 unter Vutrisiran 84,7 % bzw. 80,6 % unter Patisiran. Gemäß vorab definierter Kriterien war die prozentuale Reduktion der Serum-TTR-Spiegel in der Vutrisirangruppe bis Monat 18 der Reduktion im Patisiran-Referenzarm der Studie HELIOS-A mit einem medianen Unterschied von 5,3 % (95 %-Konfidenzintervall: 1,2 %; 9,3 %) nicht unterlegen [1, 25]. Dabei ermöglicht die ESC-GalNAc-Konjugat-Technologie ein vergleichbares Ausmaß der TTR-Reduktion trotz der sehr viel selteneren Applikation von Vutrisiran alle drei Monate im Vergleich zur dreiwöchigen Anwendung von Patisiran. Darüber hinaus kann Vutrisiran einfach subkutan und ohne die Notwendigkeit einer Prämedikation angewendet werden, während die Dosierung mit Patisiran als intravenöse Infusion unter Anwendung einer Prämedikation mit Kortikosteroiden, Paracetamol sowie H1- und H2-Blockern erfolgen muss [1, 36].

Zusammengefasst führt Vutrisiran mittels der gegen TTR gerichteten RNAi zu einer schnellen, robusten und anhaltenden Reduktion der Serum-TTR-Spiegel bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie. Dabei zeichnet sich Vutrisiran durch eine einfache subkutane Anwendung mit einem dreimonatigen Dosierungsintervall und einer fixen Dosis aus. In der pivotalen Studie HELIOS-A konnte im Vergleich zu Baseline gezeigt werden, dass die Behandlung mit Vutrisiran bei einem Großteil der Patienten die Krankheitsprogression aufhalten oder umkehren und die Lebensqualität verbessern kann. Darüber hinaus weist Vutrisiran eine gute Verträglichkeit [1, 24, 25, 31] mit einem gegenüber Patisiran besseren Sicherheitsprofil auf (siehe Modul 4).

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].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
Amvuttra wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.	ja ^b	15.09.2022	A
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Bei Vutrisiran (Amvuttra[®]) handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug), für das die Alnylam Germany GmbH angezeigt hat, dass unwiderruflich ein Nutzenbewertungsverfahren unter Vorlage der Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durchgeführt werden soll.</p> <p>hATTR-Amyloidose, hereditäre Transthyretin-Amyloidose</p>			

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der aktuellen Fachinformation von Vutrisiran (Amvuttra[®]) [1] bzw. dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission [37] 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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.

Die allgemeinen Informationen zum Arzneimittel, die Beschreibung des Anwendungsgebiets und die Angaben zum Wirkmechanismus wurden der Fachinformation von Vutrisiran (Amvuttra[®]) [1] bzw. Patisiran (Onpattro[®]) [36], dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission [37], dem Bewertungsbericht des Ausschusses für Humanarzneimittel (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) [25] und der Fachliteratur entnommen.

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 B.V. (2022): Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: September 2022 [Zugriff: 04.10.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Planté-Bordeneuve V, Said G (2011): Familial amyloid polyneuropathy. *The Lancet Neurology*; 10(12):1086-97.
3. Schilling M, Auer-Grumbach M, Baron R, Birklein F, Escolano-Lozano F, Dohrn M, et al. (2020): Hereditäre Transthyretinamyloidose (ATTRv-Amyloidose). *DGNeurologie*; 3(5):369-83.
4. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. (2015): Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy. *Neurology*; 85(8):675-82.
5. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M, et al. (2015): Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid*; 22(2):123-31.
6. Quintas A, Vaz DC, Cardoso I, Saraiva MJM, Brito RMM (2001): Tetramer Dissociation and Monomer Partial Unfolding Precedes Protofibril Formation in Amyloidogenic Transthyretin Variants. *Journal of Biological Chemistry*; 276(29):27207-13.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

7. Saelices L, Johnson LM, Liang WY, Sawaya MR, Cascio D, Ruchala P, et al. (2015): Uncovering the Mechanism of Aggregation of Human Transthyretin. *Journal of Biological Chemistry*; 290(48):28932-43.
8. Liz MA, Mar FM, Franquinho F, Sousa MM (2010): Aboard transthyretin: From transport to cleavage. *IUBMB Life*; 62(6):429-35.
9. Sekijima Y (2015): Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*; 86(9):1036-43.
10. Buxbaum JN, Reixach N (2009): Transthyretin: the servant of many masters. *Cellular and Molecular Life Sciences*; 66(19):3095-101.
11. Bezerra F, Saraiva MJ, Almeida MR (2020): Modulation of the Mechanisms Driving Transthyretin Amyloidosis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*; 13:592644.
12. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S-i, et al. (2013): Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 8(1):31.
13. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HHJ, Simoneau D, Ong M-L, et al. (2016): “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*; 21(1):5-9.
14. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB (2015): Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Annals of Medicine*; 47(8):625-38.
15. Gertz MA (2017): Hereditary ATTR Amyloidosis: Burden of Illness and Diagnostic Challenges. *American Journal of Managed Care*; 23(Suppl 7):S107-S12.
16. Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC (1998): Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*; 391(6669):806-11.
17. Sharp PA (1999): RNAi and double-strand RNA. *Genes & Development*; 13(2):139-41.
18. Zimmermann TS, Lee ACH, Akinc A, Bramlage B, Bumcrot D, Fedoruk MN, et al. (2006): RNAi-mediated gene silencing in non-human primates. *Nature*; 441(7089):111-4.
19. Martínez T, Jiménez AI, Pañeda C (2015): Short-interference RNAs: becoming medicines. *EXCLI Journal*; 14:714-46.
20. Lengyel P, Söll D (1969): Mechanism of protein biosynthesis. *Bacteriology Reviews*; 33(2):264-301.
21. Schwarz DS, Hutvágner G, Du T, Xu Z, Aronin N, Zamore PD (2003): Asymmetry in the Assembly of the RNAi Enzyme Complex. *Cell*; 115(2):199-208.
22. Tatiparti K, Sau S, Kashaw SK, Iyer AK (2017): siRNA Delivery Strategies: A Comprehensive Review of Recent Developments. *Nanomaterials*; 7(4):77.
23. Petrova NS, Zenkova MA, Chernolovskaya EL (2013): Structure - Functions Relations in Small Interfering RNAs. In: A. O. Andrade et al. (eds.): *Practical Applications in Biomedical Engineering*. IntechOpen, London.
24. Habtemariam BA, Karsten V, Attarwala H, Goel V, Melch M, Clausen VA, et al. (2021): Single-Dose Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Transthyretin Targeting N-acetylgalactosamine–Small Interfering Ribonucleic Acid Conjugate, Vutrisiran, in Healthy Subjects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*; 109(2):372-82.
25. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2022): Assessment report: Amvuttra – International non-proprietary name: vutrisiran – Procedure No.

- EMEA/H/C/005852/0000. [Zugriff: 12.10.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/amvuttra-epar-public-assessment-report_en.pdf.
26. Nair JK, Willoughby JLS, Chan A, Charisse K, Alam MR, Wang Q, et al. (2014): Multivalent N-Acetylgalactosamine-Conjugated siRNA Localizes in Hepatocytes and Elicits Robust RNAi-Mediated Gene Silencing. *Journal of the American Chemical Society*; 136(49):16958-61.
 27. Willoughby JLS, Chan A, Sehgal A, Butler JS, Nair JK, Racie T, et al. (2018): Evaluation of GalNAc-siRNA Conjugate Activity in Pre-clinical Animal Models with Reduced Asialoglycoprotein Receptor Expression. *Molecular Therapy*; 26(1):105-14.
 28. Foster DJ, Brown CR, Shaikh S, Trapp C, Schlegel MK, Qian K, et al. (2018): Advanced siRNA Designs Further Improve *In Vivo* Performance of GalNAc-siRNA Conjugates. *Molecular Therapy*; 26(3):708-17.
 29. Janas MM, Harbison CE, Perry VK, Carito B, Sutherland JE, Vaishnav AK, et al. (2018): The Nonclinical Safety Profile of GalNAc-conjugated RNAi Therapeutics in Subacute Studies. *Toxicologic Pathology*; 46(7):735-45.
 30. Nair JK, Attarwala H, Sehgal A, Wang Q, Aluri K, Zhang X, et al. (2017): Impact of enhanced metabolic stability on pharmacokinetics and pharmacodynamics of GalNAc-siRNA conjugates. *Nucleic Acids Research*; 45(19):10969-77.
 31. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, et al. (2022): Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*:1-9.
 32. Coelho T, Adams D, Silva A, Lozeron P, Hawkins PN, Mant T, et al. (2013): Safety and Efficacy of RNAi Therapy for Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*; 369(9):819-29.
 33. Jayaraman M, Ansell SM, Mui BL, Tam YK, Chen J, Du X, et al. (2012): Maximizing the Potency of siRNA Lipid Nanoparticles for Hepatic Gene Silencing *In Vivo*. *Angewandte Chemie International Edition*; 51(34):8529-33.
 34. Zhao Y, Huang L (2014): Chapter Two - Lipid Nanoparticles for Gene Delivery. In: Huang L, Liu D, Wagner E: *Advances in Genetics*. Academic Press; 13-36.
 35. Akinc A, Querbes W, De S, Qin J, Frank-Kamenetsky M, Jayaprakash KN, et al. (2010): Targeted Delivery of RNAi Therapeutics With Endogenous and Exogenous Ligand-Based Mechanisms. *Molecular Therapy*; 18(7):1357-64.
 36. Alnylam Netherlands B.V. (2018): Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Dezember 2021 [Zugriff: 08.06.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
 37. Europäische Kommission (2022): Durchführungsbeschluss der Kommission vom 15.9.2022 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Amvuttra - Vutrisiran" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. [Zugriff: 20.09.2022]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220915156772/dec_156772_de.pdf.