

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Acoramidis (BEYONTTRA®)

Bayer Vital GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.03.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Pathogenese der ATTR-CM.....	8
Abbildung 2: Das Grundgerüst des TTR-Tetramers und relevante TTR-Mutationen. Verändert nach [21].....	11
Abbildung 3: Chemische Strukturformel von Acoramidis	12
Abbildung 4: Röntgenstrukturen des T119M-Tetramers und von Acoramidis, gebunden an ein kinetisch destabilisiertes V112I-TTR, Quelle: [20]	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATTR	Transthyretin-Amyloidose
ATTR-CM	Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy)
ATTRh	Hereditäre Transthyretin-Amyloidose
ATTR-PN	Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie
ATTRwt	Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
M	Molar
PZN	Pharmazentralnummer
TTR	Transthyretin
TTRh	Hereditäres Transthyretin
TTRwt	Wildtyp-Transthyretin

Gender Disclaimer:

Um die Lesbarkeit zu verbessern, wird in diesem Text auf die gleichzeitige Verwendung von männlicher, weiblicher und diverser Form verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter. Wir setzen uns für eine inklusive Sprache ein und möchten alle Menschen unabhängig von Geschlecht oder Geschlechtsidentität ansprechen.

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:	Acoramidis^a
Handelsname:	BEYONTTRA[®]
ATC-Code:	C01EB25
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	
a: Der Wirkstoff liegt in Form von Acoramidis-Hydrochlorid vor	

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
19515936	EU/1/24/1906/001	356 mg	120 Stück
PZN: Pharmazentralnummer			

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.

Acoramidis ist ein oral zu verabreichender, hochselektiver Transthyretin-Stabilisator der nächsten Generation, welcher speziell zur kausalen Behandlung der kardialen Transthyretin-Amyloidose (ATTR-CM) entwickelt wurde. Hierbei nutzt Acoramidis einen innovativen Wirkmechanismus, der die natürliche und schützende T199M-Variante des Transthyretin-Proteins imitiert und so durch einzigartige Bindungseigenschaften eine nahezu vollständige Stabilisierung des Transthyretin-Tetramers ermöglicht. Die ATTR-CM ist eine seltene, chronische, schwerwiegende, progressive und lebensverkürzende Erkrankung, die durch eine Destabilisierung und Fehlfaltung des Serum-Transportproteins Transthyretin verursacht wird und mit einer erheblichen Belastung für die Patienten einhergeht.

Die relevante Zielpopulation für Acoramidis in diesem Nutzendossier umfasst erwachsene Patienten mit Wildtyp- oder hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie (ATTR-CM), für die die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Acoramidis in der randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen, doppelblinden ATTRibute-CM-Studie belegt wurde.

Pathogenese der ATTR-CM

Der Begriff Amyloidose bezeichnet eine Gruppe von schwerwiegenden systemischen Erkrankungen, die durch die Ablagerung von unlöslichen Fibrillen, sogenannten Amyloid-Fibrillen, im extrazellulären Raum verschiedener Organe gekennzeichnet sind [1]. Eine Amyloidose kann auf verschiedene pathogene Vorläuferproteine zurückzuführen sein, die sich bei Fehlfaltung aufgrund ihrer hochgradig geordneten Beta-Faltblattstruktur selbst zu Aggregaten zusammenfügen. Diese lagern sich dann in Zielgeweben wie Herz, Nervensystem, Nieren, Leber, Milz oder Magen-Darm-Trakt ab und verursachen dort Funktionsstörungen [2]. Unter anderem können sich diese fehlgefalteten Proteine in die Plasmamembran von Zellen einbetten und so porenähnliche Strukturen bilden, die die Ionenleitfähigkeit verändern und somit die Signaltransduktion, also die Weiterleitung von Sinnesreizen oder Nervenimpulsen, beeinträchtigen [3]. Die Schwere und der Phänotyp der Erkrankungen variieren abhängig von der Art des pathogenen Proteins und davon, welche Organe in welchem Ausmaß betroffen sind. Bei der TTR-Amyloidose werden die Amyloid-Fibrillen aus Transthyretin (TTR) gebildet.

TTR ist ein relativ häufig vorkommendes Plasmaprotein (durchschnittliche Plasmakonzentration von 20 bis 40 mg/dL bei gesunden Erwachsenen [4]) welches hauptsächlich in der Leber und in geringerem Ausmaß auch im Plexus choroideus gebildet wird [3]. In seiner natürlichen Form zirkuliert TTR als stabiles, aber lösliches Tetramer [5], das aus Monomeren besteht, die sich jeweils zu Dimeren verbinden. Zwei Dimerpaare fügen sich zu einem TTR-Tetramer zusammen. Dabei entstehen zwei Bindungstaschen für den natürlichen Liganden Thyroxin ((T4), einem Schilddrüsenhormon), welches das TTR-Tetramer durch die Bindung kinetisch stabilisiert. Das TTR-Tetramer fungiert hierbei nicht nur als Transporter von Thyroxin, sondern auch von Retinol (Vitamin A) im Komplex mit einem Retinol-Bindungsprotein, wodurch sich der Name ableitet (TRANSPORTER of THYroxine and RETINol) [6]. Neben der Funktion als Transportprotein gibt es immer mehr Hinweise auf eine Beteiligung des TTR bei der Neuroprotektion und der Förderung von Neuritenwachstum als Reaktion auf Verletzungen [7]. Bei Destabilisierung des Tetramers und Dissoziation in seine Monomere zeigt TTR die Tendenz, Amyloid-Fibrillen zu bilden [5]. Die Spaltung der TTR-Tetramere in Monomere, welche zur anschließenden Aggregation neigen, wird als geschwindigkeitsbestimmender Schritt bei der Bildung der Amyloid-Fibrillen angesehen [8]. Die Tetramer-Dissoziation von TTR ist ein komplexer Prozess mit mehreren Zwischenstufen, bei dem viele fördernde Faktoren (z.B. Konzentration, Temperatur, pH-Wert) unter Laborbedingungen identifiziert, aber in vivo noch nicht vollständig aufgeklärt wurden. Zu den Faktoren, die die Stabilität des TTR-Tetramers schwächen und von denen somit angenommen wird, dass sie an der Pathogenese von ATTR beteiligt sind, gehören vor allem altersbedingte Störungen der Proteostase, destabilisierende TTR-Mutationen und oxidative Modifikationen [9].

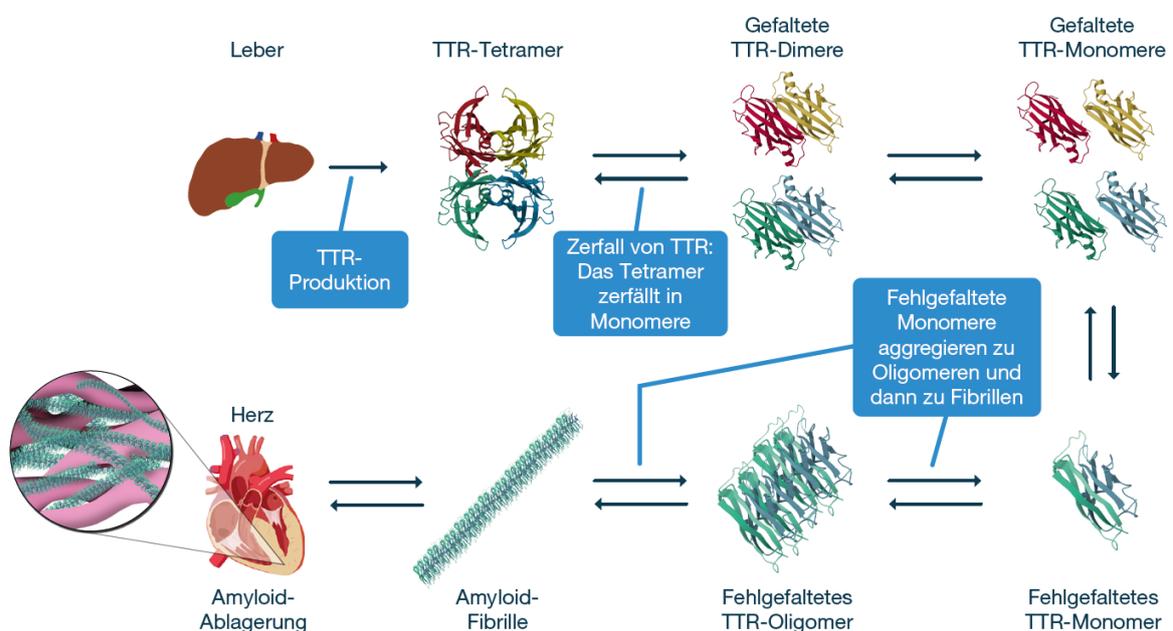


Abbildung 1: Pathogenese der ATTR-CM

Nach derzeitigem Kenntnisstand dissoziiert das TTR-Tetramer zunächst in Dimere und anschließend in Monomere. Die partielle Entfaltung der Monomere führt zur Bildung von nicht-nativen Oligomeren und ihrer anschließenden Um- und Ablagerung als unlösliche Amyloid-Fibrillen (siehe Abbildung 1)[10].

Die Ablagerungen von TTR-Amyloid-Fibrillen sind am schädlichsten, wenn sie sich - wie im Fall der ATTR-CM – im Herzen ansammeln. Diese Manifestation der ATTR ist progressiv und verläuft in der Regel tödlich, da im Fall der ATTR-CM die Funktion des Herzens zunehmend beeinträchtigt wird. Die Schädigung des Herzmuskels äußert sich in Form einer restriktiven Kardiomyopathie [10]. Es kann, je nach Stadium der Erkrankung, durch die myokardiale Infiltration der Amyloid-Fibrillen zu einer Verdickung und Versteifung des Herzmuskels kommen. Als Hauptkonsequenz ergibt sich eine eingeschränkte diastolische Füllung, die sich in der Regel in einer Herzinsuffizienz, zumeist als Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) und langsam-progredientem Verlauf, manifestiert [11]. Eine HFpEF äußert sich häufig durch Dyspnoe, Flüssigkeitsretention in Beinen und Lungen sowie durch Erschöpfung. Die Amyloid-Fibrillen infiltriert hierbei alle Strukturen des Herzens, einschließlich des Leitungssystems, sodass neben einer Vielzahl weiterer Beschwerden auch Herzrhythmusstörungen, wie Vorhofflimmern, auftreten können [11].

Die Instabilität der TTR-Tetramere und damit der Zerfall in die Monomere kann auf unterschiedliche Ursachen, so z. B. genetische, umweltbedingte oder spontane Faktoren, zurückgeführt werden [9]. Grundsätzlich werden zwei Unterformen der ATTR-CM unterschieden, die durch das Vorläufer-TTR-Protein definiert sind: die hereditäre ATTR (ATTRh) und die Wildtyp-ATTR (ATTRwt) [5].

Hereditäre ATTR (ATTRh)

Bestimmte Mutationen im TTR-Gen können die Destabilisierung und Dissoziation von löslichen TTR-Tetrameren in entfaltete, amyloidogene Monomere begünstigen, wodurch das Dissoziationsgleichgewicht in Richtung des Monomers verschoben wird. Es sind zahlreiche TTR-Mutationen bekannt, welche zur Destabilisierung und damit zur Bildung von Amyloid-Fibrillen führen [3]. Es handelt sich hierbei um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung. Beruht die ATTR primär auf einer Destabilisierung aufgrund von Mutationen, handelt es sich um die vererbte Form der Erkrankung, sodass man von einer hereditären ATTR (ATTRh) spricht [12]. In der hereditären Form der ATTR besteht generell ein Zusammenhang zwischen dem Grad der Destabilisierung des TTR-Tetramers und dem Mutationstyp. Dies kann zu unterschiedlichen Organbeteiligungen führen, was wiederum zu einer variierenden Symptomausprägung und einem unterschiedlichen klinischen Verlauf je nach Mutation führt, wobei durch bestimmte Mutationen teils aggressivere und schneller fortschreitende Verläufe auftreten können [8].

Wildtyp-ATTR (ATTRwt)

In Abwesenheit von amyloidogenen Mutationen spricht man von einer Wildtyp-ATTR (ATTRwt). Die Ätiologie der ATTRwt ist nicht vollständig geklärt, aber man geht davon aus, dass sich die Amyloid-Fibrillen in einem altersbedingten Prozess – z. B. in Folge von altersbedingten Störungen der Proteostase – aus Wildtyp-TTR bilden [13]. Hiervon sind meist ältere

Menschen betroffen (≥ 70 Jahre) und Männer häufiger als Frauen [14]. Die Kardiomyopathie ist bei fast allen Patienten mit ATTRwt die vorherrschende Erkrankungsausprägung.

Zusammenfassend steht das Ausmaß der Instabilität der TTR-Tetramere direkt mit dem Schweregrad beider Formen der Erkrankung in Verbindung und ist somit der entscheidende Faktor für die Entstehung und Progression der Erkrankung [15]. Organschäden, die durch bereits vorhandene Amyloid-Ablagerungen entstanden sind, sind nicht reversibel [16]. Daher ist es von größter Bedeutung, die ATTR-CM frühzeitig zu diagnostizieren und die Entstehung von Monomeren aufgrund der Dissoziation der TTR-Tetramere über eine ursächliche Behandlung zu unterbinden. Dies wird auch durch eine aktuelle Studie untermauert, die belegt, dass eine frühzeitige kausale Behandlung entscheidend ist, da sie die Verschlechterung der Erkrankung verlangsamt und unter anderem das Gesamtüberleben verbessert, insbesondere im Vergleich von Patienten, die bereits länger eine kausale Therapie erhalten, mit solchen, die erst nach einem längeren Zeitraum mit Placebo auf eine krankheitsmodifizierende Therapie umgestiegen sind [17].

Wirkmechanismus von Acoramidis

Acoramidis ist ein oral zu verabreichender, hochselektiver, niedermolekularer Transthyretin-Stabilisator der nächsten Generation, der sowohl an Wildtyp- als auch an mutiertes TTR bindet und durch die Ausbildung von stabilisierenden Wasserstoffbrückenbindung zwischen den Dimeren die Dissoziation des TTR-Tetramers in seine einzelnen Monomere verhindert [15]. Somit greift Acoramidis in das zentrale Element der Krankheitsentstehung ein und wirkt so einer Krankheitsprogression entgegen, indem die natürliche und strukturstabilisierende Wirkung der TTR-Variante T119M imitiert und eine nahezu vollständige Stabilisierung des TTR-Tetramers ermöglicht wird. Dieser innovative Wirkmechanismus zielt somit darauf ab, die physiologische Struktur des Tetramers nicht nur zu bewahren, sondern durch die Ausbildung zusätzlicher Wasserstoffbrückenbindungen noch weiter zu stabilisieren und unterscheidet sich dementsprechend deutlich von anderen bisher existierenden krankheitsmodulierenden Behandlungsoptionen, die eine Stabilisierung des TTR-Tetramers durch andere teils weniger umfassende und weniger spezifische Wechselwirkungen an der Bindungsstelle des natürlichen Liganden T4 erreichen [18, 19].

Strukturstabilisierende Wirkung der TTR-Variante T119M

Das TTR-Tetramer weist zwei T4-Bindungsstellen auf, die zwischen benachbarten Monomeren des TTR-Tetramers liegen [20]. Die meisten TTR-Mutationen erhöhen das amyloidogene Potenzial von TTR, indem sie die thermodynamische Stabilität des TTR-Tetramers verringern und/oder die kinetische Barriere für die Tetramer-Dissoziation senken [15]. Neben den destabilisierenden Mutationen des TTR, welche die ATTRh auslösen, gibt es jedoch auch strukturstabilisierende Mutationen, welche den amyloidogenen Eigenschaften von TTR entgegenwirken [15].

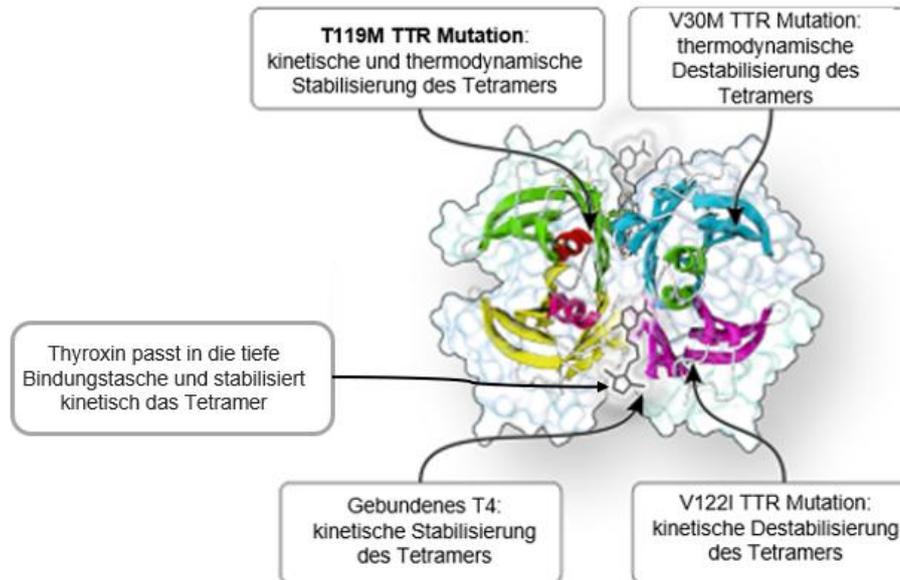


Abbildung 2: Das Grundgerüst des TTR-Tetramers und relevante TTR-Mutationen. Verändert nach [21]

Für zwei TTR-Varianten, T119M und R104H, konnte gezeigt werden, dass sie Hetero-Tetramere, die aus diesen Varianten in Kombination mit entweder TTRwt oder TTRh-Monomeren bestehen, stabilisieren, und so die Amyloidogenese in vitro verhindern [8, 22]. Während T119M die Tetramer-Struktur von TTR kinetisch und thermodynamisch stabilisiert, ist die Variante R104H nur thermodynamisch stabilisiert. Hierbei ist die Stabilisierung durch die T119M-Mutation deutlich größer. Bei dieser ist die Aktivierungsenergie für die Dissoziation so hoch, dass diese Variante eine extrem niedrige Dissoziationsrate aufweist – in vitro bei einem Homo-Tetramer aus T119M 40-mal langsamer als beim Wildtyp.– Somit findet die Dissoziation des TTR-Tetramers auf einer biologisch relevanten Zeitskala kaum statt [8]. Dies scheint die milde und spät einsetzende Pathophysiologie bei Menschen zu erklären, die heterozygot neben der T119M-Mutation auch eine andere krankheitsverursachende TTR-Mutation aufweisen [23].

Die schützende Wirkung der T119M-Mutation beruht wahrscheinlich auf Konformationsänderungen, die durch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Hydroxylgruppen benachbarter Aminosäuren - in diesem Fall Serin (S117 und S117') - in T119M-TTR-Tetrameren gefördert werden und dadurch zu engeren Kontakten zwischen den beiden Dimeren innerhalb des Tetramers führen (siehe Abbildung 2). Diese Interaktionen sind wichtig für die verbesserte kinetische Stabilisierung des TTR-Tetramers der T119M-Variante.

Innovativer Wirkmechanismus von Acoramidis

Acoramidis wurde speziell entwickelt, um die Funktionsweise der stabilisierenden T119M-Mutation nachzuahmen und über seine chemische Struktur (siehe Abbildung 3) tiefgehende Wechselwirkungen in der T4-Bindungstasche zu ermöglichen.

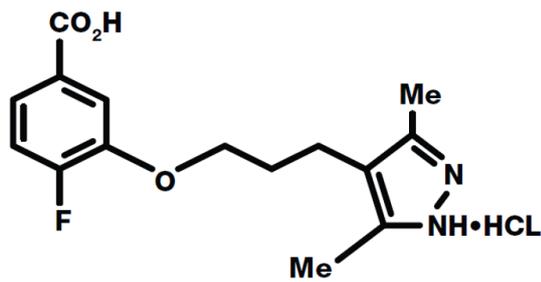


Abbildung 3: Chemische Strukturformel von Acoramidis

Es konnte gezeigt werden, dass die überwiegend enthalpisch-bedingte Bindung von Acoramidis, die hauptsächlich durch spezifische molekulare Wechselwirkungen wie zum Beispiel Wasserstoffbrücken entsteht, eine kinetische Stabilisierung des TTR-Tetramers bewirkt, die der kinetisch stabilisierenden T119M-Variante ähnlich ist [20]. Beim Vergleich der Röntgenstrukturen der T119M-Mutation und Acoramidis gebunden im TTR-Tetramer, ist bezüglich der intramolekularen Wechselwirkungen eine deutliche Analogie festzustellen (siehe Abbildung 4).

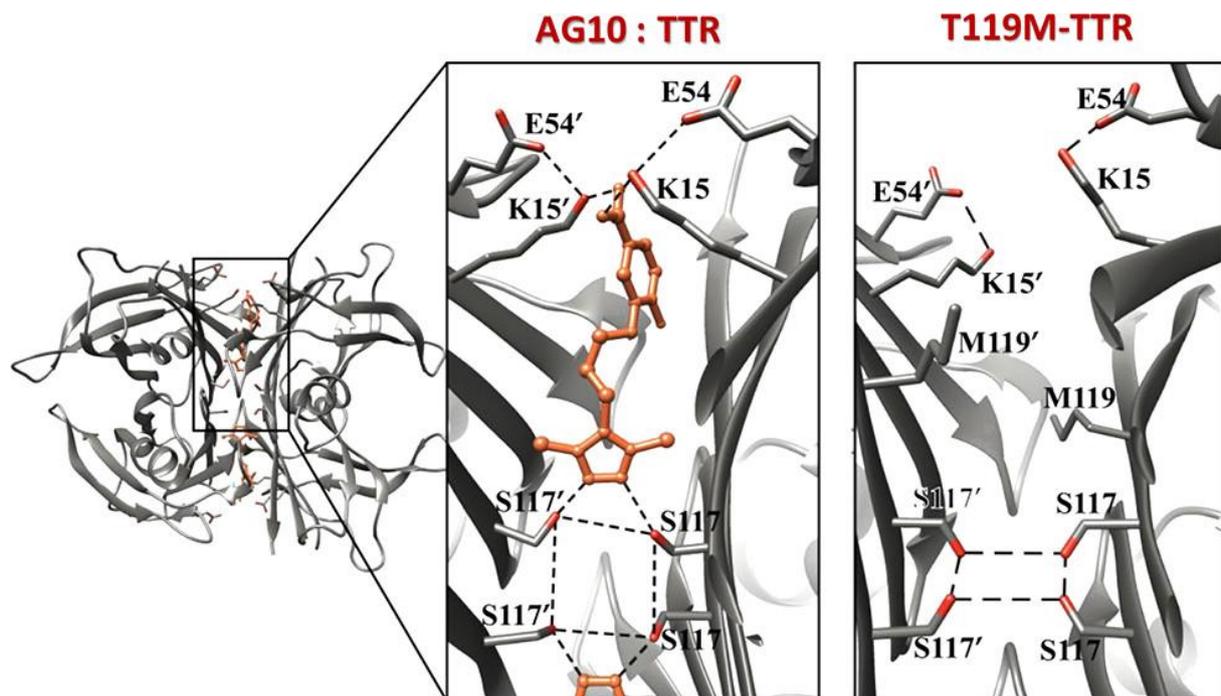


Abbildung 4: Röntgenstrukturen des T119M-Tetramers und von Acoramidis, gebunden an ein kinetisch destabilisiertes V112I-TTR, Quelle: [20]

Dem Pyrazolring von Acoramidis kommt hierbei eine besondere Bedeutung zu. Bei einer Bindung von Acoramidis an ein TTR-Tetramer fügt sich die Pyrazolstruktur tief in den

Hohlraum der T4-Bindungsstelle zwischen den beiden Dimeren ein und bildet Wasserstoffbrückenbindungen zu den S117/S117'-Resten aus. Auf diese Weise wird die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Serinresten der beiden Dimerstrukturen ermöglicht, ähnlich wie es bei der hochstabilen T119M-Mutation charakteristischerweise beobachtet wird (siehe Abbildung 4)[15]. Dadurch wird die Dissoziation in die Dimere, die den ersten Schritt bei der Entstehung der Monomere darstellt, deutlich erschwert [20].

Dieser einzigartige Mechanismus zur Stabilisierung des TTR-Tetramers, der bei anderen TTR-Stabilisatoren nicht in dieser Form beobachtet wird, erklärt die sehr effiziente Bindung und nahezu vollständige Stabilisierung des TTR-Tetramers durch Acoramidis [20]. Zudem stabilisiert Acoramidis das TTR-Tetramer auch effektiver als T4, der natürliche Ligand des TTR [15]. In vitro- und in vivo-Untersuchungen weisen darauf hin, dass Acoramidis eine sehr hohe Selektivität und Affinität für das TTR-Tetramer aufweist, sowohl in Puffer-Lösung ($79,7 \% \pm 1,2 \%$) als auch in Humanserum ($98,8 \% \pm 2,9 \%$). Darüber hinaus zeigt sich, dass Acoramidis insbesondere im Humanserum im Vergleich zu anderen Wirkstoffen derselben Wirkstoffklasse eine ausgeprägtere Stabilisierung des TTR-Tetramers bewirkt [20].

Acoramidis stellt somit als hochselektiver TTR-Stabilisator eine neue krankheitsmodifizierende Therapie mit einzigartigen Bindungseigenschaften in der Substanzklasse der TTR-Stabilisatoren für Patienten mit ATTR-CM dar, die den normalen Serum-TTR-Spiegel wiederherstellen kann und eine nahezu vollständige Stabilisierung des Tetramers bewirkt. Dadurch wird dem Fortschreiten der ATTR-CM durch weitere Ablagerung von Amyloid-Fibrillen im Herzen entgegengewirkt.

Dies untermauern auch die Ergebnisse der randomisierten, placebokontrollierten, multi-zentrischen, doppelblinden Phase-III-Studie ATTRIBUTE-CM-Studie, die die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Acoramidis belegt. Ziel dieser Phase III-Studie war es, die Sicherheit und Wirksamkeit von Acoramidis bei Patienten mit nachgewiesener ATTR mit Kardiomyopathie, sowohl bei Patienten mit Wildtyp- als auch mit hereditärer ATTR-CM, hinsichtlich der Progression der Erkrankung zu untersuchen [24]. Acoramidis zeigt statistisch signifikante Vorteile in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Die Vorteile von Acoramidis bestehen vor allem in einer verringerten Sterblichkeit, der Vermeidung von Hospitalisierungen und dem Aufhalten der sonst stetig fortschreitenden Abnahme der Belastbarkeit. Der Gesundheitszustand stabilisiert sich unter Behandlung mit Acoramidis und damit auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Darüber hinaus weist Acoramidis ein überzeugendes Sicherheitsprofil auf, das insbesondere bei kardialen unerwünschten Ereignissen wie Herzinsuffizienz und Herzerkrankungen deutliche Vorteile im Vergleich zur Placebo-Gruppe zeigt. Dabei weist Acoramidis eine konsistente Wirksamkeit und Sicherheit über alle relevanten Subgruppen hinweg auf. Diese gute Wirksamkeit begründet sich im in diesem Modul beschriebenen innovativen Wirkmechanismus von Acoramidis. Durch die schnelle und hochselektive TTR-Stabilisation wird das pathologisch verringerte TTR-Level der Patienten durch Acoramidis rasch angehoben und langfristig aufrechterhalten.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
BEYONTTRA ist indiziert zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie (ATTR-CM)	nein	10.02.2025	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben wurden der aktuellen Fachinformation zu BEYONTTRA[®] mit dem Stand Februar 2025 entnommen [25].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

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	

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 administrativen Angaben zum Arzneimittel sowie die Angaben zum Zulassungsstatus stammen aus der Fachinformation zu BEYONTTRA® sowie aus firmeninternen Informationen der Bayer AG.

Informationen zum Wirkmechanismus von Acoramidis stammen aus der Fachinformation sowie ausgewählter Fachliteratur.

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. Bezerra F, Saraiva MJ, Almeida MR (2020): Modulation of the Mechanisms Driving Transthyretin Amyloidosis. *Front Mol Neurosci*; 13:592644.
2. Ruberg FL, Berk JL (2012): Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*; 126(10):1286-300.
3. González-Duarte A, Ulloa-Aguirre A (2021): A Brief Journey through Protein Misfolding in Transthyretin Amyloidosis (ATTR Amyloidosis). *International Journal of Molecular Sciences*; 22:13158.
4. Dohrn MF, Ihne S, Hegenbart U, Medina J, Züchner SL, Coelho T, et al. (2021): Targeting transthyretin - Mechanism-based treatment approaches and future perspectives in hereditary amyloidosis. *Journal of Neurochemistry*; 156(6):802-18.

5. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. (2021): Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol*; 110(4):479-506.
6. Si J-B, Kim B, Kim JH (2021): Transthyretin Misfolding, A Fatal Structural Pathogenesis Mechanism. *International Journal of Molecular Sciences*; 22(9):4429.
7. Liz MA, Coelho T, Bellotti V, Fernandez-Arias MI, Mallaina P, Obici L (2020): A Narrative Review of the Role of Transthyretin in Health and Disease. *Neurol Ther*; 9(2):395-402.
8. Hammarstrom P, Jiang X, Hurshman AR, Powers ET, Kelly JW (2002): Sequence-dependent denaturation energetics: A major determinant in amyloid disease diversity. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 99 16427-32.
9. Zhao L, Buxbaum JN, Reixach N (2013): Age-related oxidative modifications of transthyretin modulate its amyloidogenicity. *Biochemistry*; 52(11):1913-26.
10. Liu K, Cho HS, Lashuel HA, Kelly JW, Wemmer DE (2000): A glimpse of a possible amyloidogenic intermediate of transthyretin. *Nat Struct Biol*; 7(9):754-7.
11. Ihne S, Morbach C, Sommer C, Geier A, Knop S, Störk S (2020): Amyloidosis-the Diagnosis and Treatment of an Underdiagnosed Disease. *Dtsch Arztebl Int*; 117(10):159-66.
12. Adam RD, Coriu D, Jercan A, Bădeliță S, Popescu BA, Damy T, et al. (2021): Progress and challenges in the treatment of cardiac amyloidosis: a review of the literature. *ESC Heart Fail*; 8(4):2380-96.
13. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS (2019): Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*; 73(22):2872-91.
14. Patel KS, Hawkins PN (2015): Cardiac amyloidosis: where are we today? *J Intern Med*; 278(2):126-44.
15. Penchala SC, Connelly S, Wang Y, Park MS, Zhao L, Baranczak A, et al. (2013): AG10 inhibits amyloidogenesis and cellular toxicity of the familial amyloid cardiomyopathy-associated V122I transthyretin. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 110(24):9992-7.
16. Donnelly JP, Hanna M (2017): Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*; 84(12 Suppl 3):12-26.
17. Judge DP, Gillmore JD, Alexander KM, Ambardekar AV, Cappelli F, Fontana M, et al. (2024): Long-Term Efficacy and Safety of Acoramidis in ATTR-CM: Initial Report From the Open-Label Extension of the ATTRIBUTE-CM Trial. *Circulation*:1-31.
18. Griffin JM, Rosenblum H, Maurer MS (2021): Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis. *Circ Res*; 128(10):1554-75.
19. Kim JH, Oroz J, Zweckstetter M (2016): Structure of Monomeric Transthyretin Carrying the Clinically Important T119M Mutation. *Angew Chem Int Ed Engl*; 55(52):16168-71.
20. Miller M, Pal A, Albusairi W, Joo H, Pappas B, Haque Tuhin MT, et al. (2018): Enthalpy-Driven Stabilization of Transthyretin by AG10 Mimics a Naturally Occurring Genetic Variant That Protects from Transthyretin Amyloidosis. *J Med Chem*; 61(17):7862-76.
21. Cristóbal Gutiérrez H, Pelayo-Negro AL, Gómez Gómez D, Martín Vega MÁ, Valero Domínguez M (2020): Overview of treatments used in transthyretin-related hereditary amyloidosis: a systematic review. *European Journal of Hospital Pharmacy*; 27(4):194-201.
22. Sekijima Y, Dendle MT, Wiseman RL, White JT, D'Haese W, Kelly JW (2006): R104H may suppress transthyretin amyloidogenesis by thermodynamic stabilization, but not by

- the kinetic mechanism characterizing T119 interallelic trans-suppression. *Amyloid*; 13(2):57-66.
23. Hammarström P, Schneider F, Kelly JW (2001): Trans-suppression of misfolding in an amyloid disease. *Science*; 293(5539):2459-62.
 24. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S, et al. (2024): Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*; 390(2):132-42.
 25. BridgeBio Europe B.V. (2025): BEYONTTRA 356 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2025 [Zugriff: 15.02.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.