

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tafamidis Meglumin (Vyndaqel[®])

Pfizer Pharma GmbH

als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers

Pfizer Specialty UK Limited

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 12.12.2011

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
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	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	11
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.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	11

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Arg104His	Aminosäureaustausch Arginin→Histidin an Position 104
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
Kd	Dissoziationskonstante
LTx	Lebertransplantation
PVC	Polyvinylchlorid
PZN	Pharmazentralnummer
T4	Thyroxin
THAOS	Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey
Thr119Met	Aminosäureaustausch Threonin→Methionin an Position 119
TTR	Transthyretin (Protein)
<i>TTR</i>	Transthyretin (Gen)
TTR-FAP	Familiäre Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ
Val30Met	Aminosäureaustausch Valin→Methionin an Position 30

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. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

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 Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tafamidis* (als Tafamidis-Meglumin) *N-methyl D-(2,3,4,5,6-Pentahydroxyhexyl)- Ammonium; 2-(3,5-Dichlorphenyl)-Benzoxazol-6- Carboxylat
Markenname:	Vyndaqel®
ATC-Code:	N07XX08

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
9275388	EU/1/11/717/001	20 mg	30 Weichkapseln pro Packung, verpackt in zwei Polyvinylchlorid (PVC)/Aluminium-Blistern à 15 Stück

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.

Die Ursache der familiären Amyloidpolyneuropathie vom Transthyretin-Typ (TTR-FAP) ist eine Mutation im *TTR*-Gen, einem Transport- und Bindeprotein für Thyroxin (T4) und Retinol. Die meisten Mutationen erhöhen die Amyloidogenität des TTR, indem sie das Gleichgewicht zwischen dem löslichen Tetramer und dem instabilen, proamyloidogenen Monomer zu letzterem verschieben und dadurch die Aggregation zu Amyloidfibrillen begünstigen. Neben genetischen Faktoren können auch weitere Faktoren, wie z. B. das lokale physikochemische Milieu die Amyloidgenese beeinflussen. In typischen Fällen führen TTR-Amyloidosen zu Amyloidablagerungen an peripheren Nerven und an inneren Organen (Chakrabarty, 2001, Lashuel et al., 1998, Hund et al., 2002). Der genaue Mechanismus, über den die Ablagerung von Amyloiden Neurotoxizität induziert, ist unklar.

Tafamidis ist die erste kausal direkt gegen die Krankheitsursache wirkende Medikation in der Indikation TTR-FAP. Der Wirkmechanismus beruht auf den TTR-stabilisierenden Eigenschaften des Wirkstoffs, der nicht-kooperativ an die beiden T4-Bindungsstellen im TTR-Molekül bindet. Die Bindung von Tafamidis erhöht die Stabilität des TTR-Tetramers und verhindert dessen Dissoziation in amyloidogene Monomere.

Bei oraler Anwendung der Weichkapsel wird die maximale Plasmakonzentration (C_{\max}) im Nüchternzustand im Median (t_{\max}) 1,75 Stunden nach der Einnahme erreicht. Gleichzeitige Nahrungszufuhr verlangsamt die Geschwindigkeit, nicht aber das Ausmaß der Resorption.

Tafamidis wird im Plasma in hohem Maße an Proteine gebunden (99,9%). Das scheinbare Verteilungsvolumen im *Steady State* beträgt 25,7 L.

Es gibt keine eindeutige Evidenz für eine Exkretion von Tafamidis über die Galle beim Menschen. Präklinische Daten weisen darauf hin, dass Tafamidis über eine Glucuronidierung metabolisiert und über die Galle ausgeschieden wird. Diese Route der Biotransformation ist beim Menschen plausibel, da etwa 59% der eingenommenen Gesamtdosis im Stuhl und etwa

22% im Urin nachgewiesen werden. Nach täglicher Einnahme einer 20-mg-Dosis von Tafamidis über 14 Tage durch gesunde Probanden betrug die mittlere Halbwertszeit im *Steady State* 59 Stunden und die mittlere Gesamtclearance 0,42 L/h.

Zwei entscheidende Beobachtungen waren grundlegend für die Entwicklung des Konzepts der Tetramer-Stabilisierung als therapeutische Strategie (FoldRx Pharmaceuticals Inc., 2010):

Erstens wurde dokumentiert, dass Individuen, die die Tetramer-*destabilisierende* Val30Met-Mutation auf einem Allel aufweisen und zusätzlich aber eine weitere Tetramer-*stabilisierende* TTR-Variante (Thr119Met oder Arg104His) auf dem anderen Allel tragen, TTR-FAP nicht bzw. nur in äußerst milder Weise ausbilden (Hammarström et al., 2003). Stabilitätsstudien bestätigten einen erhöhten Widerstand des Hetero-Tetramers gegen die Dissoziation in Monomere unter Anwesenheit der genannten Varianten. Die erhöhte Stabilität korrelierte mit der klinischen Manifestation im heterozygoten Mutationsträger und zeigte, dass die Tetramer-Stabilisierung einen schützenden Effekt für die Patienten bedeutet (Longo Alves et al., 1997). Die Tetramer-*stabilisierende* Wirkung der Thr119Met-Mutationsvariante durch die Erhöhung der kinetischen Barrieren stellt die mechanistische Basis für intragenische Transsuppression und den damit verbundenen protektiven klinischen Effekt zur Verfügung (Hammarström et al., 2001, Hammarström et al., 2003). Die Dissoziationsrate von TTR-Tetrameren zu amyloidogenen Monomeren ist demzufolge der geschwindigkeitsbestimmende Schritt in der Pathogenese der TTR-FAP (Colon and Kelly, 1992, McCutchen et al., 1995).

Zweitens wurde eine erhöhte Stabilität des Tetramers auch nach Bindung von Thyroxin (T4), an TTR festgestellt, was ebenfalls wiederum mit verringerter Ausbildung von Amyloidfibrillen einhergeht (Miroy et al., 1996). Etwa 1% der TTR-Tetramere, die im Blutplasma zirkulieren, haben T4 gebunden. Dies führte zur Formulierung der Hypothese, dass die Anwesenheit eines kleinen Moleküls mit hoher Affinität für die T4-Bindestelle an das TTR-Tetramer binden und dieses stabilisieren könnte (Miroy et al., 1996). *In vitro* wurde gezeigt, dass kleine Moleküle die native Tetramer-Konformation stabilisieren und dadurch auch die Aktivierungsschwelle erhöhen, die zur Dissoziation der Tetramere überwunden werden muss. Der Zerfall in Monomere und dadurch die Amyloidfibrillenbildung wird so erschwert (Hammarström et al., 2001).

Tafamidis bindet mit Dissoziationskonstanten (Kd) von 2 nM [Kd1] und 154 nM [Kd2] an die beiden Thyroxin-Bindungsstellen des TTR-Moleküls. Die TTR-stabilisierende Wirkung von Tafamidis wurde *in vitro* und *in vivo* sowohl bei der Wildtypvariante als auch 28 amyloidogenen Mutationsvarianten untersucht. Bei 27 der 28 untersuchten amyloidogenen TTR-Mutanten konnte eine TTR-Stabilisierung nachgewiesen werden (Packman, 2010). Dieser Nachweis des TTR-stabilisierenden Mechanismus zeigt, dass Tafamidis das Entstehen amyloidogener TTR-Monomere verhindern und die damit verknüpften neurodegenerativen Prozesse ursächlich reduzieren kann – unabhängig von der zugrundeliegenden TTR-Mutationsvariante. Das Ausmaß der erreichten TTR-Stabilisierung wurde innerhalb klinischer Studien durch die Analyse der TTR-Spiegel im Plasma der Patienten vor und während der Behandlung mit Tafamidis bestimmt.

Die klinische Evaluierung dieses neuartigen Therapieansatzes konnte eine starke Korrelation zwischen der Stabilisierung des TTR-Tetramers und verbesserten klinischen Resultaten für Patienten mit TTR-FAP demonstrieren (Modul 4; Abschnitte 4.3.1 ff). Die Ergebnisse der durchgeführten Studien zeigen nicht nur die Wirksamkeit von Tafamidis gegenüber Placebo bei der Behandlung von TTR-FAP-Patienten mit vorliegender klinischer Symptomatik, sondern belegen auch den Nutzen eines möglichst frühzeitigen Therapiebeginns, die Nachhaltigkeit des erzielten Effekts sowie eine Wirksamkeit, die von der der Erkrankung zugrundeliegenden spezifischen TTR-Mutation unabhängig ist. Als Konsequenz steht Tafamidis als erste wirksame und krankheitsmodifizierende kausale medikamentöse Therapieoption bei TTR-FAP 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.

Zur Verhinderung oder Verlangsamung der Amyloid-Ablagerung bei TTR-FAP, aber auch zur Therapie der TTR-FAP im Allgemeinen gibt es keine anderen in Deutschland zugelassenen Arzneimittel.

In Abhängigkeit vom individuell sehr unterschiedlichen Verlauf der Erkrankung und der primär betroffenen Organe erhalten nicht-transplantierte Patienten eine symptomatische oder palliative Behandlung. Diese umfasst unter anderem medikamentöse Kontrolle gastrointestinaler Störungen, die Gabe von Medikamenten verschiedener Gattungen und Stoffgruppen zur Linderung neuropathischer Schmerzen, Antibiotika und Antidepressiva (Benson, 2003).

Im Gegensatz dazu richtet sich der Wirkmechanismus von Tafamidis direkt gegen die Ursache der Amyloidose, die instabilen TTR-Mutationsvarianten, und verhindert durch Bindung an die beiden T4-Bindungsstellen des TTR-Moleküls dessen Dissoziation in amyloidogene Monomere. Während symptomatische Maßnahmen sich ausschließlich gegen den Mechanismus einzelner Symptome, wie zum Beispiel Schmerzen richten, wirkt Tafamidis kausal der Destabilisierung der TTR-Tetramere und damit der Amyloid-Neubildung entgegen. Tafamidis stellt mit diesem neuen Wirkmechanismus die erste medikamentöse Behandlung dar, die kausal in den Mechanismus der TTR-FAP eingreift und damit in der Lage ist, den Krankheitsverlauf zu modifizieren.

Die derzeitige einzige verfügbare Behandlungsoption zur wirksamen Hemmung der neurologischen Krankheitsprogression ist die Lebertransplantation (LTx). Dabei wird die Leber des Patienten, die den Großteil des krankhaft veränderten Proteins bildet, durch eine gesunde Leber ersetzt. Diese bildet wieder normales Wildtyp-TTR, wodurch der Ablagerungsprozess von Amyloid weitgehend zum Erliegen kommt. Der Austausch destabilisierter TTR-Tetramere gegen die stabilere Wildtypvariante verhindert die Amyloidgenese und damit das weitere Fortschreiten der Nervenschädigung (Adams et al.,

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2000) . Bereits bestehende Ablagerungen und die dadurch verursachten Schädigungen können jedoch nicht mehr rückgängig gemacht werden. Deshalb und aufgrund des Einflusses des Gesundheitszustandes auf die Komplikations- und Mortalitätsrate der Transplantation, ist für den Erfolg einer LTx entscheidend, dass der Organ austausch möglichst frühzeitig nach der TTR-FAP-Diagnosestellung erfolgt (Adams et al., 2000, Tashima et al., 1999). Dem gegenüber steht eine vergleichsweise lange durchschnittliche Wartezeit für Patienten auf der Warteliste (1 bis 1,5 Jahre).

Die Behandlung mit Tafamidis stellt den ersten medikamentösen Ansatz zur Hemmung der Amyloidgenese dar und unterscheidet sich damit grundsätzlich sowohl methodisch als auch pharmakologisch von einem operativen Eingriff. Im Gegensatz zur LTx wird das Transthyretin-produzierende Organ nicht ersetzt, sondern die im Körper frei zirkulierenden TTR-Moleküle in der nativen tetrameren Form stabilisiert. Dadurch werden der Prozess der Amyloid-Neubildung und -Ablagerung und die daraus resultierende Neurodegeneration verhindert.

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)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern	16.11.2011	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Tafamidis wurde am 28. August 2006 von der Europäischen Kommission als Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen ausgewiesen (*Orphan Drug Designation*) (Commission of the European Communities, 2006, EMA Committee for Orphan Medicinal Products, 2009).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

In Übereinstimmung mit Artikel 14(8) Verordnung (EG) No 726/2004 (Europäisches Parlament und der Rat der Europäischen Union, 2004) und Abschnitt II.6 Annex I der Richtlinie 2001/83/EC (European Parliament and the Council of the European Union, 2001) wurde am 16.11.2011 die Zulassung unter "Außergewöhnlichen Umständen" erteilt, mit der Begründung "*that the indication for which the medicinal product in question is intended is encountered so rarely that the applicant cannot reasonably be expected to provide comprehensive evidence / data on the safety and efficacy of the medicinal product*" (European Medicines Agency, 2011).

Auflage der Zulassung unter "Außergewöhnlichen Umständen" ist, dass aufgrund der Nichtdurchführbarkeit umfassender randomisierter Studien in dem äußerst kleinen Patientenkollektiv kontinuierlich weitere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Tafamidis erhoben werden sollen. Pfizer wurde verpflichtet, die Wirkungen von Tafamidis auf den Krankheitsverlauf und dessen Langzeitsicherheit bei Non-Val30Met-Patienten in einer Substudie des *Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey* (THAOS)-Registers zu untersuchen und jährliche Aktualisierungen der gesammelten Daten im Rahmen der jährlichen Wiederbewertung einzureichen (Pfizer Pharma GmbH, 2011).

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	

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
Nicht zutreffend			

a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, 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 Informationsbeschaffung für die im Modul 2 herangezogenen Quellen basiert auf wissenschaftlichen Publikationen, Unterlagen des Herstellers, Dokumenten der europäischen

Zulassungsbehörde EMA, sowie Empfehlungen nationaler und internationaler Fachgesellschaften für neurologische Erkrankungen und Organtransplantation. Volltexte aller zitierten wissenschaftlichen Publikationen sind über medizinisch-wissenschaftliche Datenbanken und über die Internetpräsenzen der jeweiligen Fachgesellschaften erhältlich.

Die Angaben zum Zulassungsverfahren und Zulassungsstatus von Tafamidis innerhalb der Europäischen Union beruhen auf öffentlichen Dokumenten der Europäischen Kommission und der EMA. Da zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch kein *European Public Assessment Report* (EPAR) zu Tafamidis vorlag, beruhen alle Angaben zu im Rahmen der europäischen Zulassung herangezogenen Informationen zum Arzneimittel auf dem *CHMP Assessment Report* der EMA (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2011).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- ADAMS, D., SAMUEL, D., GOULON-GOEAU, C., NAKAZATO, M., COSTA, P. M., FERAY, C., PLANTE, V., DUCOT, B., ICHAI, P., LACROIX, C., METRAL, S., BISMUTH, H. & SAID, G. 2000. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain*, 123 (Pt 7), 1495-504.
- BENSON, M. D. 2003. The hereditary amyloidoses. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 17, 909-27.
- CHAKRABARTTY, A. 2001. Progress in transthyretin fibrillogenesis research strengthens the amyloid hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98, 14757-9.
- COLON, W. & KELLY, J. W. 1992. Partial denaturation of transthyretin is sufficient for amyloid fibril formation in vitro. *Biochemistry*, 31, 8654-60.
- COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES 2006. COMMISSION DECISION of 28-VIII-2006 relating to the designation under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of "N-methyl D-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-ammonium; 2-(3,5-dichloro-phenyl)-benzoxazole-6-carboxylate" as an orphan medicinal product. Brussels: European Medicines Agency.
- COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) 2011. CHMP Assessment Report Vyndaqel. London: European Medicines Agency.
- EMA COMMITTEE FOR ORPHAN MEDICINAL PRODUCTS 2009. Public summary of positive opinion for orphan designation of N-methyl D-(2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)-ammonium; 2-(3,5-dichloro-phenyl)-benzoxazole-6-carboxylate for the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *European Medicines Agency*.
- EUROPÄISCHES PARLAMENT UND DER RAT DER EUROPÄISCHEN UNION 2004. VERORDNUNG (EG) Nr. 726/2004 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 31. März 2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur. *In: EUROPÄISCHES*

- PARLAMENT UND RAT DER EUROPÄISCHEN UNION (ed.). Straßburg: Amtsblatt der Europäischen Union.
- EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2011. Opinion of the committee for medicinal products for human use on the granting of a marketing authorisation under exceptional circumstances for Vyndaqel.
- EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION 2001. DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. In: EUROPEAN PARLIAMENT AND COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION (ed.). Straßburg: Amtsblatt der Europäischen Union.
- FOLDRX PHARMACEUTICALS INC. 2010. Day 120 – Responses 2010 EMEA/H/C/2294 Clinical Q – 97.
- HAMMARSTRÖM, P., SCHNEIDER, F. & KELLY, J. W. 2001. Trans-suppression of misfolding in an amyloid disease. *Science*, 293, 2459-62.
- HAMMARSTRÖM, P., WISEMAN, R. L., POWERS, E. T. & KELLY, J. W. 2003. Prevention of transthyretin amyloid disease by changing protein misfolding energetics. *Science*, 299, 713-6.
- HUND, E., SINGER, R., LINKE, R. P., WILLIG, F. & GRAU, A. 2002. [Hereditary amyloidoses associated with transthyretin mutations]. *Nervenarzt*, 73, 930-6.
- LASHUEL, H. A., LAI, Z. & KELLY, J. W. 1998. Characterization of the transthyretin acid denaturation pathways by analytical ultracentrifugation: implications for wild-type, V30M, and L55P amyloid fibril formation. *Biochemistry*, 37, 17851-64.
- LONGO ALVES, I., HAYS, M. T. & SARAIVA, M. J. 1997. Comparative stability and clearance of [Met30]transthyretin and [Met119]transthyretin. *Eur J Biochem*, 249, 662-8.
- MCCUTCHEN, S. L., LAI, Z., MIROY, G. J., KELLY, J. W. & COLON, W. 1995. Comparison of lethal and nonlethal transthyretin variants and their relationship to amyloid disease. *Biochemistry*, 34, 13527-36.
- MIROY, G. J., LAI, Z., LASHUEL, H. A., PETERSON, S. A., STRANG, C. & KELLY, J. W. 1996. Inhibiting transthyretin amyloid fibril formation via protein stabilization. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93, 15051-6.
- PACKMAN, J., LABAUDINIÈRE, R., FLEMING, J., SOUTHER, E., GROGAN, D.R. 2010. Stabilization of Transthyretin by Tafamidis in Transthyretin Amyloidosis Across Different Amyloidogenic Variants. *60th Annual Meeting of The American Society of Human Genetics*. Washington, DC.
- PFIZER PHARMA GMBH 2011. A THAOS Sub-Study Evaluating The Effects Of Tafamidis On Disease Progression In Patients With Non-V30M Mutations And Symptomatic Neuropathy. *B3461029 Non-Interventional Drug Study Protocol*.
- TASHIMA, K., ANDO, Y., TERAZAKI, H., YOSHIMATSU, S., SUHR, O. B., OBAYASHI, K., YAMASHITA, T., ANDO, E., UCHINO, M. & ANDO, M. 1999. Outcome of liver transplantation for transthyretin amyloidosis: follow-up of Japanese familial amyloidotic polyneuropathy patients. *J Neurol Sci*, 171, 19-23.