

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Eplontersen (Wainzua[®])

AstraZeneca GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 23.04.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
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	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

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: Wirkmechanismus Eplontersen zur Behandlung einer hATTR-PN.....	9
Abbildung 2-2: Therapieansätze bei der ATTR.....	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASGR	Asialoglykoprotein-Rezeptoren
ASO	Antisense-Oligonukleotid
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATTR	Transthyretin-vermittelte Amyloidose
DNA	Desoxyribonukleinsäure (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
hATTR/ATTRv	Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose
hATTR-CM/ ATTRv-CM	Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose mit Kardiomyopathie
hATTR-PN/ ATTRv-PM	Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose mit Polyneuropathie
Leu	Leucin
LICA	Liganden-konjugiertes Antisense-Oligo-Nukleotid (<i>Ligand-conjugated Antisense Oligonucleotide</i>)
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (<i>Messenger Ribonucleic Acid</i>)
RNAi	Ribonukleinsäure (<i>Ribonucleic Acid</i>)-Interferenz
RISC	<i>Ribonucleic Acid-induced Silencing Complex</i>
siRNA	<i>Small Interfering Ribonucleic Acid</i>
TTR	Transthyretin
PZN	Pharmazentralnummer
Val	Valin

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:	Eplontersen
Handelsname:	Wainzua®
ATC-Code:	N07XX21
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

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
19462720	EU/1/24/1875/001	45 mg	1 Fertigpen

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.

Eplontersen (Wainzua®) wird angewendet zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (ATTRv) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 [1]. Bei Eplontersen handelt es sich um einen Wirkstoff, der monatlich als subkutane Injektion zur Anwendung durch Patient:innen oder Betreuungspersonen bestimmt ist.

Pathogenese der ATTR

Die Amyloidose bezeichnet eine Gruppe von Krankheiten, die durch die Ablagerung extrazellulärer, unlöslicher Fibrillen in verschiedenen Geweben und Organen gekennzeichnet ist. Bei der Transthyretin-vermittelten Amyloidose (ATTR), einer speziellen Form der Amyloidose, lagern sich fehlgefaltete TTR-Proteine in Form von Amyloid-Fibrillen in verschiedenen Organen ab. Die Symptomatik hängt jeweils vom betroffenen Organsystem ab [2]. Bei der genetisch bedingten ATTR, der sogenannten hereditären ATTR (hATTR¹), sind verschiedene Punktmutationen für die jeweilige Ausprägung verantwortlich [3, 4].

Zu der häufigsten klinischen Manifestation gehören TTR-Ablagerungen in peripheren Nerven, welche mit einer neurologischen Symptomatik, der sogenannten hATTR mit Polyneuropathie (hATTR-PN), einhergeht [2, 5, 6]. Zusätzlich zur Polyneuropathie akkumulieren TTR-Proteine häufig im Herzen und führen zu einer Erkrankung des Herzmuskels, einer sogenannten hATTR mit Kardiomyopathie (hATTR-CM) [5]. Die Erkrankung kann sich auch durch Funktionsstörungen der Niere (Nephropathie), gastrointestinales Beeinträchtigungen, einem pathologischen Gewichtsverlust (Kachexie) oder Erkrankungen der Augen äußern [2, 5, 7].

Zusätzlich kann die hATTR das autonome Nervensystem beeinträchtigen und somit Nerven schädigen [2, 5]. Die häufigsten Symptome bei der autonomen Neuropathie sind die Unfähigkeit des Körpers, den Kreislauf an eine aufrechte Position anzupassen (orthostatische Intoleranz, betrifft 74% der Patient:innen), Probleme mit dem Magen und Darm (gastrointestinale Dysfunktion, betrifft 71% der Patient:innen) und Schwierigkeiten, eine Erektion zu bekommen oder aufrechtzuerhalten (erektile Dysfunktion, betrifft 67% der Männer). Die gastrointestinalen Symptome sind vielfältig, einschließlich Durchfall, Fettstuhl (Steatorrhoe), Verstopfung, Bauchschmerzen, frühe Sättigung und pseudoobstruktive

¹ hATTR und ATTRv werden im vorliegenden Dossier synonym verwendet.

Darmerkrankungen. Es gibt mehrere Mechanismen, die die gastrointestinale Dysfunktion bei Amyloidose erklären könnten. Sie wird hauptsächlich durch die Amyloid-Ablagerung in der Mukosa, der Submukosa, der Muscularis propria und den Nerven, die den Verdauungstrakt steuern (dem enterischen autonomen Nervensystem), verursacht [2]. Beeinträchtigungen des autonomen Nervensystems können außerdem Störungen der Schweißsekretion (Anhidrose) und Inkontinenz umfassen [5].

Die hATTR und ihre jeweiligen Manifestationen beeinträchtigen die Lebensqualität der betroffenen Patient:innen erheblich. Wenn motorische Nervenbahnen von TTR-Ablagerungen betroffen sind, sind die Patient:innen zunächst auf Gehhilfen angewiesen, bis sie sich schließlich nicht mehr selbständig fortbewegen können und einen Rollstuhl benötigen oder bettlägerig werden [5]. Die starken Bewegungseinschränkungen führen dazu, dass die Patient:innen in der Regel auf Pflegeleistungen angewiesen sind, die meist von Angehörigen oder einer außenstehenden Person erbracht werden [8, 9]. In Kombination mit gastrointestinalen Manifestationen hat die hATTR einen negativen Einfluss auf den Ernährungszustand der Patient:innen und führt zu unbeabsichtigtem Gewichtsverlust (Kachexie) [10]. TTR-Ablagerungen verursachen zusätzlich Schwäche, Sensibilitätsverlust und Schmerzen. Folglich sind eine selbständige Berufsausübung, Freizeitaktivitäten und alltägliche Aufgaben über die Zeit zunehmend eingeschränkt [9]. Aufgrund des progredienten Charakters der Erkrankung leiden die Patient:innen häufig an Angstzuständen und Depressionen. Diese können aufgrund der Erbllichkeit der Erkrankung auch schon bei asymptomatischen Patient:innen auftreten, bedingt durch die Sorge über das mögliche Auftreten und das Ausmaß der Symptome [8]. Somit führt die hATTR nicht nur zu erheblichen körperlichen Einschränkungen und psychischen Belastungen, sondern beeinträchtigt auch die allgemeine Lebensqualität der Patient:innen stark. Im fortgeschrittenen Stadium führt die hATTR letztlich zum Tod [11, 12]. Die Mehrheit der Patient:innen mit hATTR versterben an Folgeerscheinungen, wie z.B. Infektionen, Nierenversagen oder Herzerkrankungen [13].

Das Protein TTR wird hauptsächlich in der Leber synthetisiert. Es dient nicht nur als Transportmittel für Thyroxin und Vitamin A, sondern spielt auch eine wichtige Rolle für das Nervensystem [14]. Es zirkuliert in seiner physiologisch aktiven Form als lösliches, homotetrameres Protein vorwiegend im Blutplasma und im Liquor von Gehirn und Rückenmark [15]. Die homotetramere Proteinstruktur kann in einzelne Monomere dissoziieren, die sich potenziell fehlerhaft falten und in der Folge schwer lösliche Fibrillen bilden.

Es sind über 140 Mutationen im TTR-Gen bekannt, welche die Stabilität der TTR-Tetramere verringern und somit deren Dissoziation und die Bildung von Amyloid-Fibrillen beschleunigen [16–21]. Vor allem wurden Punktmutationen identifiziert, welche zum Austausch einzelner Aminosäuren in der Aminosäuresequenz des TTR-Proteins führen. Eine der häufigsten Mutationen des Transthyretin-Gens ist die V30M-Mutation (eine Aminosäuresubstitution – Valin durch Methionin – in Position 30 des TTR-Proteins), die in ungefähr 50% der hATTR-Fälle weltweit zu finden ist und mit einer neurologischen Manifestation (hATTR-PN) in Verbindung steht [2, 5, 6]. Die kardiale Manifestation der hATTR ist mit einer L111M- (eine Aminosäuresubstitution – Leucin durch Methionin – in Position 111 des TTR-Proteins) und

V122I-Mutation (eine Aminosäuresubstitution – Valin durch Isoleucin – in Position 122 des TTR-Proteins) assoziiert [5].

Wirkmechanismus von Eplontersen

Eplontersen ist ein Liganden-konjugiertes Antisense-Oligonukleotid (*Ligand-conjugated Antisense Oligonucleotide*, LICA), welches darauf abzielt, die TTR-Produktion zu hemmen und somit die Ablagerung der Amyloid-Fibrillen zu verhindern [11, 22]. Es besteht aus 20 Basen, welche sowohl über Phosphodiester als auch Phosphorthioatdiester miteinander verbunden sind. Die Enden des Nukleotids sind dabei mit GalNAc-Zuckereinheiten (2'-O-2'-Methoxyethyl-modifizierten Ribonukleotiden) verknüpft. Durch diese LICA-Technologie wird Eplontersen gezielter von Leberzellen aufgenommen [23]. Die Asialoglykoprotein-Rezeptoren (ASGR), die sich auf der Oberfläche von Leberzellen befinden, binden Eplontersen über die Zuckereinheiten und leiten folglich die Aufnahme des Wirkstoffes über Endosomen ein [23, 24]. Dort werden die Zuckereinheiten abgebaut und das freigesetzte Antisense-Oligonukleotid (ASO) bindet hochselektiv an die Boten-Ribonukleinsäure (mRNA) des TTR durch Watson-Crick Basenpaarung [25]. Der gebildete Desoxyribonukleinsäure (*Deoxyribonucleic Acid*, DNA)-Doppelstrang wird von einer Endoribonuklease (RNase H1) erkannt und abgebaut [26, 27]. Die für die TTR-Proteinbiosynthese notwendige Menge TTR-mRNA wird dadurch verringert. Aufgrund der reduzierten Produktion des TTR-Proteins sinkt letztendlich der TTR-Serumspiegel und somit die Ablagerung von fehlgefalteten TTR-Monomeren als Amyloid-Fibrillen [22, 28]. Eplontersen unterbindet folglich direkt die Produktion des TTR-Proteins, sowie die Entstehung der krankheitsverursachenden Amyloid-Fibrillen und bietet eine Möglichkeit, die Entstehung und Symptomatik der hATTR-PN kausal zu behandeln (Abbildung 2-1).

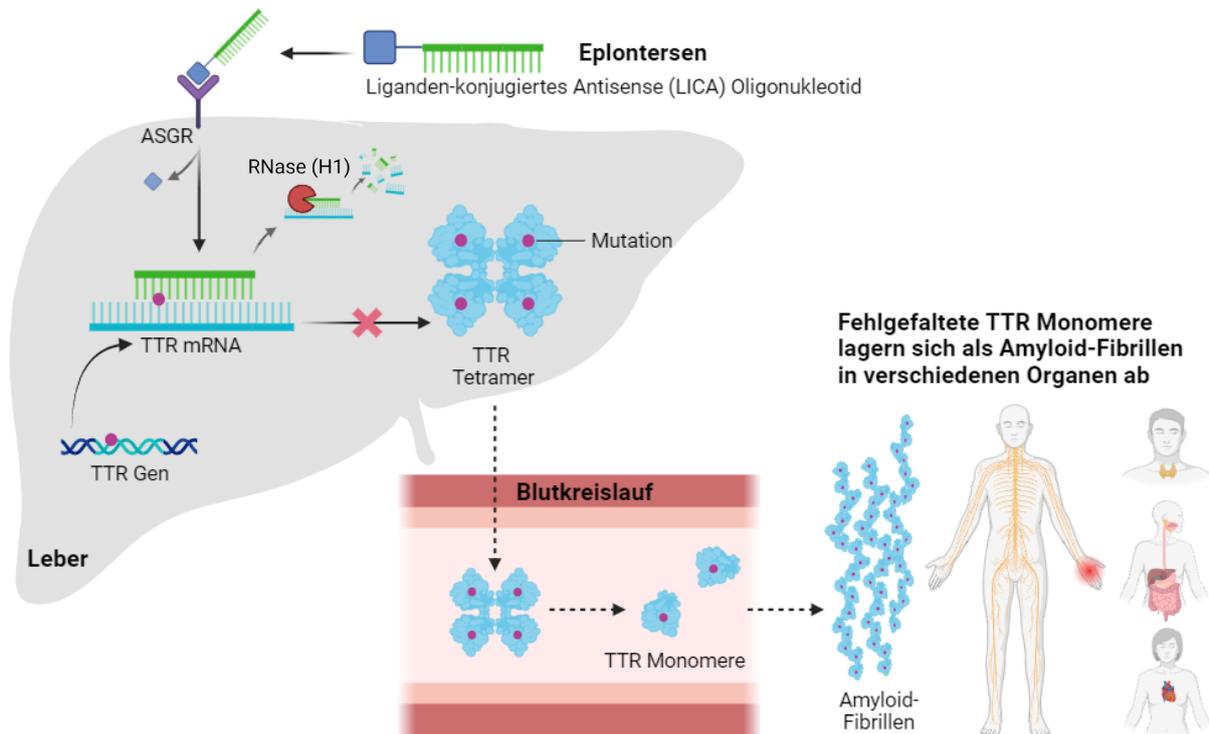


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus Eplontersen zur Behandlung einer hATTR-PN

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Modifiziert nach [29].

Eplontersen im Vergleich zu anderen Wirkstoffen in der Indikation

Behandlungsstrategien der hATTR können auf verschiedenen Ebenen der Pathophysiologie agieren und unterscheiden sich vor allem zwischen „*Silencern*“, welche die TTR-Synthese in der Leber hemmen, und den TTR-Stabilisatoren, welche die tetramere Struktur des TTR-Proteins stabilisieren, um einen Zerfall in Amyloid-bildende Monomere zu verhindern (Abbildung 2-2) [28]. In Deutschland sind „*Silencer*“, zu welchen Eplontersen, Inotersen, Patisiran und Vutrisiran gehören, sowie „*Stabilizer*“, wozu Tafamidis-Meglumin gehört, zugelassen.

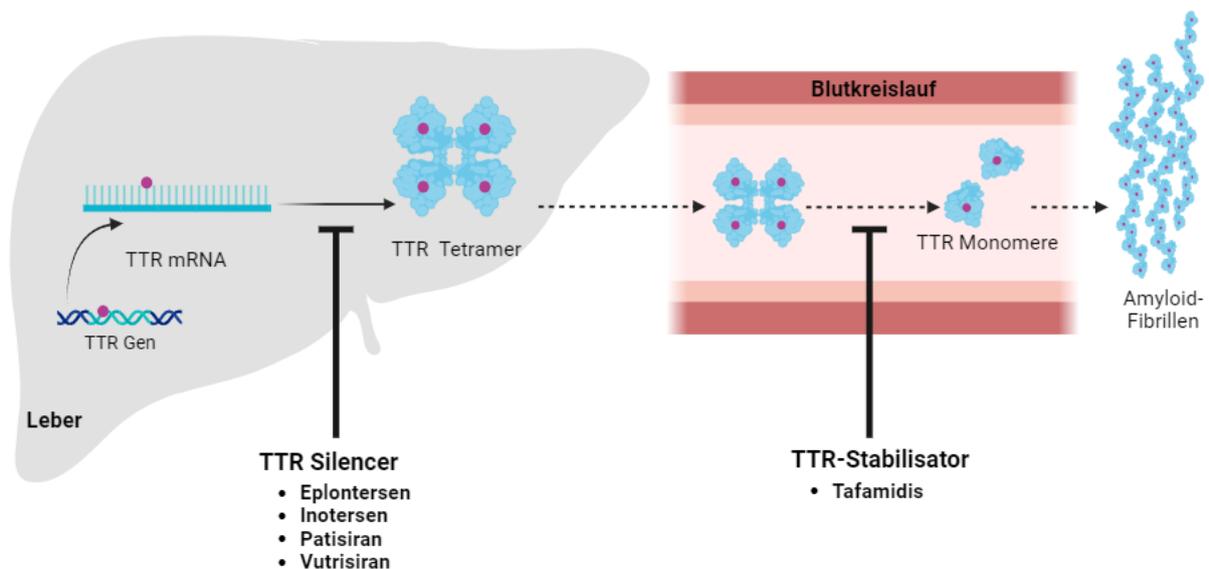


Abbildung 2-2: Therapieansätze bei der ATTR

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: Modifiziert nach [28].

Die „Silencer“ Eplontersen und Inotersen wirken, indem sie die TTR-Synthese in der Leber hemmen [22]. Beide Wirkstoffe gehören zu den ASO mit analoger Basensequenz. Obwohl beide Wirkstoffe den gleichen zellulären Mechanismus nutzen, unterscheiden sie sich in ihrer strukturellen Beschaffenheit (Abbildung 2-1). Im Gegensatz zu Inotersen ist Eplontersen mit Zuckereinheiten verknüpft, wodurch die Aufnahme durch die Leberzellen verbessert und somit eine erhöhte Wirksamkeit erreicht wird [23]. Ein weiterer struktureller Unterschied besteht in den intramolekularen Bindungen: Während das Inotersen-ASO vollständig über Phosphorthioatdiester verknüpft ist, besitzt Eplontersen sechs Phosphodiester-Bindungen. Der geringere Phosphorthioatdiester-Gehalt von Eplontersen schwächt sequenzabhängige proinflammatorische Effekte ab und führt dadurch zu einer besseren Verträglichkeit für die Patient:innen [30].

Bei den „Silencern“ Patisiran und Vutrisiran handelt es sich um „small interfering“ RNA (siRNA). Ähnlich wie bei Eplontersen und Inotersen, wird die mRNA des TTR-Gens abgebaut, um so die Bildung des TTR-Proteins zu unterbinden. Der Wirkmechanismus basiert jedoch 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 [31–34]. Die siRNA wird zuerst in einen Multiproteinkomplex, dem Ribonucleic Acid-induced Silencing Complex (RISC), inkorporiert und leitet dann den Abbau der TTR-mRNA ein, um die TTR-Proteinbiosynthese zu unterdrücken [31, 32, 35]. Der Wirkmechanismus der doppelsträngigen siRNA birgt Limitationen. Die Präsenz von zwei RNA-Strängen kann bei siRNA-basierten Medikamenten zu erhöhten Off-Target-Effekten führen, da sowohl der Sense- als auch der Antisense-Strang aktiv sein können [36]. Dies erhöht das Risiko unerwünschter Toxizität und kann beispielsweise

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

über die Aktivierung von Toll-like Rezeptoren Entzündungsprozesse fördern [37]. Im Gegensatz dazu sind ASO einzelsträngige RNA-Stränge, wodurch die Wahrscheinlichkeit unerwünschter Off-Target-Effekte sinkt [36].

Tafamidis-Meglumin ist ein Molekül, welches sich an TTR-Tetramere im Blutplasma bindet und diese stabilisiert. Dies resultiert in einer Verminderung der Dissoziation dieser TTR-Oligomere in potenziell amyloidogenen Monomer-Einheiten und verzögert die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit [38, 39]. Tafamidis-Meglumin stabilisiert TTR, unterbindet jedoch nicht grundlegend dessen Produktion. Dies kann zur Akkumulation von neurotoxischen TTR-Oligomeren im Körper der Patient:innen führen. Im Gegensatz dazu senken „Silencer“ wie Eplontersen die TTR-Produktion grundlegend, wodurch die Bildung von neurotoxischen Oligomeren vermieden wird. Daher könnten sie eine effektivere Therapieoption für hATTR-PN darstellen [40].

Die Auswahl der Therapie muss anhand von patientenindividuellen Gesichtspunkten erfolgen. Dazu gehören Aspekte rund um das Nutzen-Risiko-Profil, aber auch die Art der Anwendung [41, 42]. Eplontersen zeigt bei gleichzeitiger hoher Wirksamkeit ein vorteilhaftes Verträglichkeitsprofil. Neben der Erfüllung der Therapieziele ist Eplontersen einfach, nach entsprechender Schulung, eigenständig zu Hause applizierbar.

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
Wainzua [®] wird angewendet zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (ATTRv) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2.	nein	06.03.2025	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, wurden der Fachinformation von Eplontersen (Wainzua[®]) entnommen [1].

Detaillierte Angaben zur Zulassung von Eplontersen (Wainzua[®]) in Europa sind im European Public Assessment Report (EPAR) enthalten [43]. Dieser sowie weitere zulassungsrelevante Informationen und Dokumente werden online auf der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) veröffentlicht (<http://www.ema.europa.eu>).

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.

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten wurden der Fachinformation von Eplontersen (Wainzua[®]) entnommen [1].

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.

Administrative Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel und dessen Zulassungsstatus können der EMA-Homepage entnommen werden (<http://www.ema.europa.eu>). Weitere

Informationen zu Eplontersen (Wainzua[®]) wurden hauptsächlich dem öffentlich einsehbaren EPAR sowie vorliegenden Reviews entnommen. Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen referenziert.

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. AstraZeneca AB. Fachinformation Wainzua® 45 mg Injektionslösung im Fertigpen März 2025.
2. Pinto MV, Dyck PJB, Liewluck T. Neuromuscular amyloidosis: Unmasking the master of disguise. *Muscle Nerve*. 2021;64:23–36. doi:10.1002/mus.27150.
3. Dasari AKR, Hung I, Gan Z, Lim KH. Two distinct aggregation pathways in transthyretin misfolding and amyloid formation. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*. 2019;1867:344–9. doi:10.1016/j.bbapap.2018.10.013.
4. Pernice HF, Hahn K. Neurologische Manifestationen der ATTR-Amyloidose. [Neurological manifestations of ATTR amyloidosis]. *Inn Med (Heidelb)*. 2023;64:848–54. doi:10.1007/s00108-023-01570-6.
5. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31. doi:10.1186/1750-1172-8-31.
6. Carroll A, Dyck PJ, Carvalho M de, Kennerson M, Reilly MM, Kiernan MC, Vucic S. Novel approaches to diagnosis and management of hereditary transthyretin amyloidosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93:668–78. doi:10.1136/jnnp-2021-327909.
7. Luigetti M, Romano A, Di Paolantonio A, Bisogni G, Sabatelli M. Diagnosis and Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR) Polyneuropathy: Current Perspectives on Improving Patient Care. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:109–23. doi:10.2147/TCRM.S219979.
8. Lopes A, Sousa A, Fonseca I, Branco M, Rodrigues C, Coelho T, et al. Life paths of patients with transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy Val30Met: a descriptive study. *J Community Genet*. 2018;9:93–9. doi:10.1007/s12687-017-0338-0.
9. Stewart M, Shaffer S, Murphy B, Loftus J, Alvir J, Cicchetti M, Lenderking WR. Characterizing the High Disease Burden of Transthyretin Amyloidosis for Patients and Caregivers. *Neurol Ther*. 2018;7:349–64. doi:10.1007/s40120-018-0106-z.
10. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB. THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:61. doi:10.1186/1750-1172-9-61.
11. Coelho T, Ando Y, Benson MD, Berk JL, Waddington-Cruz M, Dyck PJ, et al. Design and Rationale of the Global Phase 3 NEURO-TTRransform Study of Antisense Oligonucleotide AKCEA-TTR-LRx (ION-682884-CS3) in Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy. *Neurol Ther*. 2021;10:375–89. doi:10.1007/s40120-021-00235-6.
12. Rintell D, Heath D, Braga Mendendez F, Cross E, Cross T, Knobel V, et al. Patient and family experience with transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM) and polyneuropathy (ATTR-PN) amyloidosis: results of two focus groups. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16:70. doi:10.1186/s13023-021-01706-7.

13. Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol.* 2021;268:2109–22.
14. Vieira M, Saraiva MJ. Transthyretin: a multifaceted protein. *Biomol Concepts.* 2014;5:45–54. doi:10.1515/bmc-2013-0038.
15. Chanoine JP, Alex S, Fang SL, Stone S, Leonard JL, Körhle J, Braverman LE. Role of transthyretin in the transport of thyroxine from the blood to the choroid plexus, the cerebrospinal fluid, and the brain. *Endocrinology.* 1992;130:933–8. doi:10.1210/endo.130.2.1733735.
16. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med.* 2018;28:10–21. doi:10.1016/j.tcm.2017.07.004.
17. Damas AM, Saraiva MJ. Review: TTR amyloidosis-structural features leading to protein aggregation and their implications on therapeutic strategies. *J Struct Biol.* 2000;130:290–9. doi:10.1006/jsbi.2000.4273.
18. González-López E, López-Sainz Á, Garcia-Pavia P. Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Progress and Hope. Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017;70:991–1004. doi:10.1016/j.rec.2017.05.036.
19. Quintas A, Vaz DC, Cardoso I, Saraiva MJ, Brito RM. Tetramer dissociation and monomer partial unfolding precedes protofibril formation in amyloidogenic transthyretin variants. *J Biol Chem.* 2001;276:27207–13. doi:10.1074/jbc.M101024200.
20. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol.* 2011;10:1086–97. doi:10.1016/S1474-4422(11)70246-0.
21. Hammarström P, Jiang X, Hurshman AR, Powers ET, Kelly JW. Sequence-dependent denaturation energetics: A major determinant in amyloid disease diversity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99 Suppl 4:16427–32. doi:10.1073/pnas.202495199.
22. Viney NJ, Guo S, Tai L-J, Baker BF, Aghajani M, Jung SW, et al. Ligand conjugated antisense oligonucleotide for the treatment of transthyretin amyloidosis: preclinical and phase 1 data. *ESC Heart Fail.* 2021;8:652–61.
23. Prakash TP, Yu J, Migawa MT, Kinberger GA, Wan WB, Østergaard ME, et al. Comprehensive Structure-Activity Relationship of Triantennary N-Acetylgalactosamine Conjugated Antisense Oligonucleotides for Targeted Delivery to Hepatocytes. *J Med Chem.* 2016;59:2718–33. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b01948.
24. Tanowitz M, Hettrick L, Revenko A, Kinberger GA, Prakash TP, Seth PP. Asialoglycoprotein receptor 1 mediates productive uptake of N-acetylgalactosamine-conjugated and unconjugated phosphorothioate antisense oligonucleotides into liver hepatocytes. *Nucleic Acids Res.* 2017;45:12388–400. doi:10.1093/nar/gkx960.
25. Shemesh CS, Yu RZ, Gaus HJ, Greenlee S, Post N, Schmidt K, et al. Elucidation of the Biotransformation Pathways of a Galnac3-conjugated Antisense Oligonucleotide in Rats and Monkeys. *Mol Ther Nucleic Acids.* 2016;5:e319. doi:10.1038/mtna.2016.31.
26. Bennett CF. Therapeutic Antisense Oligonucleotides Are Coming of Age. *Annu Rev Med.* 2019;70:307–21. doi:10.1146/annurev-med-041217-010829.
27. Crooke ST, Witztum JL, Bennett CF, Baker BF. RNA-Targeted Therapeutics. *Cell Metab.* 2018;27:714–39. doi:10.1016/j.cmet.2018.03.004.

28. Hough A, Wearden J, Almeida K de, Kaiser S. Review of Transthyretin Silencers, Stabilizers, and Fibril Removal Agents in the Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloid. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22:106. doi:10.1007/s11886-020-01374-2.
29. Hund E, Kristen A, Auer-Grumbach M, Geber C, Birklein F, Schulte-Mattler W, et al. Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose): Empfehlungen zum Management in Deutschland und Österreich. *Akt Neurol.* 2018;45:605–16.
30. Vollmer J, Jepsen JS, Uhlmann E, Schetter C, Jurk M, Wader T, et al. Modulation of CpG oligodeoxynucleotide-mediated immune stimulation by locked nucleic acid (LNA). *Oligonucleotides.* 2004;14:23–31. doi:10.1089/154545704322988021.
31. Zimmermann TS, Lee ACH, Akinc A, Bramlage B, Bumcrot D, Fedoruk MN, et al. RNAi-mediated gene silencing in non-human primates. *Nature.* 2006;441:111–4. doi:10.1038/nature04688.
32. Martínez T, Jiménez AI, Pañeda C. Short-interference RNAs: becoming medicines. *EXCLI J.* 2015;14:714–46. doi:10.17179/excli2015-297.
33. 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;391:806–11. doi:10.1038/35888.
34. Sharp PA. RNAi and double-strand RNA. *Genes Dev.* 1999;13:139–41.
35. Tatiparti K, Sau S, Kashaw SK, Iyer AK. siRNA Delivery Strategies: A Comprehensive Review of Recent Developments. *Nanomaterials (Basel)* 2017. doi:10.3390/nano7040077.
36. Gareri C, Polimeni A, Giordano S, Tammè L, Curcio A, Indolfi C. Antisense Oligonucleotides and Small Interfering RNA for the Treatment of Dyslipidemias. *J Clin Med* 2022. doi:10.3390/jcm11133884.
37. Jackson AL, Linsley PS. Recognizing and avoiding siRNA off-target effects for target identification and therapeutic application. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9:57–67. doi:10.1038/nrd3010.
38. Bulawa CE, Connelly S, Devit M, Wang L, Weigel C, Fleming JA, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109:9629–34. doi:10.1073/pnas.1121005109.
39. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation: Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln: Stand: August 2023. 2023. www.fachinfo.de. Accessed 15 Feb 2025.
40. Itzhaki Ben Zadok O, Falk RH. Variant and wild type transthyretin amyloidosis: two sides of the same coin or different currencies in different pockets? *Eur J Heart Fail.* 2023;25:525–7. doi:10.1002/ejhf.2808.
41. Dohrn MF, Auer-Grumbach M, Baron R, Birklein F, Escolano-Lozano F, Geber C, et al. Chance or challenge, spoilt for choice? New recommendations on diagnostic and therapeutic considerations in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: the German/Austrian position and review of the literature. *J Neurol.* 2021;268:3610–25. doi:10.1007/s00415-020-09962-6.
42. Schilling M, Auer-Grumbach M, Baron R, Birklein F, Escolano-Lozano F, Dohrn MF, et al. Hereditäre Transthyretinamyloidose (ATTRv-Amyloidose). *DGNeurologie.* 2020;3:369–83.
43. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Wainzua 2025.