

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Patisiran (Onpattro®)

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

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 29.11.2023

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	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.....	6
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: Schematische Darstellung des pathophysiologischen Hintergrunds der hATTR-Amyloidose.....	7
Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der RNA-Interferenz	8
Abbildung 2-3: Aufbau eines Patisiran-Lipid-Nanopartikels	9
Abbildung 2-4: Rezeptor-Ligand-vermittelte Aufnahme von Patisiran in die Hepatozyten	9
Abbildung 2-5: Gezielte Aufnahme und Wirksamkeit von Patisiran	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ApoE	Apolipoprotein E
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
EU	Europäische Union
hATTR-Amyloidose	hereditäre Transthyretin-Amyloidose
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
LNP	Lipid-Nanopartikel
µg	Mikrogramm
max.	maximal
mg	Milligramm
mL	Milliliter
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (<i>messenger Ribonucleic Acid</i>)
PZN	Pharmazentralnummer
RISC	<i>Ribonucleic Acid-Induced Silencing Complex</i>
RNAi	Ribonukleinsäure-Interferenz (<i>Ribonucleic Acid Interference</i>)
siRNA	kleine interferierende Ribonukleinsäure (<i>small interfering Ribonucleic Acid</i>)
TTR	Transthyretin
UTR	Nicht-translatierte Region (<i>Untranslated Region</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:	Patisiran
Handelsname:	Onpattro®
ATC-Code:	N07XX12
Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.	

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
14362735	EU/1/18/1320/001	300 µg/kg Körpergewicht (max. 30 mg) durch intravenöse Verabreichung im 21-Tage-Zyklus	5 mL Durchstechflasche mit 10 mg Patisiran (2 mg/mL Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)
Alle 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

Patisiran (Onpattro®) 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 im Median etwa 4,7 Jahren nach der Diagnosestellung zum Tod führt [2-5].

Ursächlich sind Mutationen im für Transthyretin (TTR) codierenden Gen, dessen Proteinprodukt in seiner normalen funktionellen Form 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 (Abbildung 2-1) [11].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

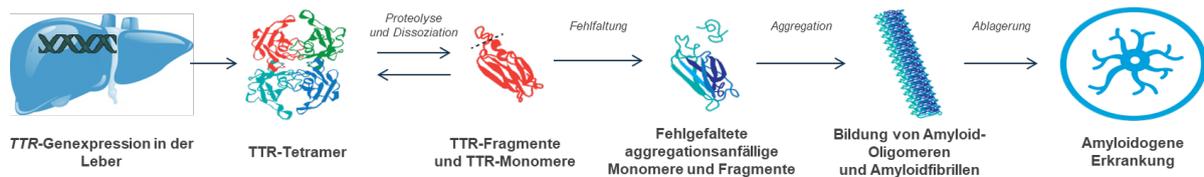


Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des pathophysiologischen Hintergrunds der hATTR-Amyloidose

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

Quelle: Alnylam Pharmaceutical Inc.

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].

Ribonukleinsäure-Interferenz als Mechanismus zur gezielten Stilllegung von Genen

Die Wirkung des zu bewertenden Arzneimittels Patisiran 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.

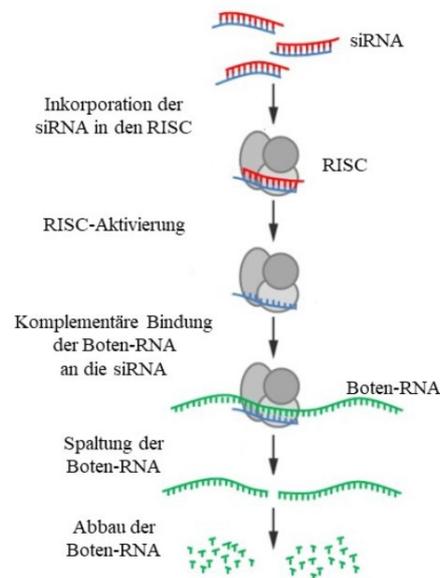


Abbildung 2-2: Schematische Darstellung der RNA-Interferenz

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

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

Wirkmechanismus von Patisiran

Patisiran (Onpattro®) ist ein intravenös angewendetes RNAi-Therapeutikum und erhielt als erster Vertreter des innovativen therapeutischen Wirkansatzes der RNAi die Zulassung. Patisiran enthält synthetische siRNA, die selektiv gegen die mRNA des *TTR*-Gens gerichtet ist. Mit Hilfe dieser siRNA wird die hepatische Proteinbiosynthese von TTR supprimiert und die Konzentration des TTR-Proteins, das die Amyloidogenese bei der hATTR-Amyloidose antreibt, im Serum reduziert [1].

Diese synthetische siRNA ist ein doppelsträngiges RNA-Oligonukleotid mit einem 21 Basen langen *Sense*-Strang als auch 21 Basen langen *Antisense*-Strang. Diese beiden RNA-Stränge bilden 19 zueinander komplementäre Basenpaare und haben am jeweiligen 3'-Ende zwei unhybridisierte Nukleotid-Überhänge. Die siRNA ist homolog zu einer nicht-translatierten, konservierten Region (*Untranslated Region, UTR*) am 3'-Ende der *TTR*-mRNA, sodass Patisiran gezielt die Proteinexpression sowohl von Wildtyp-Transkripten als auch von Transkripten der mutierten Formen des *TTR*-Gens inhibiert [24].

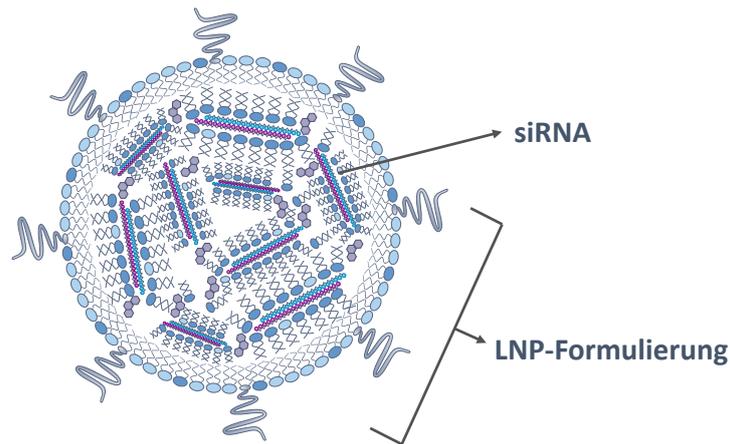


Abbildung 2-3: Aufbau eines Patisiran-Lipid-Nanopartikels

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

Quelle: Alnylam Pharmaceutical Inc.

Die siRNA von Patisiran ist in eine Lipid-Nanopartikel (LNP) -Formulierung eingebunden, die speziell für die intravenöse (i.v.) Verabreichung des Wirkstoffes entwickelt wurde (siehe Abbildung 2-3) [25, 26]. Dabei schützt die LNP-Formulierung die siRNA zum einen vor dem Abbau durch Nukleasen während des Transports zu den Zielzellen [27], und des Weiteren dienen die LNP dem gezielten Transport und der aktiven Aufnahme von Patisiran in die Hepatozyten mittels einer Rezeptor-vermittelten aktiven Endozytose. Hierfür rekrutieren die LNP im Blutkompartiment Apolipoprotein E (ApoE) und gelangen so über ApoE-bindende Oberflächenrezeptoren der Hepatozyten in das Endosom der Zielzellen (siehe Abbildung 2-4) [28].

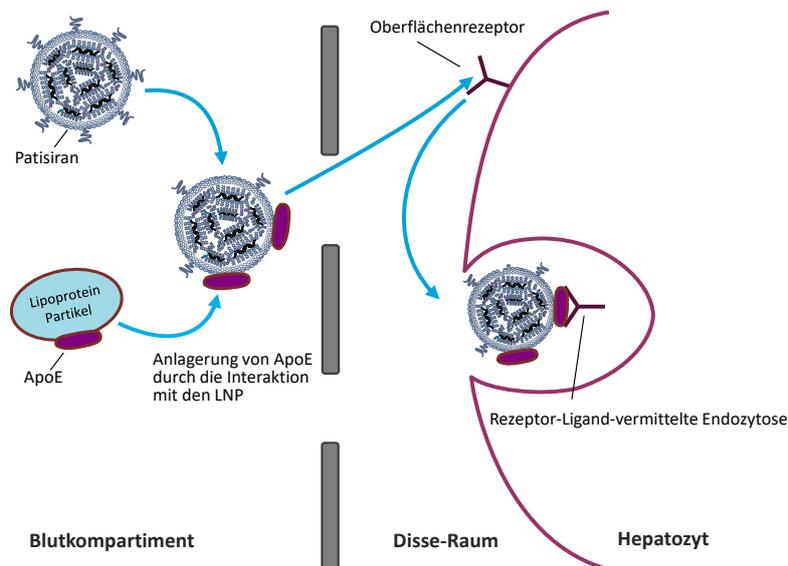


Abbildung 2-4: Rezeptor-Ligand-vermittelte Aufnahme von Patisiran in die Hepatozyten

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

Quelle: Alnylam Pharmaceutical Inc.

Innerhalb der Hepatozyten fusionieren anschließend die Lipidkomponenten der LNP-Formulierung mit der endosomalen Membran, und die siRNA wird in das Zytosol freigesetzt [27, 29]. Im Zytosol interagiert die freigesetzte siRNA mit der zelleigenen RNAi-Maschinerie, und die Expression des *TTR*-Gens wird posttranskriptionell unterbunden (Abbildung 2-5) und somit die Synthese des TTR-Proteins gezielt supprimiert [19, 25].

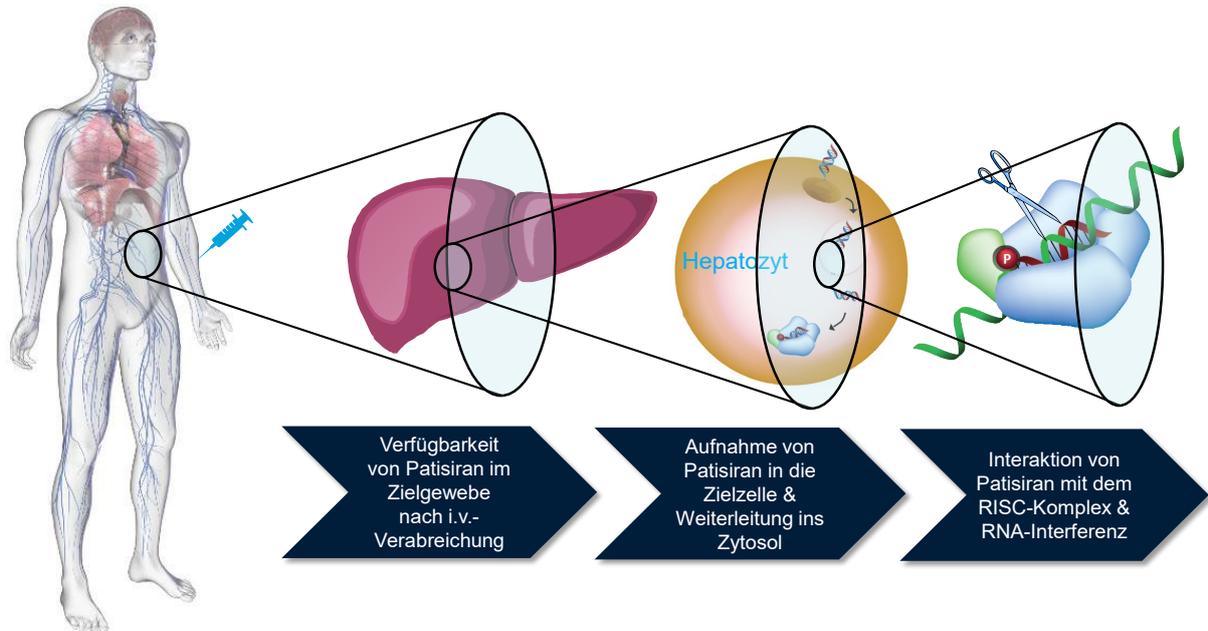


Abbildung 2-5: Gezielte Aufnahme und Wirksamkeit von Patisiran

Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.

Quelle: Alnylam Pharmaceutical Inc.

Insgesamt weist Patisiran ein gutes Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil auf, was unter anderem in der pivotalen Studie APOLLO (ALN-TTR02-004, NCT01960348) für Patienten mit einer hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie in den Stadien 1 oder 2 anhand verschiedener patientenrelevanter Endpunkte gezeigt werden konnte. So wird die Krankheitsprogression unter Patisiran aufgehalten, und die polyneuropathische Symptomatik und Lebensqualität kann bei einem Großteil der Patienten im Vergleich zu Baseline stabilisiert oder sogar verbessert werden. Dabei wurde in der Studie APOLLO für Patisiran, bei einem dreiwöchigen Dosierungsintervall, eine Reduktion der Serum-TTR-Spiegel nach 18 Monaten um 84,3 % gegenüber dem Ausgangswert berichtet. Ähnliche Ausmaße der TTR-Reduktion wurden dabei unabhängig vom Genotyp, Geschlecht und Alter erzielt [1, 30, 31].

Zusammenfassend kann durch Patisiran mit Hilfe der RNAi der Serum-TTR-Spiegel bei Patienten mit einer hATTR-Amyloidose schnell und nachhaltig in einem klinisch relevanten Ausmaß gesenkt und schlussendlich die Neubildung der Amyloidfibrillen verringert werden. So lässt sich das Fortschreiten der Erkrankung aufhalten oder umkehren und die Symptomatik sowie die Lebensqualität bei einem Großteil der betroffenen Patienten nachhaltig verbessern [25, 30, 32].

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 Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a
Onpattro wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet.	ja	27.08.2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erklärt.			

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

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen wurden der aktuellen Fachinformation von Patisiran (Onpattro[®]) [1] bzw. dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission [33] 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.	

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:

Zur Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt wurde sowohl eine unsystematische Literaturrecherche als auch eine Freihandsuche durchgeführt. Zudem wurden die der europäischen Zulassung vom 27.08.2018 zugrunde liegenden Dokumente hinzugezogen.

Der Wirkmechanismus von Patisiran wurde sowohl mittels öffentlich verfügbarer Publikationen (Primär- und Sekundärliteratur) als auch anhand der vorliegenden deutschen Fachinformation dargestellt.

Für Abschnitt 2.2:

Das Anwendungsgebiet und Zulassungsdatum von Patisiran wurden der deutschen Fachinformation für Patisiran (Onpattro®) bzw. dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission entnommen [1, 33].

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. Fachinformation Onpattro 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Mai 2023). 2023.

2. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *The Lancet Neurology*. 2011;10(12):1086-97.
3. Schilling M, Auer-Grumbach M, Baron R, Birklein F, Escolano-Lozano F, Dohrn MF, et al. Hereditäre Transthyretinamyloidose (ATTRv-Amyloidose). *DGNeurologie*. 2020;3(5):369-83.
4. Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: A multinational natural history study. *Neurology*. 2015;85(8):675-82.
5. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M, et al. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid*. 2015;22(2):123-31.
6. Quintas A, Vaz DC, Cardoso I, Saraiva MJM, Brito RMM. Tetramer Dissociation and Monomer Partial Unfolding Precedes Protofibril Formation in Amyloidogenic Transthyretin Variants. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(29):27207-13.
7. Saelices L, Johnson LM, Liang WY, Sawaya MR, Cascio D, Ruchala P, et al. Uncovering the Mechanism of Aggregation of Human Transthyretin. *Journal of Biological Chemistry*. 2015;290(48):28932-43.
8. Liz MA, Mar FM, Franquinho F, Sousa MM. Aboard Transthyretin: From Transport to Cleavage. *IUBMB Life*. 2010;62(6):429-35.
9. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2015;86(9):1036-43.
10. Buxbaum JN, Reixach N. Transthyretin: the servant of many masters. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2009;66(19):3095-101.
11. Bezerra F, Saraiva MJ, Almeida MR. Modulation of the Mechanisms Driving Transthyretin Amyloidosis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2020;13:592644.
12. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S-i, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet journal of rare diseases*. 2013;8(1):31.
13. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HHJ, Simoneau D, Ong M-L, et al. “Red-flag” symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2016;21(1):5-9.
14. Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, Gonzalez-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Annals of Medicine*. 2015;47(8):625-38.
15. Gertz MA. Hereditary ATTR Amyloidosis: Burden of Illness and Diagnostic Challenges. *American Journal of Managed Care*. 2017;23(Suppl 7):S107-S12.
16. Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1998;391(6669):806-11.
17. Sharp PA. RNAi and double-strand RNA. *Genes & Development*. 1999;13(2):139-41.
18. Zimmermann TS, Lee AC, Akinc A, Bramlage B, Bumcrot D, Fedoruk MN, et al. RNAi-mediated gene silencing in non-human primates. *Nature*. 2006;441(7089):111-4.
19. Martinez T, Jimenez AI, Paneda C. Short-interference RNAs: becoming medicines. *EXCLI journal*. 2015;14:714-46.
20. Lengyel P, Söll D. Mechanism of protein biosynthesis. *Bacteriology Reviews*. 1969;33(2):264-301.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

21. 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.
22. Tatiparti K, Sau S, Kashaw SK, Iyer AK. siRNA Delivery Strategies: A Comprehensive Review of Recent Developments. *Nanomaterials (Basel)*. 2017;7(4).
23. Petrova NS, Zenkova MA, Chernolovskaya EL. Structure - Functions Relations in Small Interfering RNAs. London: IntechOpen; 2013.
24. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report: Onpattro (Patisiran) - International non-proprietary name: patisiran - Procedure No. EMEA/H/C/004699/0000: 2018. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onpattro-epar-public-assessment-report .pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onpattro-epar-public-assessment-report.pdf).
25. 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.
26. Jayaraman M, Ansell SM, Mui BL, Tam YK, Chen J, Du X, et al. Maximizing the potency of siRNA lipid nanoparticles for hepatic gene silencing in vivo. *Angewandte Chemie International Edition*. 2012;51(34):8529-33.
27. Zhao Y, Huang L. Lipid nanoparticles for gene delivery. *Advances in Genetics*. 2014;88:13-36.
28. Akinc A, Querbes W, De S, Qin J, Frank-Kamenetsky M, Jayaprakash KN, et al. Targeted Delivery of RNAi Therapeutics With Endogenous and Exogenous Ligand-Based Mechanisms. *Molecular Therapy*. 2010;18(7):1357-64.
29. Maurer N, Mori A, Palmer L, Monck MA, Mok KW, Mui B, et al. Lipid-based systems for the intracellular delivery of genetic drugs. *Molecular Membrane Biology*. 1999;16(1):129-40.
30. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(1):11-21.
31. Zhang X, Goel V, Attarwala H, Sweetser MT, Clausen VA, Robbie GJ. Patisiran Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Exposure-Response Analyses in the Phase 3 APOLLO Trial in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2020;60(1):37-49.
32. Suhr OB, Coelho T, Buades J, Pouget J, Conceicao I, Berk J, et al. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. *Orphanet journal of rare diseases*. 2015;10:109.
33. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 27.8.2018 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Onpattro - Patisiran" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates: 2018. Aufgerufen am: 26.09.2023. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180827142201/dec_142201 de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180827142201/dec_142201_de.pdf).