

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

**Diffunisal (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit
Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2))**

Vom 7. Mai 2026

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
B.	Bewertungsverfahren	4
1.	Bewertungsgrundlagen	4
2.	Bewertungsentscheidung	4
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.2	Nutzenbewertung	4
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	5
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	6
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	10
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	11
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	11
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	12
5.1	Stellungnahme Purpose Pharma International AB	12
5.2	Stellungnahme PD Dr. Katrin Hahn, Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Charité, Berlin	20
5.3	Stellungnahme AstraZeneca GmbH.....	27
5.4	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI).....	33
5.5	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	37

D.	Anlagen	55
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	55
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61

A. Tragende Gründe und Beschluss

Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss sind gesondert dokumentiert und auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1280/#beschluesse>

Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 15.06.2026 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?7&year=2026&edition=BAnz+AT+15.07.2026>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. November 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Diflunisal eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. Februar 2026 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Diflunisal (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2)) - G



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Diflunisal (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2))

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Diflunisal
- **Handelsname:** Attrogy
- **Therapeutisches Gebiet:** hereditäre Amyloidose mit Polyneuropathie (Stoffwechselkrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Purpose Pharma International AB
- **Vorgangsnummer:** 2025-11-15-D-1271

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.11.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.02.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 09.03.2026
- **Beschlussfassung:** Anfang Mai 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 620,58 kB)

Modul 2

(PDF 314,32 kB)

Modul 3

(PDF 1,28 MB)

Modul 4

(PDF 1,56 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 757,66 kB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1280/>

16.02.2026 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Diflunisal (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2)) - G-BA Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Diflunisal (Attrogy)

Attrogy wird bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 zur Behandlung der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose (hATTR-Amyloidose) angewendet.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Diflunisal: Vutrisiran

Stand der Information: Oktober 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.02.2026 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 633,35 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 239,10 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 09.03.2026
 - Mündliche Anhörung: 23.03.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 16.03.2026 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word

(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **09.03.2026** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Diflunisal - 2025-11-15-D-1271*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 23.03.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.03.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Mai 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Diflunisal (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2)) - G

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed [\(Tipps zur Nutzung\)](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 23. März 2026 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Diflunisal**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Purpose Pharma International AB	06.03.2026
PD Dr. Katrin Hahn, Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Charité, Berlin	16.02.2026
AstraZeneca GmbH	09.03.2026
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	02.03.2026
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	09.03.2026
Dr. Stefan Gingele, Klinik für Neurologie, MHH, Hannover*	20.03.2026

*verfristet

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Purpose Pharma International AB						
Hr. Schmeil	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Schönhart	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Hinsch	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Hr. Smuglov	nein	ja	nein	nein	nein	nein
PD Dr. Katrin Hahn, Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Charité, Berlin						
Fr. PD Dr. Hahn	nein	ja	ja	ja	ja	nein
AstraZeneca GmbH						
Fr. Dr. Nordmeyer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Nitsche	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)						
Hr. Anton	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Hr. Herden	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Dr. Stefan Gingele, Klinik für Neurologie, MHH, Hannover						
Hr. Dr. Gingele	ja	ja	ja	ja	ja	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Purpose Pharma International AB

Datum	06.03.2026
Stellungnahme zu	Diflunisal/Attrogy®
Stellungnahme von	Purpose Pharma International AB

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Purpose Pharma International AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 16. Februar 2026 ist im Rahmen der Bewertung von Arzneimitteln gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Diflunisal (Attrogy®) veröffentlicht worden [1]. Diflunisal ist ein 2',4'-Difluorphenyl-Salicylat-Derivat mit langjähriger klinischer Anwendung als nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR). Mit Beschluss vom 17.07.2025 erteilte die Europäische Kommission die Zulassung zur Behandlung der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose (hATTR-Amyloidose [ATTRv]) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie (ATTRv-PN) der Stadien 1 oder 2 [2-4]. Die ATTRv-PN ist eine multisystemische Erkrankung mit einem heterogenen klinischen Bild, das sowohl neuropathische als auch kardiale Manifestationen umfassen kann. Es handelt sich dabei um eine seltene, erbliche, progrediente neurodegenerative Erkrankung, die durch Ablagerungen fehlgefalteter Transthyretin-Proteine (TTR) verursacht wird. Sie manifestiert sich primär als sensomotorische und autonome Polyneuropathie und führt zu einem fortschreitenden Verlust neurologischer Funktionen, einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität sowie – unbehandelt – zu einer deutlich verkürzten Lebenserwartung. Typische Symptome umfassen neuropathische Schmerzen, Gangunsicherheit, autonome Dysfunktionen sowie eine zunehmende funktionelle Abhängigkeit. Die Lebenserwartung beträgt ohne krankheitsmodifizierende Therapie 7 bis 12 Jahre nach	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Purpose Pharma International AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Symptombeginn und ist damit deutlich gegenüber der Allgemeinbevölkerung reduziert [5-7]. Trotz verfügbarer zielgerichteter Therapien besteht bei der ATTRv-PN weiterhin ein therapeutischer Bedarf: die Krankheitsprogression ist weiterhin eine große Herausforderung in der ATTRv-PN, welche mit einer erheblichen Morbidität und Einschränkung der Lebensqualität für Patienten verbunden ist. Primäres Therapieziel ist weiterhin die Stabilisierung neurologischer Symptome und die Verlangsamung der Krankheitsprogression [8]. Moderne RNA-gerichtete Therapeutika (1. Generation: Inotersen, Patisiran; 2. Generation: Vutrisiran, Eplontersen) reduzieren zwar die TTR-Produktion um etwa 74 – 83 % je nach Wirkstoff, es verbleiben jedoch relevante Mengen an fehlgefaltetem TTR im Kreislauf, was zu einer weiteren Ablagerung von Amyloid führen kann – insbesondere bei TTR-Varianten mit hoher Amyloidogenität und unter Berücksichtigung des Seeding-Effekts bereits vorhandener Amyloidfibrillen [8-12]. Zusätzlich kommen teils komplexe Applikationsschemata (intravenös oder subkutan), Überwachungsanforderungen, Vitamin-A-Supplementierung sowie ein relevantes Nebenwirkungsprofil hinzu, was sowohl für Ärzte als auch für Patienten eine Herausforderung darstellt. Dies limitiert ihre Anwendbarkeit insbesondere bei Patienten mit Kontraindikationen, erhöhter Vulnerabilität oder eingeschränkter Selbstinjektionsfähigkeit. Der TTR-Stabilisator Tafamidis ist auf frühe Krankheitsstadien (Stadium 1) begrenzt und weist eine eingeschränkte Evidenzlage für nicht-Valin-30-Methionin-Mutationen sowie für	

Stellungnehmer: Purpose Pharma International AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
fortgeschrittenere Stadien auf [13-17]. Darüber hinaus sind sowohl RNA-gerichtete Therapeutika als auch der TTR-Stabilisator Tafamidis während der Schwangerschaft kontraindiziert. Vor diesem Hintergrund besteht weiterhin ein signifikanter Bedarf an einer wirksamen, gut verträglichen und einfach anzuwendenden Therapieoption, die auch für Patienten in einem ATTRv-PN Stadium 1 oder 2 geeignet ist. Diflunisal adressiert diesen Bedarf als oral einnehmbarer TTR-Stabilisator, der die Dissoziation des TTR-Tetramers hemmt und somit die Amyloidbildung reduziert. Es bietet eine nicht-invasive Behandlungsalternative mit etabliertem Sicherheitsprofil, welche zu Hause eingenommen werden kann und dadurch größere Anreisewege zur Arztpraxis oder zum Behandlungszentrum vermeidet. Dies führt zu einer zusätzlichen Entlastung für Patienten, Angehörige und Pflegepersonen [18]. Als orale Therapieoption kann Diflunisal insbesondere für Patienten mit Injektionsangst oder Vorbehalten gegenüber parenteralen Applikationen eine relevante Erleichterung bieten. Weiterhin kann Diflunisal insbesondere für Patienten relevant sein, bei denen RNA-basierte Therapien aufgrund von Nebenwirkungen, Kontraindikationen, Applikationsbarrieren oder Versorgungsaspekten nicht geeignet sind. Diesbezüglich ist Diflunisal derzeit die einzige Therapie, die während des ersten und zweiten Trimesters der Schwangerschaft unter medizinischer Kontrolle angewendet werden kann. In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studie H-23750 wurden 130 Patienten mit ATTRv eingeschlossen, die	Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Attrogy mit dem Wirkstoff Diflunisal.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eine fortschreitende Polyneuropathie aufwiesen, überwiegend der Stadien 1 oder 2; 6 % der Patientinnen und Patienten befanden sich im Stadium 3. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem TTR-Genotyp (Nicht-Valin-30-Methionin vs. Valin-30-Methionin) und dem Studienstandort. Die Behandlung mit Diflunisal führte zu einer signifikanten Verlangsamung der Polyneuropathie-Progression im Vergleich zum Kontrollarm über einen Zeitraum von 24 Monaten [19]. Der primäre Endpunkt, gemessen anhand des Neuropathy Impairment Score +7 (NIS+7), zeigte nach 24 Monaten einen statistisch signifikanten Unterschied von 18,1 Punkten in der Least-Square (LS)-Mittelwert-Progression zugunsten von Diflunisal. Die LS-Mittelwert-Progression betrug 8,2 Punkte [95 %-Konfidenzintervall (KI), 2,9 bis 13,6 Punkte] in der Diflunisal-Gruppe gegenüber 26,3 Punkten [95 %-KI, 20,2 bis 32,4 Punkte] in der Placebo-Gruppe. Zusätzlich zeigten die sekundären Endpunkte Neuropathy Impairment Score (NIS) zur Bewertung der allgemeinen neurologischen Beeinträchtigung, Neuropathy Impairment Score Lower Limbs (NIS-LL) zur Fokussierung auf die unteren Extremitäten, Kumamoto Neurological Scale (KNS) Score zur Erfassung neurologischer Symptome bei ATTRv-PN sowie die körperliche Summenskala des SF-36 (Short-Form-36-Fragebogen) zur Messung der körperlichen Lebensqualität nach 24 Monaten signifikante Vorteile zugunsten von Diflunisal. Im European Public Assessment Report (EPAR) hebt die European Medicines Agency (EMA) zudem hervor, dass gemäß den Leitlinien der International Society of Amyloidosis das Evidenzniveau von Diflunisal als gleichwertig zu dem anderer derzeit verfügbarer pharmakologischer Therapien der ATTRv-PN eingestuft wird [8; 20].	Diflunisal ist zugelassen zur Behandlung der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose (hATTR-Amyloidose) mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA der Wirkstoff Vutrisiran bestimmt. Bei der zulassungsbegründenden Studie H-23750 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie. Die Gabe von Placebo im Vergleichsarm in der Studie H-23750 entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die vorgelegten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet. Für Erwachsene mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 ist demnach ein Zusatznutzen von Diflunisal gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Stellungnehmer: Purpose Pharma International AB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die meisten unerwünschten Ereignisse waren mild bis moderat, und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse waren zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Auch die EMA bestätigt im EPAR, dass Diflunisal insgesamt gut vertragen wurde und sich in der pivotalen Studie keine wesentlichen sicherheitsrelevanten Erkenntnisse ergaben, die das auf der bislang gesammelten klinischen Erfahrung beruhende etablierte Sicherheitsprofil von Diflunisal verändern würden. Dieses etablierte Sicherheitsprofil bezieht sich auf die im Laufe von mehr als 40 Jahren der Vermarktung als NSAR und jetzt auch zur Behandlung der ATTRv-PN gesammelten Daten. Weder aus der pivotalen Studie H-23750 (Beobachtungszeitraum: 2 Jahre) noch aus veröffentlichten unterstützenden Studien ergaben sich spezifische Risiken im Zusammenhang mit der Behandlung der ATTRv-PN [21-23]. Da die für die ATTRv-PN-Indikation eingesetzte Dosis niedriger ist als die historisch für NSAR-Indikationen verwendeten Dosierungen, ergibt sich für Diflunisal bei ATTRv-PN-Patienten ein zusätzlicher Sicherheitsvorteil [24]. Insgesamt zeigte Diflunisal eine robuste Wirksamkeit bei der Verlangsamung der Progression der Polyneuropathie und war im Allgemeinen gut verträglich. Das Sicherheitsprofil von Diflunisal ist durch langjährige Erfahrung in der klinischen Praxis sehr gut charakterisiert. Diflunisal ist für die Behandlung von Patienten mit einer ATTRv-PN der Stadien 1 oder 2 zugelassen und bietet daher eine orale Therapieoption für diese Population und adressiert möglicherweise mehrere bislang bestehende Versorgungsherausforderungen in diesem Anwendungsgebiet.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2026. IQWiG-Berichte - Nr. 2186 - Diflunisal (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Projekt: A25-144 - Version: 1.0 - Stand: 05.02.2026
2. Purpose Pharma 2025. Fachinformation - Attrogy 250 mg Filmtabletten - Stand der Information: 07.2025.
3. Europäische Kommission 2025. Summary of European Union decisions on marketing authorisations in respect of medicinal products from 1 July 2025 to 31 July 2025 - Stand: 19.8.2025.
4. Berk, J. L., Suhr, O. B., Obici, L., Sekijima, Y., Zeldenrust, S. R., Yamashita, T., Heneghan, M. A., Gorevic, P. D., Litchy, W. J. & Wiesman, J. F. 2013. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Jama*, 310, 2658–67.
5. Schilling, M., Auer-Grumbach, M., Baron, R., Birklein, F., Escolano-Lozano, F., Dohrn, M. F., Geber, C., Grether, N., Hagenacker, T., Hahn, K., Lehmann, H. C., Sachau, J., Schmidt, J., Schulte-Mattler, W., Sommer, C., Weiler, M. & Hund, E. 2020. Hereditäre Transthyretinamyloidose (ATTRv-Amyloidose). *DGNeurologie*, 3, 369–83.
6. Planté-Bordeneuve, V. & Said, G. 2011. Familial amyloid polyneuropathy. *The Lancet Neurology*, 10, 1086–97.
7. Adams, D., Suhr, O. B., Hund, E., Obici, L., Tournev, I., Campistol, J. M., Slama, M. S., Hazenberg, B. P., Coelho, T. & European Network for, T.-F. 2016. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Current opinion in neurology*, 29 Suppl 1, S14–S26.
8. Ando, Y., Adams, D., Benson, M. D., Berk, J. L., Planté-Bordeneuve, V., Coelho, T., Conceição, I., Ericzon, B.-G., Obici, L. & Rapezzi, C. 2022. Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis. *Amyloid*, 29, 143–55.
9. Planté-Bordeneuve, V. & Perrain, V. 2024. Vutrisiran: a new drug in the treatment landscape of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy. *Expert opinion on drug discovery*, 19, 393–402.
10. Coelho, T., Marques Jr, W., Dasgupta, N. R., Chao, C.-C., Parman, Y., França Jr, M. C., Guo, Y.-C., Wixner, J., Ro, L.-S. & Calandra, C. R. 2023. Eplontersen for hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *Jama*, 330, 1448–58.
11. Benson, M. D., Waddington-Cruz, M., Berk, J. L., Polydefkis, M., Dyck, P. J., Wang, A. K., Planté-Bordeneuve, V., Barroso, F. A., Merlini, G. & Obici, L. 2018. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, 379, 22–31.
12. Adams, D., Gonzalez-Duarte, A., O’Riordan, W. D., Yang, C.-C., Ueda, M., Kristen, A. V., Tournev, I., Schmidt, H. H., Coelho, T. & Berk, J. L. 2018. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *New england journal of medicine*, 379, 11–21.
13. Pfizer 2023. Fachinformation Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln - Stand der Information: August 2023.
14. AstraZeneca GmbH 2025. Fachinformation - Wainzua® 45 mg Injektionslösung im Fertigpen - Stand der Information: März 2025.
15. Alnylam Netherlands B.V. 2025. Fachinformation - Amvuttra® 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze - Stand der Information: Juni 2025.
16. Alnylam Netherlands B. V. 2024. Fachinformation - Onpattro® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand der Information: Mai 2024.

17. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. 2023. Fachinformation - Tegsedi® 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze - Stand der Information: November 2023.
18. Galan, L., Gonzalez-Moreno, J., Martínez-Sesmero, J. M., Muñoz-Beamud, F., Santos-Rubio, M. D., Tran, D., Lebeau, P., Stewart, M., Mallaina, P. & Tarilonte, P. 2021. Estimating the annual economic burden for the management of patients with transthyretin amyloid polyneuropathy in Spain. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 21, 967–73.
19. Berk, J. L. 2023. Clinical Study Report - The Effect of Diflunisal on Familial Amyloidosis A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, International Multi-Centre Trial of Diflunisal on Neurologic Disease Progression in 200 Familial Amyloid Subjects.
20. European Medicines Agency (EMA) 2025. Assessment report - Attrogy International non-proprietary name: diflunisal - Procedure No. EMEA/H/C/006248 - 28 August 2025 - EMA/161582/2025 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
21. Chao, C. C., Tzeng, S. R., Chiang, M. C., Hsueh, H. W., Hsieh, W. J., Chao, Y. C., Cheng, M. F., Lin, Y. H., Su, M. Y. & Huang, C. H. 2024. Diflunisal versus tafamidis on neuropathy and cardiomyopathy in hereditary transthyretin amyloidosis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 11, 2426–38.
22. Takahashi, R., Ono, K., Shibata, S., Nakamura, K., Komatsu, J., Ikeda, Y., Ikeda, T., Samuraki, M., Sakai, K. & Iwasa, K. 2014. Efficacy of diflunisal on autonomic dysfunction of late-onset familial amyloid polyneuropathy (TTR Val30Met) in a Japanese endemic area. *Journal of the Neurological Sciences*, 345, 231–5.
23. Wixner, J. Open-label treatment data from the Swedish SveaTTR registry support the efficacy of diflunisal for hereditary transthyretin amyloidosis. ISA PC100 (#116), 2024 Rochester.
24. Merck & CO., I. 2007. Fachinformation - DOLOBID® 250 mg/500 mg Filmtabletten - Stand der Information: Januar 2007.

5.2 Stellungnahme PD Dr. Katrin Hahn, Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Charité, Berlin

Datum	16. Februar 2026
Stellungnahme zu	Dilfunisal/Attrogy
Stellungnahme von	PD Dr. Katrin Hahn

Abkürzungen:

ATTRv-Amyloidose	hereditäre Transthyretin Amyloidose
ATTRv assoziierte PNP	hereditäre Transthyretin Amyloidose assoziierte Polyneuropathie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Katrin Hahn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Behandlung von Patient:Innen mit systemischen Amyloidosen wird durch die Stellungnehmerin seit vielen Jahren in einem interdisziplinären Zentrum Amyloidosis Center Charité Berlin (ACCB) (https://amyloidosis-center.charite.de/) durchgeführt. Es besteht eine wissenschaftliche Expertise mit Schwerpunkt Transthyretin (TTR) Amyloidosen (https://orcid.org/0000-0002-6013-0072). Persönliche Erfahrungen in der Behandlung mit Diflunisal bestehen nicht.	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
In den letzten Jahren hat sich das kausal therapeutische Spektrum der TTR Amyloidosen deutlich erweitert. Im klinischen Alltag werden Patient:Innen mit einer symptomatischen ATTRv Polyneuropathie im Stadium 1 und 2 präferentiell mit second generation TTR-Silencern (Vutrisiran und Eplontersen) behandelt.	<u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> zu 1. Im Anwendungsgebiet sind neben Diflunisal die Wirkstoffe Tafamidis (ATTR-Polyneuropathie Stadium 1), Eplontersen (hereditäre ATTR-Polyneuropathie Stadium 1 und 2), Inotersen (hereditäre ATTR-Polyneuropathie Stadium 1 und 2), Patisiran (hereditäre ATTR-Polyneuropathie Stadium 1 und 2) und Vutrisiran (hereditäre ATTR-Polyneuropathie Stadium 1 und 2) zugelassen. zu 2. Grundsätzlich kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Leber- bzw. Herztransplantation als nicht-medikamentöse Behandlungsoption in Betracht. zu 3. Für das Anwendungsgebiet der hereditären ATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie liegen folgende Beschlüsse über die

Stellungnehmer: PD Dr. Katrin Hahn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor: – Inotersen (Beschluss vom 22. März 2019) – Tafamidis (Beschluss vom 20. Mai 2021) – Vutrisiran (Beschluss vom 6. April 2023) – Patisiran (Beschluss vom 16. Mai 2024) – Eplontersen (Beschluss vom 16.10.2025) zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Zur Behandlung der hereditären ATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 sind die TTR-Silencer Vutrisiran, Patisiran, Inotersen und Eplontersen zugelassen. Zusätzlich ist der TTR-Stabilisator Tafamidis zur Anwendung bei ATTR-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie ausschließlich im Stadium 1 zugelassen. Insgesamt ist die Evidenzlage im vorliegenden Anwendungsgebiet limitiert. Zur

Stellungnehmer: PD Dr. Katrin Hahn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Behandlung von Erwachsenen mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 konnten zwei Leitlinien¹ identifiziert werden, die jedoch nicht vollständig den methodischen Anforderungen entsprechen, aber mangels höherwertiger Evidenz ergänzend herangezogen werden. Diese empfehlen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie mit den zugelassenen krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln, wobei die TTR-Silencer gegenüber dem TTR-Stabilisator bevorzugt werden. Die TTR-Silencer werden gegenüber dem TTR-Stabilisator im vorliegenden Anwendungsgebiet auch gemäß der schriftlichen Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie gemäß den Ausführungen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung bevorzugt verwendet, wobei die beiden TTR-Silencer Vutrisiran und Eplontersen vorrangig eingesetzt werden. Für Vutrisiran wurde im Rahmen der Nutzenbewertung ein geringer Zusatznutzen gegenüber Patisiran festgestellt. Für Patisiran wurde ein geringerer Nutzen gegenüber Vutrisiran festgestellt. Für Inotersen wurde im Rahmen einer Orphan Drug-Nutzenbewertung ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

¹ Condoluci A, Theaudin M, Schwotzer R, Pazhenkottil AP, Arosio P, Averaimo M, et al. Management of transthyretin amyloidosis. Swiss Med Wkly 2021;151:w30053.

Karam C, Mauermann ML, Gonzalez-Duarte A, Kaku MC, Ajroud-Driss S, Brannagan TH, et al. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the United States: recommendations from a panel of experts. Muscle Nerve 2024;69(3):273-287.

Stellungnehmer: PD Dr. Katrin Hahn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(Inotersen vs. Placebo) bestimmt. Für die Wirkstoffe Tafamidis und Eplontersen konnte in Ermangelung direkt vergleichender Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen festgestellt werden. Die Therapieentscheidung zur Durchführung einer Leber- bzw. Herztransplantation ist stark von einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung abhängig und kommt zudem nur für Patientinnen und Patienten in Frage, die definierte Kriterien bezüglich ihres Erkrankungsgrades, Allgemeinzustandes und Alters erfüllen. Zudem bemisst die DGN der orthotopen Lebertransplantation aufgrund moderner medikamentöser Alternativen keinen Stellenwert mehr bei. Basierend auf der Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie unter Berücksichtigung der im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewerteten Vergleiche wird in der Gesamtschau für Diflunisal zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 der Wirkstoff Vutrisiran als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Der Wirkstoff Inotersen wird aufgrund seines Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils und seines geringen Stellenwerts in der deutschen Versorgungspraxis nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen. Auch der Wirkstoff Tafamidis wird nicht (mehr) als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption

Stellungnehmer: PD Dr. Katrin Hahn

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	angesehen, da er in der deutschen Versorgungspraxis nur noch nachrangig im Vergleich zu Vutrisiran eingesetzt wird. Der Wirkstoff Patisiran stellt insbesondere aufgrund des festgestellten geringeren Nutzens gegenüber Vutrisiran ebenfalls keine gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption dar. Bei dem Wirkstoff Eplontersen handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet, dessen therapeutischer Stellenwert nicht abschließend beurteilt werden kann (Zulassung 6. März 2025). Für den Wirkstoff Eplontersen konnte mit Beschluss des G-BA vom 16. Oktober 2026 mangels vergleichender Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen festgestellt werden. Für den vorliegenden Beschluss wird Eplontersen nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein. Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Katrin Hahn

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis: entfällt

5.3 Stellungnahme AstraZeneca GmbH

Datum	09. März 2026
Stellungnahme zu	Diflunisal (Attrogy®)
Stellungnahme von	<i>AstraZeneca GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 16. Februar 2026 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a SGB V für den Wirkstoff Diflunisal. Attrogy® wird bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 zur Behandlung der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose (hATTR-Amyloidose) angewendet. Mit Veröffentlichung der Nutzenbewertung auf der Internetseite des G-BA wird gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen Gelegenheit gegeben zu der Nutzenbewertung des Arzneimittels schriftlich Stellung zu nehmen. Als verantwortlicher pharmazeutischer Unternehmer für das in Deutschland verfügbare Arzneimittel Wainzua® (Eplontersen), welches zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (ATTRv) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 zugelassen ist, sehen wir uns, die AstraZeneca GmbH, durch die Nutzenbewertung (IQWiG-Bericht Nr. 2186) von Diflunisal als unmittelbar betroffen und nehmen wie folgt Stellung.	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AstraZeneca GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
fehlenden vergleichenden Evidenz, bleibt Diflunisal eine Option für ausgewählte Einzelfälle.	Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA der Wirkstoff Vutrisiran bestimmt. Bei der zulassungsbegründenden Studie H-23750 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie. Die Gabe von Placebo im Vergleichsarm in der Studie H-23750 entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die vorgelegten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet. Für Erwachsene mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 ist demnach ein Zusatznutzen von Diflunisal gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Stewart, M., et al., *Characterizing the high disease burden of transthyretin amyloidosis for patients and caregivers*. Neurology and Therapy, 2018. **7**(2): p. 349-364.
2. AstraZeneca, A.B., *Fachinformation Wainzua® 45 mg Injektionslösung im Fertigpen*, in Stand: März 2025. 2025.
3. Bayer Vital GmbH, *Fachinformation BEYONTTRA® 356 mg Filmtabletten* 2025.

5.4 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)

Datum	02. März 2026
Stellungnahme zu	Diflunisal / Attrogy
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einordnung in den Therapiekontext</u> die hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose (hATTR-Amyloidose, ATTRv-PN) ist eine seltene, progressive und lebenslimitierende Erkrankung, die zu schwerer Polyneuropathie (ATTRv-PN) und eingeschränkter Lebensqualität führt. Trotz bestehender Therapien besteht ein medizinischer Bedarf insbesondere nach oralen und gut verträglichen Behandlungsoptionen. Diflunisal wurde am 17. Juli 2025 von der Europäischen Arzneimittelagentur EMA zur Behandlung der ATTRv-PN im Stadium 1 oder 2 zugelassen. Diflunisal wirkt als TTR-Stabilisator und reduziert die Bildung von Amyloidfibrillen, die für die Progression der Erkrankung verantwortlich sind. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Diflunisal wurden in einer internationalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie mit 130 Patienten über 24 Monate untersucht. Die Studie zeigte eine statistisch signifikante Verlangsamung der neurologischen Progression (gemessen am neuropathy impairment score + 7 (NIS+7-Score)) sowie eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (SF-36-Fragebogen (Short Form Health 36)) im Vergleich zu Placebo. Diflunisal wurde im Allgemeinen gut vertragen, mit leichten gastrointestinalen Beschwerden als häufigster Nebenwirkung. Diflunisal ist die erste und einzige orale Therapie, die in zwei Krankheitsstadien zugelassen ist. Zudem ist es die einzige Therapie, die	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Attrogy mit dem Wirkstoff Diflunisal. Diflunisal ist zugelassen zur Behandlung der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose (hATTR-Amyloidose) mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA der Wirkstoff Vutrisiran bestimmt.

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
im ersten und zweiten Trimester der Schwangerschaft unter Überwachung eingesetzt werden darf. Somit adressiert ATTROGY® den bestehenden ungedeckten medizinischen Bedarf bei der Behandlung der hATTR-Amyloidose durch seine Wirksamkeit und einfache Verabreichung. Die Zulassung von ATTROGY® bietet eine wertvolle Ergänzung zu bestehenden Therapieoptionen und trägt dazu bei, die Versorgung für Patienten mit ATTRv-PN zu verbessern.	Bei der zulassungsbegründenden Studie H-23750 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie. Die Gabe von Placebo im Vergleichsarm in der Studie H-23750 entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die vorgelegten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet. Für Erwachsene mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 ist demnach ein Zusatznutzen von Diflunisal gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	09.03.2026
Stellungnahme zu	Diflunisal (Attrogy)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Tobias Herden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. Februar 2026 eine Nutzenbewertung zu Diflunisal (Attrogy) von Purpose Pharma International AB veröffentlicht. Diflunisal ist unter anderem indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Vutrisiran fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorlägen. Diese Einschätzung entspricht der des Herstellers.	Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Attrogy mit dem Wirkstoff Diflunisal. Diflunisal ist zugelassen zur Behandlung der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose (hATTR-Amyloidose) mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA der Wirkstoff Vutrisiran bestimmt. Bei der zulassungsbegründenden Studie H-23750 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie. Die Gabe von Placebo im Vergleichsarm in der Studie H-23750 entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die vorgelegten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet. Für Erwachsene mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 ist demnach ein Zusatznutzen von Diflunisal gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	<u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> zu 1. Im Anwendungsgebiet sind neben Diflunisal die Wirkstoffe Tafamidis (ATTR-Polyneuropathie Stadium 1), Eplontersen (hereditäre ATTR-Polyneuropathie Stadium 1 und 2), Inotersen (hereditäre ATTR-Polyneuropathie Stadium 1 und 2), Patisiran (hereditäre ATTR-Polyneuropathie Stadium 1 und 2) und Vutrisiran (hereditäre ATTR-Polyneuropathie Stadium 1 und 2) zugelassen. zu 2. Grundsätzlich kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Leber- bzw. Herztransplantation als nicht-medikamentöse Behandlungsoption in Betracht. zu 3. Für das Anwendungsgebiet der hereditären ATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor: – Inotersen (Beschluss vom 22. März 2019) – Tafamidis (Beschluss vom 20. Mai 2021) – Vutrisiran (Beschluss vom 6. April 2023) – Patisiran (Beschluss vom 16. Mai 2024) – Eplontersen (Beschluss vom 16.10.2025) zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Zur Behandlung der hereditären ATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 sind die TTR-Silencer Vutrisiran, Patisiran, Inotersen und Eplontersen zugelassen. Zusätzlich ist der TTR-Stabilisator Tafamidis zur Anwendung bei ATTR-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie ausschließlich im Stadium 1 zugelassen. Insgesamt ist die Evidenzlage im vorliegenden Anwendungsgebiet limitiert. Zur Behandlung von Erwachsenen mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 konnten zwei Leitlinien² identifiziert werden, die jedoch nicht vollständig den methodischen Anforderungen entsprechen, aber mangels höherwertiger Evidenz ergänzend herangezogen werden. Diese empfehlen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie mit den zugelassenen krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln, wobei

² Condoluci A, Theaudin M, Schwotzer R, Pazhenkottil AP, Arosio P, Averaimo M, et al. Management of transthyretin amyloidosis. Swiss Med Wkly 2021;151:w30053.
Karam C, Mauermann ML, Gonzalez-Duarte A, Kaku MC, Ajroud-Driss S, Brannagan TH, et al. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the United States: recommendations from a panel of experts. Muscle Nerve 2024;69(3):273-287.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die TTR-Silencer gegenüber dem TTR-Stabilisator bevorzugt werden. Die TTR-Silencer werden gegenüber dem TTR-Stabilisator im vorliegenden Anwendungsgebiet auch gemäß der schriftlichen Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie gemäß den Ausführungen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung bevorzugt verwendet, wobei die beiden TTR-Silencer Vutrisiran und Eplontersen vorrangig eingesetzt werden. Für Vutrisiran wurde im Rahmen der Nutzenbewertung ein geringer Zusatznutzen gegenüber Patisiran festgestellt. Für Patisiran wurde ein geringerer Nutzen gegenüber Vutrisiran festgestellt. Für Inotersen wurde im Rahmen einer Orphan Drug-Nutzenbewertung ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen (Inotersen vs. Placebo) bestimmt. Für die Wirkstoffe Tafamidis und Eplontersen konnte in Ermangelung direkt vergleichender Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen festgestellt werden. Die Therapieentscheidung zur Durchführung einer Leber- bzw. Herztransplantation ist stark von einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung abhängig und kommt zudem nur für Patientinnen und Patienten in Frage, die definierte Kriterien bezüglich ihres Erkrankungsgrades, Allgemeinzustandes und Alters erfüllen. Zudem bemisst die DGN der orthotopen

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Lebertransplantation aufgrund moderner medikamentöser Alternativen keinen Stellenwert mehr bei. Basierend auf der Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie unter Berücksichtigung der im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewerteten Vergleiche wird in der Gesamtschau für Diflunisal zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 der Wirkstoff Vutrisiran als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Der Wirkstoff Inotersen wird aufgrund seines Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils und seines geringen Stellenwerts in der deutschen Versorgungspraxis nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen. Auch der Wirkstoff Tafamidis wird nicht (mehr) als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption angesehen, da er in der deutschen Versorgungspraxis nur noch nachrangig im Vergleich zu Vutrisiran eingesetzt wird. Der Wirkstoff Patisiran stellt insbesondere aufgrund des festgestellten geringeren Nutzens gegenüber Vutrisiran ebenfalls keine gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption dar. Bei dem Wirkstoff Eplontersen handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet, dessen therapeutischer Stellenwert nicht abschließend beurteilt werden kann (Zulassung 6. März 2025). Für den Wirkstoff Eplontersen konnte mit Beschluss des G-BA vom 16. Oktober 2026 mangels

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vergleichender Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen festgestellt werden. Für den vorliegenden Beschluss wird Eplontersen nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein. Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme Dr. med. Stefan Gingele, Medizinische Hochschule Hannover (verfristet)

Datum	20.03.2026
Stellungnahme zu	Diflunisal (ATTROGY)
Stellungnahme von	Dr. med. Stefan Gingele Facharzt für Neurologie Gründungsmitglied des Amyloidosezentrums Niedersachsen Medizinische Hochschule Hannover Klinik für Neurologie OE 7210, Carl-Neuberg-Str. 1 30625 Hannover, Deutschland Tel.: +49 511 532-3816 Gingele.stefan@mh-hannover.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. med. Stefan Gingele

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die hereditäre Transthyretin-Amyloidose (hATTR) ist eine schwerwiegende Multisystemerkrankung, welche unbehandelt innerhalb weniger Jahre zum Tod führen kann. Transthyretin (TTR) ist eine Homo-Tetramer, d.h. ein Tetramer bestehend aus vier identischen Monomeren, welches zu mehr als 90% in der Leber und zu einem deutlich geringeren Anteil im Plexus choroideus des Gehirns und in der Netzhaut gebildet wird. TTR ist ein Transportprotein für Thyroxin (T4) und den Retinol-Vitamin-A-Komplex. Der hereditären Transthyretin-Amyloidose liegt eine von mittlerweile mehr als 100 beschriebenen pathogenen Varianten (=Mutationen) zu Grunde, welche ganz überwiegend zu einer verstärkten Instabilität des TTR-Tetramers und damit zu einer vermehrten Dissoziation des Tetramers in amyloidogene Monomere und in der Folge zu Oligomerisation und Fibrillenbildung mit letztendlicher interstitieller Amyloidablagerung in verschiedenen Geweben und Organen. Klinisch im Vordergrund stehen in erster Linie eine progrediente Polyneuropathie, d.h. eine Schädigung des peripheren Nervensystems, sowie eine Kardiomyopathie. Darüberhinaus können auch zahlreiche andere Organsysteme wie der Magen-Darm-Trakt, die Nieren oder die Augen betroffen sein. Die Polyneuropathie infolge der Erkrankung wird als hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN) bezeichnet. Bei der Polyneuropathie können verschiedene Faserqualitäten wie sensible, motorische oder autonome Nervenfasern betroffen sein.	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Dr. med. Stefan Gingele

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Charakteristisch hierbei ist das rasche Voranschreiten der Polyneuropathie mit Entwicklung von atrophen Lähmungen der Extremitäten und zunehmender Gangstörung und folgender Immobilität bis hin zu Verlust der Gehfähigkeit mit Bindung an Rollstuhl und/oder Bett. Die neben der Polyneuropathie häufig gleichzeitig vorhandene Multi-Organ-Beteiligung und hierbei insbesondere auch die Kardiomyopathie mit Herzinsuffizienz führen zusätzlich zu enormen Einschränkungen von Lebensqualität, Selbstständigkeit und sozialer Teilhabe. Entscheidend für die Prognose der Erkrankung ist die frühe Diagnose und frühe Einleitung einer krankheits-spezifischen Therapie. U.a. aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und ihres Multisystemcharakters sind die Diagnose und damit auch der Therapiebeginn allerdings häufig um Jahr verzögert, was die Prognose der Patient:innen maßgeblich verschlechtert. <u>Therapiemöglichkeiten und Wirkmechanismen</u> Die aktuelle Therapielandschaft der hATTR mit Polyneuropathie umfasst 2 Therapieprinzipien, um in die Amyloidkaskade einzugreifen: 1. Die Hemmung der Transthyretin-Synthese direkt in der Leber. Hierfür stehen mittlerweile 4 verschiedene sogenannte „Gene-Silencer“ (Patisiran, Inotersen, Vutrisiran und Eplontersen) zur Verfügung. Durch Anwendung dieser Medikamente kommt es zu einer deutlichen Reduktion des Serum-TTR-Spiegels sodass sich	<u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> zu 1. Im Anwendungsgebiet sind neben Diflunisal die Wirkstoffe Tafamidis (ATTR-Polyneuropathie Stadium 1), Eplontersen (hereditäre ATTR-Polyneuropathie Stadium 1 und 2), Inotersen (hereditäre ATTR-Polyneuropathie Stadium 1 und 2), Patisiran (hereditäre ATTR-Polyneuropathie Stadium 1 und 2) und

Stellungnehmer: Dr. med. Stefan Gingele

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
keine bzw. deutlich weniger neue Amyloidablagerungen bilden können. 2. TTR-Tetramer Stabilisatoren. Diese greifen auf einer anderen Ebene der Amyloidkaskade ein und stabilisieren das TTR-Tetramer, sodass es zu einer verringerten Dissoziation des TTR-Tetramers in die amyloidogenen Monomere kommt. Auch hierdurch soll die Bildung neuer Amyloidablagerungen reduziert bzw. aufgehalten werden. Für die hATTR-PN steht bisher hier nur Tafamidis in der Dosis von 20mg zur Verfügung und jetzt neu auch Diflunisal. <u>Versorgungsalltag</u> Randomisierte, kontrollierte klinische Studien zum Vergleich der klinischen Effektivität der verschiedenen zugelassenen Therapien für die hATTR-PN liegen bisher nicht vor. Im klinischen Alltag dominieren bei der Behandlung der hATTR-PN jedoch die sogenannten Gene-Silencer, u.a. da diese in den Zulassungsstudien einen überzeugenden, deutlichen klinischen Effekt auf die Polyneuropathie hatten. Hierbei ist insbesondere das Vutrisiran sowie in geringerem Maß das Eplontersen zu nennen. Diese sind beide Vertreter der 2. Generation der Gene-Silencer und müssen nur alle 3 Monate bzw. 1x/Monat subkutan verabreicht werden. Darüberhinaus weisen diese beiden Therapien ein gutes Sicherheitsprofil auf.	Vutrisiran (hereditäre ATTR-Polyneuropathie Stadium 1 und 2) zugelassen. zu 2. Grundsätzlich kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Leber- bzw. Herztransplantation als nicht-medikamentöse Behandlungsoption in Betracht. zu 3. Für das Anwendungsgebiet der hereditären ATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie liegen folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor: – Inotersen (Beschluss vom 22. März 2019) – Tafamidis (Beschluss vom 20. Mai 2021) – Vutrisiran (Beschluss vom 6. April 2023) – Patisiran (Beschluss vom 16. Mai 2024) – Eplontersen (Beschluss vom 16.10.2025) zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Stellungnehmer: Dr. med. Stefan Gingele

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zur Behandlung der hereditären ATTR-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 sind die TTR-Silencer Vutrisiran, Patisiran, Inotersen und Eplontersen zugelassen. Zusätzlich ist der TTR-Stabilisator Tafamidis zur Anwendung bei ATTR-Amyloidose mit symptomatischer Polyneuropathie ausschließlich im Stadium 1 zugelassen. Insgesamt ist die Evidenzlage im vorliegenden Anwendungsgebiet limitiert. Zur Behandlung von Erwachsenen mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 konnten zwei Leitlinien³ identifiziert werden, die jedoch nicht vollständig den methodischen Anforderungen entsprechen, aber mangels höherwertiger Evidenz ergänzend herangezogen werden. Diese empfehlen im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie mit den zugelassenen krankheitsmodifizierenden Arzneimitteln, wobei die TTR-Silencer gegenüber dem TTR-Stabilisator bevorzugt werden. Die TTR-Silencer werden gegenüber dem TTR-Stabilisator im vorliegenden Anwendungsgebiet auch gemäß der schriftlichen Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie gemäß den Ausführungen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung bevorzugt verwendet, wobei die beiden

³ Condoluci A, Theaudin M, Schwotzer R, Pazhenkottil AP, Arosio P, Averaimo M, et al. Management of transthyretin amyloidosis. Swiss Med Wkly 2021;151:w30053. Karam C, Mauermann ML, Gonzalez-Duarte A, Kaku MC, Ajroud-Driss S, Brannagan TH, et al. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the United States: recommendations from a panel of experts. Muscle Nerve 2024;69(3):273-287.

Stellungnehmer: Dr. med. Stefan Gingele

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	TTR-Silencer Vutrisiran und Eplontersen vorrangig eingesetzt werden. Für Vutrisiran wurde im Rahmen der Nutzenbewertung ein geringer Zusatznutzen gegenüber Patisiran festgestellt. Für Patisiran wurde ein geringerer Nutzen gegenüber Vutrisiran festgestellt. Für Inotersen wurde im Rahmen einer Orphan Drug-Nutzenbewertung ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen (Inotersen vs. Placebo) bestimmt. Für die Wirkstoffe Tafamidis und Eplontersen konnte in Ermangelung direkt vergleichender Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen festgestellt werden. Die Therapieentscheidung zur Durchführung einer Leber- bzw. Herztransplantation ist stark von einer patientenindividuellen Nutzen-Risiko-Abwägung abhängig und kommt zudem nur für Patientinnen und Patienten in Frage, die definierte Kriterien bezüglich ihres Erkrankungsgrades, Allgemeinzustandes und Alters erfüllen. Zudem bemisst die DGN der orthotopen Lebertransplantation aufgrund moderner medikamentöser Alternativen keinen Stellenwert mehr bei. Basierend auf der Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie unter Berücksichtigung der im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewerteten Vergleiche wird in der Gesamtschau für Diflunisal zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 der

Stellungnehmer: Dr. med. Stefan Gingele

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wirkstoff Vutrisiran als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Der Wirkstoff Inotersen wird aufgrund seines Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils und seines geringen Stellenwerts in der deutschen Versorgungspraxis nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen. Auch der Wirkstoff Tafamidis wird nicht (mehr) als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption angesehen, da er in der deutschen Versorgungspraxis nur noch nachrangig im Vergleich zu Vutrisiran eingesetzt wird. Der Wirkstoff Patisiran stellt insbesondere aufgrund des festgestellten geringeren Nutzens gegenüber Vutrisiran ebenfalls keine gleichermaßen zweckmäßige Therapieoption dar. Bei dem Wirkstoff Eplontersen handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet, dessen therapeutischer Stellenwert nicht abschließend beurteilt werden kann (Zulassung 6. März 2025). Für den Wirkstoff Eplontersen konnte mit Beschluss des G-BA vom 16. Oktober 2026 mangels vergleichender Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie kein Zusatznutzen festgestellt werden. Für den vorliegenden Beschluss wird Eplontersen nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Stellungnehmer: Dr. med. Stefan Gingele

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Bedeutung von Diflunisal für die Versorgung der hATTR-PN</u> Mit Diflunisal steht neben dem bereits seit 2011 verfügbaren Tafamidis 20mg nun ein 2. TTR-Tetramer-Stabilisator zur Verfügung. Diflunisal hat in Studien gezeigt, dass es eine vergleichbare TTR-Stabilisierung wie das höher dosierte Tafamidis 61mg (nur zugelassen für die Transthyretin-Amyloidose mit Kardiomyopathie) aufweist. Zu Diflunisal existieren aus anderen Ländern bereits praktische Erfahrungen über viele Jahre, welche es möglich macht, die klinische Effektivität und insbesondere das Nebenwirkungsprofil gut einzuschätzen. Für die Versorgung ist es insbesondere wichtig, eine weitere Therapieoption und insbesondere einen weiteren Therapiemechanismus (d.h. die TTR-Tetramer-Stabilisierung) zur Verfügung zu haben. Dies ist daher entscheidend, da es trotz überzeugender Wirksamkeit der Gene-Silencer bei einem bestimmten Anteil der Patient:innen mit hATTR-PN zu einem weiteren Progress der Erkrankung kommt. In Zukunft ist daher davon auszugehen, dass es sowohl zu zunehmenden Therapiewechsel zwischen den verschiedenen Substanzen bei Patient:innen mit hATTR-PN	Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA. Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Attrogy mit dem Wirkstoff Diflunisal. Diflunisal ist zugelassen zur Behandlung der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose (hATTR-Amyloidose) mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA der Wirkstoff Vutrisiran bestimmt. Bei der zulassungsbegründenden Studie H-23750 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie. Die Gabe von Placebo im Vergleichsarm in der Studie H-23750 entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind die vorgelegten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet.

Stellungnehmer: Dr. med. Stefan Gingele

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und unzureichendem Ansprechen sowie Kombinationstherapien von Gene-Silencern und Tetramer-Stabilisatoren kommen wird. <u>Eigene Erfahrung</u> Ich bin Neurologe mit dem Schwerpunkt auf Polyneuropathien. Besonders umfangreiche Erfahrung habe ich in der Behandlung entzündlicher Polyneuropathien, insbesondere der Chronisch Inflammatorischen Demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP). Eine wichtige Differenzialdiagnose der CIDP stellt die hATTR-PN dar. Seit 2019 befasse ich mich in dem von mir 2020 mitgegründeten Amyloidose-Zentrum der MHH mit neurologischen Manifestationen von systemischen Amyloidosen und insbesondere mit der hATTR-PN. Ich habe viel Erfahrung mit den bereits länger zugelassenen Therapien der hATTR-PN und ATTR-CM. Persönliche praktische Erfahrung mit Diflunisal habe ich bisher noch nicht gesammelt.	Für Erwachsene mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 ist demnach ein Zusatznutzen von Diflunisal gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Diflunisal

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 23. März 2026
von 10.00 Uhr bis 10.19 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma Purpose Pharma International AB:

Herr Schmeil

Frau Dr. Schönhart

Herr Dr. Hinsch

Herr Smuglov

Angemeldete Teilnehmende der Charité Berlin, Klinik für Neurologie:

Frau PD Dr. Hahn

Angemeldeter Teilnehmender der Medizinischen Hochschule Hannover:

Herr Dr. Gingele

Angemeldete Teilnehmende der Firma AstraZeneca GmbH:

Frau Dr. Nordmeyer

Frau Dr. Nitsche

Angemeldeter Teilnehmender des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):

Herr Anton

Angemeldeter Teilnehmender des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beginnen zunächst mit dem markteingeführten neuen Wirkstoff Diflunisal zur Behandlung der ATTRv. Wir haben Stellungnahmen zur Dossierbewertung des IQWiG vom 5. Februar dieses Jahres vom pharmazeutischen Unternehmer Purpose Pharma International, von Frau PD Dr. Katrin Hahn, von AstraZeneca, vom vfa und vom BPI bekommen.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Purpose Pharma International müssten anwesend sein Herr Schmeil, Frau Dr. Schönhart, Herr Dr. Hinsch und Herr Smuglov, für die Medizinische Hochschule Hannover Herr Dr. Gingele, für die Klinik für Neurologie der Charité in Berlin Frau PD Dr. Hahn, für AstraZeneca Frau Dr. Nordmeyer und Frau Dr. Nitsche, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Anton sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Herr Schmeil (Purpose Pharma): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmeil, Sie haben das Wort.

Herr Schmeil (Purpose Pharma): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren des G-BA! Ich vertrete die Firma Purpose Pharma International AB in der Rolle des General Managers für Deutschland. An meiner Seite sind Frau Dr. Natascha Schönhart, European Medical Director – sie ist zuständig für die medizinischen Fragestellungen –, dann Herr Dr. Robin Hinsch, der sich um methodische Aspekte kümmert, und das Gleiche gilt für Herrn Michael Smuglov, ebenfalls von der Firma SmartStep. Auch er wird sich um methodische Aspekte kümmern, sollten dazu entsprechende Fragen auftauchen.

Meine sehr verehrten Damen und Herren, die hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose mit Polyneuropathie, kurz ATTRv-PN, ist eine seltene und nach wie vor verheerende Erkrankung. Sie wird durch die Destabilisierung des für den Organismus wichtigen Eiweißstoffes Transthyretin ausgelöst. Durch die Ablagerung von fehlgefaltetem Transthyretin in Nerven und anderen Organsystemen kommt es zu einer fortschreitenden sensomotorischen und autonomen Dysfunktion mit Funktionsverlust, Verlust der Selbstständigkeit, verminderter Lebensqualität und vorzeitigem Tod innerhalb von in der Regel sieben bis zwölf Jahren nach Symptombeginn. Selbst mit den verfügbaren Therapien bleibt die Prognose für viele Patienten ungünstig. Die Krankheit schreitet fort, die Lebensqualität und die soziale Teilhabe bleiben beeinträchtigt, und die Sterblichkeit bleibt erhöht.

Trotz vorhandener Therapieoptionen bestehen im Versorgungsalltag weiterhin relevante Lücken, weil nicht alle Patientinnen und Patienten gleichermaßen von den verfügbaren Behandlungen profitieren oder diese praktisch gut umsetzbar sind. Vor diesem Hintergrund ist Attrogy eine relevante zusätzliche Therapieoption. Attrogy ist seit Juli 2025 für erwachsene Patientinnen und Patienten mit hereditärer Transthyretin-vermittelter Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 zugelassen. Als oraler TTA-Stabilisator stabilisiert Attrogy das tetramere Transthyretin und wirkt damit einem zentralen pathophysiologischen Mechanismus der Erkrankung entgegen. Die empfohlene Dosierung beträgt 250 mg zweimal täglich.

Die randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Phase-III-Studie zeigte eine klinisch relevante Verlangsamung der neurologischen Progression über 24 Monate, festgemacht am NIS+7-Score und weiteren klinisch relevanten Parametern wie dem NIS, dem NIS-LL, dem Kumamoto-Score, sowie eine Verbesserung der Lebensqualität, festgemacht am SF-36 physischer Score. Aus unserer Sicht ist Attrogy insbesondere deshalb bedeutsam, weil es für Patientinnen und Patienten eine orale Behandlungsoption bietet. Gerade die Einfachheit der Therapie kann die therapiebezogene Belastung im Alltag reduzieren und Hürden vermeiden, die mit wiederholten Infusionen oder Injektionen verbunden sein können, etwa Reiseaufwand, Terminbindung oder zusätzlicher Unterstützungsbedarf. Damit kann Attrogy zu einer alltagsnäheren und praktikableren Versorgung beitragen.

Ein weiterer relevanter Aspekt ist die breite Anwendbarkeit von Attrogy, zumindest innerhalb der Gruppe der Stabilisatoren, das für die Stadien 1 und 2 zugelassen ist. Mit über 40 Jahren klinischer Erfahrung als entzündungshemmendes Medikament ist Diflunisal zudem anerkannt gut verträglich. Es verfügt über ein vorhersagbares und gut etabliertes Sicherheitsprofil, und in der Phase-III-Studie traten keine neuen Sicherheitsrisiken auf. Auch im Hinblick auf eine mögliche Schwangerschaft kann Attrogy eine relevante Behandlungsoption darstellen. Unter engmaschiger Überwachung kann die Therapie nämlich bis zum Ende des zweiten Trimesters fortgeführt werden, wodurch Therapieunterbrechungen reduziert werden können. Schlussendlich weist das Präparat ein günstiges Kostenprofil auf und birgt das Potenzial für langfristige Einsparungen im deutschen Gesundheitssystem.

Ich fasse zusammen: Die ATTRv-PN ist eine schwere fortschreitende Erkrankung, die durch die Destabilisierung von Transthyretin verursacht wird und für die viele Patientinnen und

Patienten nach wie vor keine geeigneten Behandlungsmöglichkeiten haben. Attrogy bietet eine wirksame, gut verträgliche und einfach anzuwendende Therapiealternative, die die Belastung für Patientinnen und Patienten und für Pflegekräfte verringern kann. – Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schmeil. Die erste Frage knüpft an das an, was Sie hinsichtlich relevanter Lücken oder Bedarfe in der Versorgung trotz des Vorhandenseins verschiedener Wirkstoffe gesagt haben. Deshalb geht die Frage an die Kliniker. Wir haben bei der ATTRv-PN eine seltene Erkrankung, aber wir haben hier, das wissen wir alle, für die Behandlung der damit einhergehenden Polyneuropathie bereits fünf weitere Arzneimittel, die zugelassen sind. Vor diesem Hintergrund stellt sich anknüpfend an das, was Herr Schmeil gesagt hat, an Sie, Frau Dr. Hahn, oder an Sie, Herr Dr. Gingele, oder an beide die Frage: Wie ist der Stellenwert des jetzt zu bewertenden Wirkstoffs im deutschen Versorgungskontext einzuordnen? Gibt es diese Lücken, und wie würden Sie das beurteilen? Frau Dr. Hahn als Erste, bitte.

Frau PD Dr. Hahn (Klinik für Neurologie, Charité): Sie haben es, glaube ich, gut zusammengefasst. Über die letzten Jahre haben wir von praktisch keiner verfügbaren Therapie mittlerweile ein großes Spektrum an therapeutischen Optionen mit unterschiedlichem Stellenwert. Was man sagen kann, ist, im klinischen Alltag spielen vor allem die Second Generation Silencer wie Amvuttra und Eplontersen die größte Rolle in der Ersteinstellung der Patienten. Das liegt am Verträglichkeitsprofil, an der einfachen Anwendung und auch an der guten Wirksamkeit. Trotz allem, und da gebe ich Herrn Schmeil völlig recht, können wir die Erkrankung zum jetzigen Zeitpunkt nicht heilen. Es gibt sehr viele Patienten, die gut auf diese Therapie ansprechen, aber es gibt auch Patienten, die trotz dieser guten Therapie für viele eine Verschlechterung zeigen, und das ist nicht gut verstanden. Das wirft Fragen und die Notwendigkeit nach weiteren Substanzen auf, die möglicherweise potenzielle Kombinationspartner sind, sodass als Zusammenfassung weiterhin ein Bedarf für weitere Therapieentwicklungen in der Behandlung der ATTRv-PN besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Hahn. – Herr Dr. Gingele, bitte.

Herr Dr. Gingele (Medizinischen Hochschule Hannover): Ich kann mich meiner Vorrednerin nur anschließen. Sie haben vollkommen recht, dass wir bei der hereditären Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie in den letzten Jahren wirklich beeindruckende therapeutische Fortschritte gesehen haben, und ja, die Therapielandschaft wird von den Second Generation Gene Silencern aufgrund der schon beschriebenen Vorteile dominiert. Gleichzeitig sehen wir, dass wir im klinischen Alltag auch unter diesen sehr hocheffektiven Therapien dennoch einen Anteil von Patientinnen und Patienten haben, die sich hinsichtlich ihrer Grunderkrankung hierunter weiter verschlechtern und wir immer dankbar sind, wenn wir neue Therapieoptionen zur Verfügung haben, mit deren Hilfe wir zum Beispiel wie mit dem Attrogy an einer anderen Stelle der Amyloid-Kaskade eingreifen können. Wir prolongieren mit den Gene Silencern die TTR-Synthese in der Leber, haben mit dem Attrogy die Möglichkeit, auch die TTR-Dissoziation des weiterhin produzierten TTRs zu verhindern und das TTR zu stabilisieren. Generell ist es so, dass wir uns immer freuen, wenn sich die Therapielandschaft erweitert. Das ist wichtig für Patientinnen und Patienten, weil es Wahlmöglichkeiten ermöglicht, was zum Beispiel die Applikationsart angeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Gingele. Ich habe noch eine Frage an den pU, bevor ich Frau Teupen von der PatV das Wort gebe, also an Herrn Schmeil oder wer auch immer für den pU antworten möchte: Haben Sie weitere Studien laufen? Werden weitere vergleichende Daten für das vorliegende Anwendungsgebiet erwartet, zum Beispiel gegenüber Vutrisiran oder einem anderen aktiven Komparator?

Herr Schmeil (Purpose Pharma): Die derzeit vorliegenden Studien sind aktuell diejenigen, die wir wie gesagt vorlegen. Weitere Studien, sei es im Vergleich zu anderen Substanzen oder auch Indikationserweiterungen, sind derzeit nicht geplant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmeil. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Das sind fast identische Fragen. Die Frage wäre auch zu Vutrisiran gewesen. Es sind viele aktive Komparatoren. War das ein zeitliches Problem, dass es das nicht gab? Das wäre eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer und die Experten. Ich habe verstanden, Sie würden sie eventuell auch in Kombinationen einsetzen, falls ich es richtig verstanden habe. In den Warnhinweisen steht die Gefahr der gastrointestinalen Blutung bzw. Perforation. Können Sie aus Ihrer Sicht sagen, wie relevant das für die älteren Patienten ist? Das würde uns interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Beginnen wir wieder mit Frau Dr. Hahn, danach Herr Gingele. Frau Dr. Hahn, bitte.

Frau PD Dr. Hahn (Klinik für Neurologie, Charité): Vielleicht zusammengefasst: Gibt es noch einen Unmet Medical Need? Die Antwort ist ja. Herr Gingele und ich haben versucht, das aufzuzeigen. Es gibt wissenschaftliche Fragen, die es zu beantworten gilt. Aber was man sagen kann, ist, dass es wissenschaftliche Daten gibt, die zeigen, dass Patienten, die vor allem eine kardiale Inflammation zeigen, in der Behandlung der Erkrankung ein schlechteres Outcome haben, und es gibt, wie gesagt, Patienten, die unter den Second Generation Silencern keine Stabilisierung oder sogar eine Verschlechterung zeigen, obwohl die Daten sehr gut und für viele Patienten gut anwendbar sind. Das ist der Unmet Medical Need, sodass die Frage ist, wie wir die Therapie verbessern können. Ist Diflunisal eine Eskalation gegenüber Eplontersen und Eplontersen? Das ist anhand der vorliegenden Daten nicht sehr wahrscheinlich.

Ist eine Kombination denkbar? Das hat Herr Gingele versucht, zusammenzufassen. Es sind unterschiedliche Angriffspunkte in der pathophysiologischen Kaskade. Das wäre durchaus denkbar. Ich bin komplett bei Ihnen. Das muss natürlich wissenschaftsfundiert hinterlegt sein, und das sind Fragen an die Zukunft.

Zum Verträglichkeitsprofil: Herr Schmeil hat es zusammengefasst. Es ist ein NSAID, also ein nichtsteroidales Antiphlogistikum. Es gibt relativ lange Erfahrung in einem anderen Bereich. Aber es gibt durchaus vor allem aus anderen Ländern mehrjährige, jahrzehntelange Erfahrungen in der Behandlung von Patienten mit ATTRv, vor allem in Schweden, die gezeigt haben, dass es eine Analogie zu der Studie von Berg, die in das Proposal einfließt, dass es eine gute Verträglichkeit hat. Trotz allem bin ich komplett bei Ihnen. Die Vorselektion der Patienten, die eine solche Therapie erhalten können, muss entsprechend medizinisch sorgfältig erfolgen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Hahn. – Herr Gingele.

Herr Dr. Gingele (Medizinischen Hochschule Hannover): Ich kann mich meiner Vorrednerin wieder nur anschließen. Es ist genau so. Sie haben weiterhin diesen Unmet Medical Need bei einem Teil der Patientinnen und Patienten. Wir haben es mit einer sehr seltenen, einer sehr schwerwiegenden Erkrankung zu tun, wo wir häufig auf einer individuellen Basis den Krankenhausverlauf verfolgen, auch das Therapieansprechen verfolgen müssen und bei ausgewählten Patientinnen und Patienten sehen, dass es weiterhin trotz effektiver Therapieoption zu einer Verschlechterung kommen kann. Für diese Patienten und Patienten wäre zum Beispiel eine TTR-Stabilisierung eine wertvolle Therapie, eine weitere zusätzliche Therapieoption.

Zu den Nebenwirkungen: Genau das ist es. Wir können zum Glück auf jahrzehntelange Erfahrung zurückgreifen. Das Nebenwirkungsprofil ist uns bekannt. Sie sprechen einen guten Punkt an. Die gastrointestinalen Nebenwirkungen sind eine Nebenwirkung des Diflunisals, und bei älteren Patienten – so sagt es die Fachinformation – ist das insbesondere zu berücksichtigen. Deshalb erfolgt die Therapieauswahl bei den Patienten auf einer individuellen Basis, basierend auf Vorerkrankungen und Begleittherapien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Gingele. Jetzt hat sich Herr Hinsch vom pU gemeldet. Bitte schön.

Herr Dr. Hinsch (Purpose Pharma): Frau Teupen, Sie hatten kurz den Vergleich mit Vutrisiran angesprochen. Es ist korrekt, es war ein zeitliches Problem. Die Studie von Berg ist von 2013, und damit war Vutrisiran zu dem Zeitpunkt nicht verfügbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, ist die Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Weitere Fragen, bitte. – Niemand? – Nein, ich sehe keine Wortmeldung mehr. Es ist auch alles relativ klar. Damit sind wir durch. Herr Schmeil, dann sind Sie wieder an der Reihe und dürfen zusammenfassen. Es gibt nicht viel zusammenzufassen. Bitte schön.

Herr Schmeil (Purpose Pharma): Das wollte ich gerade sagen. Trotzdem herzlichen Dank für die Wortbeiträge und die Diskussion. Ich denke, wir haben gelernt, dass die ATTRv-PN tatsächlich eine schwere fortschreitende Erkrankung mit nach wie vor ungedecktem medizinischem Bedarf ist, zumindest in bestimmten Patientenpopulationen, für die es aktuell keine wirklich geeigneten Behandlungsmöglichkeiten gibt. Insofern bietet Attrogy hier eine wirksame, gut verträgliche und vor allem einfach anzuwendende Therapiealternative oder einen Therapiekombinationspartner, was die Belastung für Patientinnen und Patienten und Pflegekräfte verringern kann. – Von unserer Seite herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir bedanken uns auch bei Ihnen, Ihrem Team, der Expertin und dem Experten. Haben Sie herzlichen Dank. Wir werden das diskutieren. Damit ist diese Anhörung überraschend schnell beendet. Wir machen um 11 Uhr mit der nächsten Anhörung weiter. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:19 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2025-B-203z Diflunisal

Stand: Oktober 2025

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Diflunisal

hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (hATTR-PN)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Leber- bzw. Herztransplantation

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Verfahren nach § 35a SGB V:
- Inotersen (Beschluss vom 22. März 2019)
- Tafamidis (Beschluss vom 20. Mai 2021)
- Vutrisiran (Beschluss vom 6. April 2023)
- Patisiran (Beschluss vom 16. Mai 2024)

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Diflunisal N02BA11 Attrogy	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Attrogy wird bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 zur Behandlung der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose (hATTR-Amyloidose) angewendet.
Tafamidis N07XX08 Vyndaqel	Vyndaqel ist indiziert zur Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern. Stand FI: August 2023
Patisiran N07XX12 Onpattro	Onpattro wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 angewendet. Stand FI: Mai 2024
Vutrisiran N07XX18 Amvuttra	Amvuttra wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 (hATTR-PN) angewendet. Stand FI: Juni 2025
Inotersen N07XX15 Tegsedi	Tegsedi ist zur Behandlung von Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 bei erwachsenen Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR) indiziert. Stand FI: November 2023
Eplontersen N07XX21 Wainzua	Wainzua wird angewendet zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (ATTRv) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2. Stand FI: März 2025

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2025-B-203-z (Beratung nach § 35a SGB V)
Diflunisal**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 1. September 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	10
Referenzen	12

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
FAP	familial amyloid polyneuropathies
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIS	Neuropathy Impairment Score
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTR	Transthyretin-vermittelte Amyloidose
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei Erwachsenen mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *hereditären Transthyretin-vermittelter Amyloidose* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 04.08.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 401 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 2 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine Cochrane Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Es konnten keine systematischen Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert werden.

3.3 Leitlinien

Karam C et al., 2024 [2].

Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the United States: Recommendations from a panel of experts.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium nur teilweise erfüllt: a group of seven neurologists with expertise in ATTRv amyloidosis in the US
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt, aber Umgang damit im Erstellungsprozess der LL nicht beschrieben.
- Unklar ob Suche systematisch erfolgte, keine systematische Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren nicht dargelegt.
- Empfehlungen mit Empfehlungsgrad zur Therapie liegen nicht vor.
- Keine Angaben zur Überprüfung der Aktualität.

Recherche/Suchzeitraum:

- electronic database searches [National Center for Biotechnology Information PubMed]
- Keine Angabe zu Suchzeitraum

LoE

- Nicht angegeben

GoR

- Where noted, strength of recommendations was categorized as Class I = strong, Class IIa = moderate, Class IIb = weak, based on the agreement of all experts, four or more, and less than four, respectively.

Empfehlungen

5 | TREATMENT CHOICE FOR ATTRV AMYLOIDOSIS WITH POLYNEUROPATHY IN THE US

A key part of disease management for patients diagnosed with ATTRv amyloidosis includes symptomatic treatments, which can reduce symptom burden but do not affect the underlying disease pathophysiology. Available treatments for symptomatic relief (listed in Table 5) range from providing physical therapy for improving gait and balance, to supporting devices (i.e., splints, ankle foot orthoses), and/or to different drugs for amelioration of specific symptoms (e.g., pain, GI manifestations, orthostatic hypotension).

Other than symptomatic treatment, there has been a notable increase in the range of disease-modifying treatment strategies investigated over the last 10–15 years, whereas previously liver transplantation was the only established treatment available. In addition to the underlying complications of the procedure, liver transplantation has variable efficacy across genotypes and is seldom recommended currently. 71 These disease-modifying treatments—which include TTR gene silencers (ribonucleic acid interference [RNAi] therapeutics patisiran²⁸ and vutrisiran;³⁰ antisense oligonucleotides [ASO] inotersen²⁹ and eplontersen) and TTR stabilizers (tafamidis, diflunisal)—have shown clinical benefit

through improving multisystem manifestations in patients with ATTRv amyloidosis.^{60,61,72–80} Of these, tafamidis, is approved in Europe but not in the US for the treatment of patients with polyneuropathy. Figure 3 illustrates the mode of action of the different classes of disease-modifying therapies for the treatment of ATTRv amyloidosis.

5.1 | Treatment recommendations and considerations

Based on the available efficacy data, indicating a benefit in both early-stage and more advanced ATTRv amyloidosis with polyneuropathy, we recommend the use of a TTR gene silencer therapeutic as a first-line treatment in the US for patients with ATTRv amyloidosis with polyneuropathy.

Outside of TTR gene silencers, the generic nonsteroidal anti-inflammatory drug diflunisal has been shown to have TTR-stabilizing properties and has been used off-label for the initial treatment of patients with mild neuropathy symptoms. In our experience, patients can remain stable on diflunisal for several years, but they should be monitored closely for disease progression or possible side effects, including gastroesophageal reflux disease or kidney disease. Once disease progression is observed, we recommend switching to a gene silencer therapy.

Recommendations on choice of a specific treatment are hindered by the lack of head-to-head studies of the agents described above, and the lack of a direct comparison of the pivotal trials.⁸¹ However, based on the efficacy data published, all gene-silencing agents are recommended as appropriate treatments for patients with ATTRv amyloidosis with polyneuropathy.

Although not approved for treatment of polyneuropathy in the US, tafamidis is approved for treatment of ATTRv amyloidosis with neurologic involvement in Europe and Latin America based on the evidence of efficacy in patients with early-stage Val30Met disease.^{74,82} In the US, tafamidis is approved only for the treatment of patients with TTR amyloid cardiomyopathy.⁸³

Clinicians should consider the efficacy and safety considerations when prescribing a particular disease-modifying therapy, in addition to any comorbidities and personal preferences around ease of use for the individual patient. For example, the Risk Evaluation and Mitigation Strategy weekly monitoring required for inotersen may be inconvenient for some patients, who may instead find the use of vutrisiran or eplontersen more attractive, which offers the same convenience of subcutaneous delivery but without the additional safety concerns. Alternatively, younger patients with no other health-related issues (kidney or thrombosis) may choose inotersen over patisiran for the convenience of the subcutaneous administration.

Prior liver transplantation may also be an influencing factor for disease-modifying treatment choice. Patients who experience neuropathy progression post-liver transplantation may benefit from treatment with gene silencers.^{84,85} In a Phase 3b study of 23 patients with ATTRv amyloidosis with polyneuropathy progression post-liver transplantation, patisiran demonstrated a positive benefit:risk profile and was able to improve neuropathy, quality of life, and autonomic symptoms in these patients who had previously experienced disease worsening. A separate study showed that inotersen treatment could stabilize or improve neuropathy impairment in nine patients who had experienced disease progression post-liver transplantation, although three of the nine assessed patients discontinued inotersen treatment due to thrombocytopenia.⁸⁴

Ultimately, the choice of treatment should be a shared decision between the individual patient and the treating physician, factoring in patient status, drug efficacy and safety, and impact of administration and monitoring on patient lifestyle.

TABLE 5 Symptom management options for patients with ATTRv amyloidosis with polyneuropathy in the United States.

Symptoms/ manifestation targeted	Treatment/care management options	Side effects and other considerations for prescribing
Neuropathic pain	Gabapentin, pregabalin	Sedation, nausea, leg edema
	Duloxetine, venlafaxine	Nausea, constipation, dizziness
	Paracetamol	
	Oxcarbazepine, lamotrigine	Hyponatremia, nausea, vomiting
	Nortriptyline, amitriptyline	Constipation, orthostatic hypotension, sedation
Diarrhea	Tincture of opiod	Itching, nausea, constipation
	Loperamide	Dizziness, drowsiness, nausea, constipation
	Eluxadoline	Constipation, nausea, vomiting, abdominal pain, drowsiness
	Dicyclomine	Dizziness, dry mouth, nausea, vomiting, constipation
Constipation	Senna glycoside	Nausea, stomachache, diarrhea
	Docusate	Nausea, stomachache, diarrhea
	Metamucil	Nausea, intestinal gas, cramps, mild diarrhea
	Pyridostigmine	Stomach pain, nausea, vomiting, diarrhea, muscle cramps, twitching, increased salivation
Appetite stimulant	Mirtazapine	Drowsiness, dizziness, confusion, dry mouth, constipation, nausea
	Dronabinol	Drowsiness, dizziness, confusion, stomach pain, nausea
Erectile dysfunction	Sildenafil	Headache, orthostatic hypotension, visual changes, congested or runny nose
	Alprostadil	Hypotension, headache, balanoposthitis
Orthostatic hypotension	Midodrine	Supine hypertension, itching, frequent urination
	Fludrocortisone	Supine hypertension, swelling, potential to worsen cardiac failure
	Droxidopa	Supine hypertension, headache, dizziness, nausea
	Pyridostigmine	Stomach pain, nausea, vomiting, diarrhea, muscle cramps, twitching, increased salivation
	Atomoxetine Compression stockings and abdominal binder	Supine hypertension
Gastroparesis	Metoclopramide	Fatigue, dizziness, drowsiness, abnormal movements, headaches
	Erythromycin	Upset stomach, nausea, vomiting, loss of appetite, skin rash
Nausea, vomiting	Ondansetron	Prolonged QT, diarrhea, constipation, headache, fatigue and drowsiness, agitation
Dry eye	Preservative-free artificial tears	
	Nighttime mask and eye ointment or nighttime gel	
Hand weakness	Occupational therapy	
Gait, cervical/lumbar radiculopathy	Physical therapy/strengthening/core exercises	
Foot drop	AFO	
CTS	Wrist splints/surgical evaluation	
Oculoleptomeningeal involvement	No available treatment, although antiepileptic drugs may be used for seizures	Condition is very rare; however, the frequency may increase with prolonged survival; antiepileptic drugs should be used only for proven seizures on electroencephalogram
Hydrocephalus for oculoleptomeningeal types	VP shunt placement	

Abbreviations: AFO, ankle foot orthoses; ATTRv, hereditary transthyretin (v for variant); CTS, carpal tunnel syndrome; QT, QT interval; VP, ventriculoperitoneal.

Condoluci A et al., 2021 [1].

Swiss Amyloidosis Network (SAN)

Management of transthyretin amyloidosis.

Zielsetzung/Fragestellung

The recommendations will improve outcomes and quality of life for patients with ATTR amyloidosis.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: Keine Angabe ob Patienten involviert;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit angegeben;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: A global review of these guidelines is planned every 3 years with a formal meeting of all the involved experts.

Recherche/Suchzeitraum:

- literature search using Medline publications from January 1980 to April 2021

LoE/GoR

Classes of recommendations.

Class	Definition	Wording
I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended
II	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
Ila	Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.	Should be considered
Ilb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.	May be considered
III	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective and in some cases may be harmful	Is not recommended

Table 2:

Levels of evidence.

Level of evidence	Definition
A	Data derived from multiple randomised clinical trials or meta-analyses.
B	Data derived from a single randomised clinical trial or large nonrandomised studies.
C	Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries.

Recommendations

Hereditary transthyretin amyloidosis (ATTRv)

- Disease-modifying treatment is recommended according to current drug approval status in Switzerland. I, B
- Liver transplantation should be considered as second-line treatment option for patients with early-onset ATTRv amyloidosis with a primarily neurological phenotype and RNAi; patisiran, Onpattro®) treatment failure or intolerance. IIa, C
- Heart transplantation should be considered as an option for younger patients with predominant and advanced cardiac involvement not responding to disease-modifying drugs, or for whom disease-modifying drugs are not available or unlikely to be effective IIa, C

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 07 of 12, July 2025) am 29.07.2025

#	Suchschritt
1	MeSH descriptor: [Amyloid Neuropathies, Familial] explode all trees
2	(amyloidos*):ti,ab,kw
3	(amyloid* AND (transthyretin* OR TTR OR polyneuropath*)):ti,ab,kw
4	(hATTR OR ATTRv OR ATTR OR "TTR FAP"):ti,ab,kw
5	(amyloid*):ti AND (hereditary OR familial OR neuropath*):ti
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Jul 2020 to present
8	#7 with Cochrane Library publication date from Jul 2023 to present
9	#7 NOT #8

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 29.07.2025

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	amyloid neuropathies, familial[mh]
2	Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related[nm]
3	amyloidos*[tiab]
4	amyloid*[tiab] AND (transthyretin*[tiab] OR TTR[tiab] OR polyneuropath*[tiab])
5	hATTR[tiab] OR ATTRv[tiab] OR ATTR[tiab] OR TTR FAP[tiab]
6	amyloid*[ti] AND (hereditary[ti] OR familial[ti] OR neuropath*[ti])
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2020/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5

#	Suchschritt
12	(#11) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
13	(#12) AND ("2020/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	(#13) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
15	(#14) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
16	(#15) NOT (#10)
17	(#16) AND ("2023/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
18	#16 NOT #17

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 04.08.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Condoluci A, Theaudin M, Schwotzer R, Pazhenkottil AP, Arosio P, Averaimo M, et al.** Management of transthyretin amyloidosis. *Swiss Med Wkly* 2021;151:w30053.
2. **Karam C, Mauermann ML, Gonzalez-Duarte A, Kaku MC, Ajroud-Driss S, Brannagan TH, et al.** Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in the United States: recommendations from a panel of experts. *Muscle Nerve* 2024;69(3):273-287.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-203-z

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Datum der Erstellung	8. September 2025

Indikation
zur Behandlung der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? (Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)
Hintergrund
Die hereditäre Transthyretin (ATTRv)-Amyloidose ist eine seltene, monogenetische, autosomal-dominant vererbte Multiorganerkrankung, die durch eine Variante im <i>Transthyretin</i>-(TTR)-Gen hervorgerufen wird. Abhängig von der zugrunde liegenden Punktmutation treten Krankheitssymptome auf. Die Erkrankung, früher als familiäre Amyloidpolyneuropathie (FAP) bekannt, führt unbehandelt zu einer rasch fortschreitenden sensomotorischen Polyneuropathie, kardialen Funktionsstörungen und gastrointestinalen Beschwerden. Ohne Therapie endet die Erkrankung meist innerhalb von 7 bis 11 Jahren nach dem Auftreten der ersten Symptome tödlich.¹⁻³ Bislang sind etwa 160 amyloidogene Veränderungen des TTR-Gens bekannt. Die Genvarianten destabilisieren das resultierende Tetramer und führen zu einer Fehlfaltung des Transthyretin-Monomers, wodurch die Amyloidbildung begünstigt wird. Die resultierenden Oligomere haben eine neurotoxische Wirkung und tragen zur Neurodegeneration bei, während die Amyloidfibrillen schließlich die Organfunktionen beeinträchtigen.⁴ In Deutschland sind über 400 Patienten bekannt (Stand 2016), entsprechend einer geschätzten Prävalenz von 5 pro 1 Million Einwohner.^{3, 5} Es wird jedoch von einer hohen Dunkelziffer ausgegangen. Die häufigste Mutation ist der Austausch der Aminosäure Valin gegen Methionin an Position 50 (nach der alten Klassifikation Val30Met, c.148G>A; p.Val50Met laut <i>Human Gene Mutation Database</i>).⁵ Während in Ländern mit hoher Prävalenz, wie Portugal, diese Mutation über 90 % der Fälle ausmacht, beträgt der Anteil in Deutschland nur etwa 40–60 %. Zudem wurden bei anderen Patienten mehr als 20 weitere amyloidogene TTR-Varianten identifiziert.³ Der Krankheitsverlauf variiert stark je nach genetischer Variante: Einige Mutationen führen primär zu einer Kardiomyopathie (z. B. p.Leu131Met und p.Val142Ile), während andere eine Polyneuropathie hervorrufen (z. B. p.Val50Met). Interessanterweise können auch bei Trägern derselben Mutation und innerhalb einer Familie deutliche klinische Unterschiede auftreten.
Symptome und Stadien der Erkrankung
Es wird zwischen einem früh und einem spät beginnenden Typ der Erkrankung unterschieden, wobei die Altersgrenze bei etwa 50 Jahren liegt. Das frühe Krankheitsbild (<i>early-onset</i>) manifestiert sich in

der Regel im Alter von 25 bis 40 Jahren, während beim u. a. auch in Deutschland vorkommenden *late-onset* Typ die ersten Symptome im Alter von 50 bis 80 Jahren auftreten.⁶ Der Verlauf der Erkrankung variiert stark, abhängig vom geografischen Vorkommen und dem Zeitpunkt des Auftretens der ersten Symptome.⁶⁻⁸

Der Verdacht auf das Vorliegen einer ATTRv-Amyloidose entsteht durch die Kombination aus einer rasch fortschreitenden sensomotorischen Polyneuropathie, häufig mit autonomen Störungen oder Störungen der Schmerz- und Temperaturempfindung, sowie kardiologischen und/oder gastrointestinalen Symptomen. Die Diagnose wird durch den Nachweis von Amyloid in einer Gewebebiopsie und die DNA-Sequenzierung des *TTR*-Gens zur Bestimmung der Mutation gestellt.⁹ In Deutschland ist anders als in anderen Ländern eine molekulargenetische Bestätigung der Diagnose ausreichend, der Nachweis von TTR-Amyloid im Gewebe nicht zwingend erforderlich, aber nach Meinung vieler Experten wünschenswert.⁹

Die Krankheitsstadien werden international in verschiedenen Klassifikationen erfasst. Die Einteilung nach Coutinho *et al.* unterscheidet vier Stadien (0–3; Tabelle 1), die für die Zulassung TTR-spezifischer, verlaufsmodifizierender Therapeutika von klinischer Bedeutung sind.¹⁰ Im Stadium 0 befinden sich asymptomatische Träger einer amyloidogenen TTR-Variante, bei denen das Erkrankungsrisiko jedoch variiert. Daher ist eine präsymptomatische Therapie nicht zugelassen. Frühe Symptome wie schmerzhaftes Dysästhesien und verminderte Temperaturwahrnehmung (Small-Fiber-Neuropathie) treten häufig im Stadium 1 auf. Muskelkraft und Muskeleigenreflexe bleiben zunächst erhalten, doch die Beschwerden breiten sich auf höhere Körperregionen aus, oft begleitet von neuropathischen Schmerzen und einer Beteiligung myelinisierter Nerven, die zu Paresen, Sensibilitätsverlust und Areflexie führen können. In fortgeschrittenen Stadien können sensible Ataxien und Fußheberschwächen das Gehen erschweren. Wenn Gehhilfen erforderlich werden, spricht man von Stadium 2. Zusätzlich zur Polyneuropathie treten verstärkte autonome Dysfunktionen auf, wie Blutdruckabfälle bei Orthostase, Inkontinenz und gastrointestinale Motilitätsstörungen. Diese führen zu lebensbedrohlichen Komplikationen wie Gewichtsverlust und urogenitalen Infektionen.¹¹ Etwa 80 % der Patienten entwickeln eine restriktive Kardiomyopathie, und bei 10 % treten okuläre Manifestationen wie Glaskörpertrübungen auf. Spät im Krankheitsverlauf kann es auch zu einer renalen Beteiligung kommen. Eine fortschreitende Kachexie ist häufig, bedingt durch autonome Störungen und Resorptionsstörungen. Im Stadium 3 sind die Patienten meist auf einen Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig. Die derzeitigen Therapien sind nur für die Stadien 1 und 2 zugelassen.

Zur Erfassung des Schweregrads der Polyneuropathie wird zudem weltweit vor allem der *Peripheral Neuropathy Disability (PND)-Score* (Tabelle 2) verwendet.¹² Der PND-Score differenziert fünf Stadien nach dem Unterstützungsbedarf der Patienten beim Gehen. Beide Skalen legen jedoch den Fokus auf die Gehfähigkeit und berücksichtigen andere Symptome wie Schmerzen und autonome Störungen nur unzureichend.

Für eine detailliertere neurologische Beurteilung wird ferner der *Neuropathy Impairment Score (NIS)* herangezogen, der einen Summen-Score von 0 bis 244 Punkten umfasst.¹³ Ein erweiterter Score, der mNIS+7, integriert zusätzliche Parameter wie die Ergebnisse von Quantitativer Sensorischer Testung (QST), Elektroneurographie und autonomen Funktionsanalysen und wurde in klinischen Therapiestudien verwendet, z. B. bei den Zulassungsstudien für Inotersen (NEURO-TTR)¹⁴, Patisiran (APOLLO)¹⁵ und Vutrisiran (HELIOS-A)¹⁶.

Tabelle 1. Stadieneinteilung der Amyloidpolyneuropathie nach Coutinho *et al.*¹⁰

Stadium 0 (asymptomatische TTR-Variantenträger)	Keine Symptome einer Polyneuropathie
Stadium 1	▪ Symptome in der Regel auf die Beine beschränkt ▪ Keine Unterstützung beim Gehen notwendig
Stadium 2	▪ Fortgeschrittene Symptome der Beine ▪ Unterstützung beim Gehen notwendig (Gehhilfe, Rollator)
Stadium 3	▪ Rollstuhl- oder bettgebunden ▪ Generalisierte Paresen

Tabelle 2. *Polyneuropathy Disability (PND) Score*¹²

PND 0	Keine neurologischen Symptome
PND I	Sensible Symptome in den Extremitäten, keine motorischen Einschränkungen
PND II	Einschränkungen beim Gehen, ohne eine Gehhilfe zu benötigen
PND IIIa	Einseitige Gehhilfe notwendig zum Gehen
PND IIIb	Beidseitige Gehhilfe (Stöcke, Krücken, Rollator) notwendig zum Gehen
PND IV	Rollstuhl- oder bettgebunden

Therapieoptionen

Im Einklang mit den bisherigen Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf zeigte sich in den Placebo-Gruppen der kürzlich abgeschlossenen Therapiestudien eine schnelle Verschlechterung der neurologischen Symptome. Diese Verschlechterung ging parallel mit einer Abnahme der Lebensqualität einher.^{14, 15}

Ein zentrales Ziel der Behandlung ist das Stoppen der Krankheitsprogression. Wenn kausale Therapien aufgrund fortgeschrittener Symptome (Polyneuropathie-Stadium 3) oder durch Kontraindikationen bei Begleiterkrankungen nicht infrage kommen, liegt der Fokus des Krankheitsmanagements auf interdisziplinären symptomatischen Therapien. Angepasst an den individuellen klinischen Phänotyp und der diversen Organmanifestationen der Erkrankung zählen hierzu u.a. Schmerztherapie, operative Dekompression bei Karpaltunnelsyndrom, Herzschrittmacherimplantation, Herztransplantation, Dialyse, Nierentransplantation, Glaskörperchirurgie u.a.m.

Voraussetzungen für den Einsatz kausaler medikamentöser Therapien in Deutschland sind derzeit der Nachweis einer pathogenen, d.h. amyloidogenen Variante im *TTR*-Gen sowie einer symptomatischen Neuropathie bei erhaltener Gehfähigkeit (Polyneuropathie-Stadium 1 oder 2). Für asymptotische Anlageträger ist trotz nachgewiesenem Amyloid in einer Biopsie keine Therapie zugelassen. In speziellen Einzelfällen, wie bei asymptotischen Anlageträgern mit TTR-Amyloid-Nachweis im operierten Karpaltunnel, können interdisziplinäre Amyloidoseboards eine fundierte Entscheidung über einen möglichen Therapiebeginn unterstützen.

Aktuell sind in Deutschland und Österreich fünf Medikamente zur kausalerorientierten Behandlung der ATTRv-Amyloidose zugelassen. Die orthotope Lebertransplantation, obwohl seit 1990 bewährt, wird aufgrund moderner medikamentöser Alternativen heutzutage nicht mehr praktiziert.

Transthyretin-stabilisierende Therapien: Tafamidis, Diflunisal

Tafamidis

Tafamidis Meglumine (Vyndaqel™), ein oral verfügbares Benzoxazol-Molekül, bindet hochselektiv an humanes Plasma-TTR und stabilisiert die Struktur, indem es die Dissoziation des Tetramers – den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Amyloidbildung – verlangsamt.^{17, 18} Seit 2011 ist Tafamidis 20 mg/d für Patienten mit ATTRv-Amyloidose und Polyneuropathie im Stadium 1 zugelassen. In einer Phase-3-Studie konnte bei 60 % der mit Tafamidis behandelten Patienten eine klinische Verbesserung im NIS-LL-Score (dem NIS für die unteren Extremitäten) nach 18 Monaten erzielt werden, verglichen mit 38 % in der Placebogruppe.¹⁹ Weitere Studien bestätigten, dass Tafamidis sowohl Lebensqualität als auch modifizierten *Body Mass Index* (mBMI) stabilisieren konnte, während sich diese Werte in der Kontrollgruppe verschlechterten. Auch bei Nicht-p.Val50Met-Mutationsträgern zeigte Tafamidis positive Effekte.²⁰ Langzeitdaten belegen, dass der Therapieerfolg mit der Schwere der Symptome zu Behandlungsbeginn negativ korreliert und eine frühzeitige Diagnosestellung entscheidend ist.²¹

In einer 30-monatigen Phase-3-Studie mit 441 Patienten mit ATTR-assoziiierter Kardiomyopathie führte die Behandlung mit Tafamidis 61 mg/d zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens, einer Verringerung kardiovaskulärer Krankenhausaufenthalte und besseren klinischen Belastbarkeitsmarkern im Vergleich zu Placebo.²² Tafamidis wurde gut vertragen, mit nur wenigen Nebenwirkungen. Seit 2019 ist Tafamidis in den USA und seit 2020 in Europa auch zur Behandlung der kardialen ATTR-Amyloidose zugelassen.

Diflunisal

Diflunisal, ein nichtsteroidales Antiphlogistikum, stabilisiert ebenfalls TTR. Eine Studie mit 130 Patienten zeigte, dass der NIS+7 Score unter Diflunisal signifikant weniger anstieg als unter Placebo.²³ Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen, insbesondere nephro- und kardiotoxischer Effekte, wurde Diflunisal jedoch in Deutschland nicht zugelassen.

Translationsmodifizierende Therapien: Inotersen, Patisiran, Vutrisiran, Eplontersen

Durch die sequenzspezifische Degradierung von Messenger-RNA (mRNA) kann die Translation eines Zielproteins verhindert werden, was sich in den Biowissenschaften als klinisch nutzbare Methode zur Stilllegung von Genen (*gene silencing*) etablierte. Unabhängig von der zugrunde liegenden Variante kann mit Hilfe dieses Mechanismus die Proteinexpression des *TTR*-Gens gezielt inhibiert werden. Die Translation von *TTR* findet ganz überwiegend in Hepatozyten statt. Es stellt also eine besondere Herausforderung dar, die translationsmodifizierende Substanz an den Zielort zu bringen, um dort einen möglichst effektiven und spezifischen *TTR*-Knock-down zu erreichen. Hierfür stehen seit 2018 in Deutschland das Antisense Oligonukleotid (ASO) Inotersen sowie das RNAi-Medikament Patisiran zur Verfügung. Im Oktober 2022 wurde in der Europäischen Union zusätzlich das RNAi-Medikament Vutrisiran und im März 2025 das ASO Eplontersen zugelassen.

Inotersen

Inotersen (Tegsedi™) ist eine kurzkettige, synthetische Nukleinsäure, welche einzelsträngig ihren Wirkort erreicht und nach Bindung der komplementären Prä-mRNA eine zelleigene RNase aktiviert. ASO stellen eine bereits klinisch etablierte Methode zur Regulation der Proteinexpression, z. B. zur Kontrolle toxischer *gain of function effects* dar.

In Europa ist Inotersen seit Juli, in den USA seit Oktober 2018 zur Behandlung der ATTRv-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 nach Coutinho *et al.* zugelassen. Es wird einmal wöchentlich subkutan injiziert und bedarf keiner Lipidformulierung oder Prämedikation. Die klinische Zulassung basiert auf einer internationalen Phase-3-Studie (NEURO-TTR), an der 172 Patienten im Stadium 1 oder 2 teilnahmen. Die wöchentliche Gabe von Inotersen 284 mg s.c. führte bereits nach wenigen Gaben zu einer Reduktion der TTR-Konzentration im Serum auf ca. 25 % des Ausgangswertes. Im Vergleich zur Placebogruppe kam es unter Verumtherapie innerhalb von 66 Wochen zu einem signifikanten Unterschied von 19,7 Punkten im mNIS+7 sowie von 11,7 Punkten im Norfolk-QoL-DN-Score (einem Selbstbefragungsbogen zur Lebensqualität), unabhängig vom

Mutationstyp, Krankheitsstadium oder einer begleitenden Kardiomyopathie.¹⁴ Positive Effekte zeigten sich auch bei Patienten, die mit Tafamidis oder Diflunisal vorbehandelt waren. Subgruppenanalysen mit Blick auf die ATTRv-Kardiomyopathie zeigten eine Reduktion der interventrikulären Septumdicke und des linksseitigen Ventrikelvolumens.

An Nebenwirkungen traten Übelkeit und Erbrechen, Fieber, Glomerulonephritiden sowie Blutbildveränderungen auf. Bei ca. 54 % der mit Inotersen behandelten Patienten kam es zu einem Abfall der Thrombozyten. Ein Patient verstarb im Rahmen der NEURO-TTR-Studie an einer intrakraniellen Blutung bei einer Thrombozytopenie unter 10/nl. Aufgrund dieser Beobachtungen müssen Thrombozytenwerte, Urinprotein-Kreatinin-Verhältnis (UPCR) und die glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) überwacht werden (Einzelheiten sind der Fachinformation zu entnehmen). Eine Vitamin A-Substitution unter der Therapie wird ebenfalls empfohlen, da der Vitamin A-Spiegel infolge der TTR-Reduktion signifikant abfallen kann (z. B. 3000 I.E. Vitamin A/Tag).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) stuft im März 2019 den Zusatznutzen von Inotersen als nicht quantifizierbar ein. In der Gesamtschau der Ergebnisse der NEURO-TTR-Studie ergibt sich für Inotersen ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter positiver Effekt bei der Lebensqualität, wobei Unsicherheiten bezüglich einer möglichen Überschätzung des Effektes bestehen. Demgegenüber stehen statistisch signifikante Nachteile bei den Nebenwirkungen (www.g-ba.de).

Patisiran

Der Wirkmechanismus von Patisiran (Onpattro™) beruht auf dem Prinzip der RNA-Interferenz (RNAi), einem in eukaryontischen Zellen natürlich vorkommenden Mechanismus.²⁴ Es enthält doppelsträngige, 21 Basenpaare lange Oligonukleotide, die durch Erkennung der komplementären mRNA am 3'-Ende des *TTR*-Gens zur Bildung eines *RNA-induced silencing complex* (RISC) führen. Patisiran wurde im August 2018 in den USA und in der EU zur Behandlung der ATTRv-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1 und 2 nach Coutinho *et al.* zugelassen.

Die siRNA von Patisiran ist in Lipidnanopartikel (LNP) eingebunden, die eigens für die intravenöse Applikation des Wirkstoffs entwickelt wurden. Die LNP-Formulierung schützt die siRNA vor dem Abbau durch Nukleasen während des Transports zu den Zielzellen. Zudem ermöglichen die LNP die aktive Aufnahme des Wirkstoffes in die Hepatozyten. Nach rezeptorvermitteltem Andocken fusionieren die LNP mit der endosomalen Membran und geben dabei die siRNA ins Zytosol frei.²⁵

Die klinische Zulassung von Patisiran basierte auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden Phase-3-Zulassungsstudie (APOLLO), an der 225 Patienten in weltweit 19 Ländern teilnahmen.¹⁵ Über 18 Monate erhielten 77 Patienten alle 3 Wochen Placebo und 148 Patienten Patisiran. In der Verumgruppe führte die Behandlung im Median zu einer 81 %igen Reduktion der TTR-Serumkonzentration. Beim primären Endpunkt, dem mNIS+7, zeigte sich eine signifikante Verbesserung unter Patisiran im Vergleich zu Placebo. Während sich der Symptom-Score unter Patisiran gegenüber der Baseline verbesserte ($-6,0 \pm 1,7$ Punkte), kam es unter Placebo zu einer deutlichen Verschlechterung um $28,0 \pm 2,6$ Punkte. Auch bei den sekundären Endpunkten einschließlich der Lebensqualität wurden unter Patisiran signifikante und klinisch relevante Verbesserungen im Vergleich zu Placebo erreicht.^{15, 26} Subgruppenanalysen zeigten für Patisiran im Vergleich zu Placebo Verbesserungen struktureller und funktioneller kardialer Parameter (linksventrikuläre Hypertrophie, globaler longitudinaler Strain, N-terminales *pro brain natriuretic peptide* (NT-proBNP), Gehgeschwindigkeit im 10 m-Walk-Test) als Hinweis auf positive Effekte auch auf eine ATTRv-assoziierte Kardiomyopathie.²⁷ Zu den häufigsten bislang gemeldeten Nebenwirkungen von Patisiran gehören periphere Ödeme und infusionsbedingte Reaktionen. Die insgesamt 13 in der APOLLO-Studie beobachteten Todesfälle waren gleichermaßen über die Kontroll- und die Verumgruppe verteilt und wurden als Folge der Grunderkrankung und nicht im Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation gewertet.

Die empfohlene Dosis von Patisiran beträgt 300 µg pro kg Körpergewicht, appliziert über eine i.v. Infusion über ca. 80 min. einmal alle 3 Wochen. Eine antiallergische Prämedikation mit Dexamethason, Paracetamol und eine kombinierte H1/H2-Blockade sind bei jeder Gabe notwendig. Patienten sollten außerdem Vitamin A in einer Dosis von etwa 2500 I.E. pro Tag einnehmen, da die

Behandlung durch Reduktion des TTR-Proteins im Serum zu einer Verringerung der Vitamin A-Konzentration führt.

Mit Beschluss vom 22.03.2019 bewertete der G-BA in der Gesamtschau der positiven Ergebnisse der APOLLO-Studie das Ausmaß des Zusatznutzens von Patisiran bei Patienten mit ATTRv-Amyloidose im Polyneuropathie-Stadium 1 oder 2 als beträchtlich (www.g-ba.de).

Vutrisiran

Vutrisiran (Amvuttra™) ist ein Konjugat aus einer synthetisch hergestellten, doppelsträngigen small interfering RNA (siRNA), die am sense-Strang mit einer verzweigten N-Acetylgalactosamin (GalNAc)-Verbindung gekoppelt ist. Diese Verbindung bindet an den Asialoglycoprotein-Rezeptor auf der Oberfläche von Leberzellen. Hierdurch wird die gezielte Aufnahme des Wirkstoffs in die Leberzellen über rezeptorvermittelte Endozytose erleichtert. Dort erfolgt die Produktion des veränderten Transthyretins (TTR). Vutrisiran ist eine Weiterentwicklung des Patisirans in der zweiten Generation. Der intrazelluläre Wirkmechanismus von Vutrisiran ist nach der Aufnahme in die Hepatozyten identisch mit dem von Patisiran. Das Konjugat weist jedoch eine höhere Stabilität auf und verteilt sich effektiver in der Leber, wodurch eine geringere Dosierung und längere Applikationsintervalle möglich sind.²⁸ Vutrisiran wird alle drei Monate in einer Dosis von 25 mg subkutan verabreicht. Die Injektionen können auch von Hausärzten durchgeführt werden. Im Gegensatz zu Patisiran sind keine Prämedikation und auch kein spezielles Sicherheitsmonitoring erforderlich. Patienten sollten aber analog zur Therapie mit Patisiran Vitamin A in einer Dosis von etwa 2500 I.E. pro Tag einnehmen.

Die FDA-Zulassung basiert auf den Ergebnissen der HELIOS-A-Studie, einer randomisierten, offenen, multizentrischen Phase-3-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Vutrisiran bei Patienten mit ATTRv-Amyloidose und Polyneuropathie untersuchte.¹⁶ In dieser Studie wurden 164 Patienten im Verhältnis 3:1 randomisiert: 122 Patienten erhielten Vutrisiran als subkutane Injektion alle drei Monate, während 42 Patienten Patisiran als Vergleichsgruppe intravenös alle drei Wochen über einen Zeitraum von 18 Monaten erhielten. Die Wirksamkeit von Vutrisiran wurde durch den Vergleich mit einer Placebogruppe aus der APOLLO-Studie bewertet.¹⁶

Der primäre Endpunkt, die Veränderung des modifizierten Neuropathy Impairment Score +7 (mNIS+7), wurde nach 9 Monaten erreicht. Bei Patienten, die mit Vutrisiran behandelt wurden, kam es zu einer mittleren Verbesserung des mNIS+7 um 2,2 Punkte im Vergleich zu einer Verschlechterung um 14,8 Punkte in der Placebogruppe. Nach 9 Monaten zeigte die Hälfte der Patienten eine Verbesserung der Polyneuropathie-Symptomatik. Auch sekundäre Endpunkte wie die Verbesserung des Norfolk Quality of Life Questionnaire-Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN)-Scores, der Gehgeschwindigkeit (gemessen im 10-Meter-Gehtest) und des mBMI wurden erreicht. Die Ergebnisse nach 18 Monaten stimmten mit denen nach 9 Monaten überein, und Vutrisiran war in Bezug auf die Senkung der TTR-Serumkonzentration nicht weniger wirksam als Patisiran.¹⁶

Vutrisiran zeichnet sich durch eine gute Verträglichkeit und Sicherheit aus. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählten Gelenkschmerzen (11 %), Atemnot (7 %) und ein Rückgang des Retinolspiegels (7 %).¹⁶

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der G-BA bescheinigten Vutrisiran im Januar 2023 einen geringen Zusatznutzen gegenüber Patisiran, vor allem aufgrund des günstigeren Nebenwirkungsprofils (www.g-ba.de). Hinsichtlich der Wirksamkeit in den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Medikamenten.

Die HELIOS-B-Studie zeigte zudem, dass die Behandlung von Patienten mit ATTR-Amyloidose und Kardiomyopathie mit Vutrisiran das Risiko für Todesfälle jeglicher Ursache sowie kardiovaskuläre Ereignisse reduzierte und die Funktionsfähigkeit sowie Lebensqualität erhalten konnte.²⁹

Eplontersen

Eplontersen (Wainzua™) ist ein aus 20 Nukleotiden bestehendes, einzelsträngiges, modifiziertes ASO mit Gapmer-Struktur, das am 5'-Ende mit einer triantennären N-Acetylgalactosamin(GalNAc)-Verbindung konjugiert ist. Die Oligonukleotidkomponente besteht aus DNA zu 10 Nukleotiden plus

zwei flankierenden RNA-Regionen mit je 5 an der Ribose modifizierten Nukleotiden. Dort befindet sich anstelle der 2'-Hydroxygruppe eine 2'-O-(2-Methoxyethyl)gruppe (2'-O-MOE). Das Rückgrat enthält 13 Phosphorthioat- und 7 Phosphodieester-Bindungen. Alle Cytosin-Basen sind 5-methyliert (m5C). Die Basenfolge ist identisch zu der des ASO Inotersen. Der zusätzliche GalNAc-Ligand dient der Verbesserung der Aufnahme des ASO in die Leberzellen. In der Leberzelle sorgt Eplontersen dafür, dass die mRNA für *TTR* (Wildtyp und bekannte Varianten) mit Hilfe von RNase H1 degradiert und somit die *TTR*-Synthese reduziert wird.³⁰⁻³³ Eplontersen ist somit eine Weiterentwicklung des Inotersens in der zweiten Generation. Der intrazelluläre Wirkmechanismus von Eplontersen ist nach der Aufnahme in die Hepatozyten identisch mit dem von Inotersen. Das Konjugat weist jedoch eine höhere Stabilität auf und verteilt sich effektiver in der Leber, wodurch eine geringere Dosierung und längere Applikationsintervalle möglich sind.³²

Eplontersen wird einmal monatlich in einer Dosis von 45 mg subkutan injiziert. Eplontersen ist als sterile, konservierungsmittelfreie Einzeldosis im YpsoMate®-Autoinjektor zur Selbstapplikation verfügbar. Die Dosisabgabe erfolgt dabei automatisch. Die Nadel ist vor und während der Applikation nicht sichtbar und wird anschließend von einem Schutzschild bedeckt. Die Therapie ist nach einer Patientenschulung zu Hause selbst durchführbar. Es ist keine Prämedikation und auch kein spezielles Sicherheitsmonitoring erforderlich. Patienten sollten aber analog zur Therapie mit Inotersen Vitamin A in einer Dosis von etwa 2500 I.E. (Frauen) bzw. 3000 I.E. (Männer) pro Tag einnehmen.

Ausschlaggebend für die Zulassung von Eplontersen waren die positiven Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-III-Studie Neuro-TTRansform.³⁴ In diese Studie wurde 168 erwachsene Patienten im Alter von 18 bis 82 Jahren eingeschlossen. Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 6 : 1 auf Eplontersen 45 mg s.c. alle 4 Wochen vs. Inotersen 300 mg s.c. 1x wöchentlich randomisiert. Nach der planmäßigen Interimsanalyse in Woche 35 erhielten alle Patienten Eplontersen bis Woche 85. Die finale Analyse erfolgte bereits in Woche 66. Die Patienten konnten an der offenen Extensionsstudie bis zu 3 Jahre teilnehmen, alternativ fand in Woche 105 eine abschließende Evaluierung statt.³⁴

Als Vergleichskollektiv ohne kausale Therapie diente die Placebogruppe der Neuro-TTR-Studie (Phase-III-Zulassungsstudie von Inotersen). Der Vergleich mit dieser externen Placebogruppe war möglich, weil die Patienten beider Studien ähnliche Basischarakteristika aufwiesen, und wurde von regulatorischen Behörden vorausgesetzt. Somit war es möglich, allen Teilnehmern von Neuro-TTRansform aus ethischen Gründen durchweg eine aktive Therapie anzubieten.^{14, 31, 34}

Die primären Endpunkte von Neuro-TTRansform waren die Änderung des mNIS+7 vom Ausgangswert, die prozentuale Änderung der Serum-TTR-Konzentration vom Ausgangswert bei der Interimsanalyse in Woche 35 sowie die Änderung des TTR-Serumspiegels bis Woche 65 und des mNIS+7 sowie des Norfolk QoL-DN bis Woche 66 (finale Analyse).^{31, 34}

Die Auswertung des primären Endpunkts zeigte signifikante Vorteile für die Behandlung mit Eplontersen 45 mg s.c. alle 4 Wochen im Vergleich zur historischen Placebogruppe. So wurde die Serum-TTR-Konzentration unter Eplontersen ab Woche 4 anhaltend gesenkt. In Woche 65 betrug die Veränderung im Vergleich zu Baseline unter Eplontersen -81,2% vs. Placebo -14,5% (jeweils Mittelwert der kleinsten Quadrate, LSM). Der Unterschied (LSMD) betrug -70,4% (95%-Konfidenzintervall[KI]: -75,2; -65,7; $p < 0,0001$). Die TTR-Senkung war auch in Woche 85 konsistent.³⁴ Der mNIS+7 Gesamtscore und der Norfolk QoL-DN Gesamtscore wurden unter der Behandlung mit Eplontersen ebenfalls signifikant verbessert (-24,8 Punkte bzw. -19,7 Punkte, jeweils $p < 0,001$). Der Effekt war in Woche 35 nachweisbar und verstärkte sich bis Woche 66. Die Verbesserung beider Scores war über alle definierten Subgruppen hinweg konsistent. Darüber hinaus war Eplontersen auch in den sekundären Wirksamkeitsendpunkten – etwa dem Ernährungszustand und dem PND-Score – dem historischen Vergleichsarm mit Placebo überlegen.³⁴

Die Verträglichkeit von Eplontersen war allgemein gut, und die Analyse in Woche 66 zeigte ein akzeptables Sicherheitsprofil. So waren behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse (*treatment emergent adverse events*, TEAE), die zum Studienabbruch führten, in der Eplontersen-Gruppe mit 3,5% vergleichbar häufig wie in der historischen Placebogruppe mit 3,3%. Unter Eplontersen wurden häufiger als unter Placebo okuläre TEAE beobachtet, die pontenziell mit einem Vitamin-A-Defizit

zusammenhängen (27,1 vs. 15,0%). Eine Thrombozytopenie (durchweg mild, Grad 1, ohne Blutungsereignisse) fand sich bei 2,1 vs. 17,% und eine Glomerulonephritis bei 0,0 vs. 3,3% der Patienten der Eplontersen- vs. der historischen Placebogruppe.³⁴

Effektivität und Therapiesicherheit in der Subgruppe, die zunächst mit Inotersen behandelt wurde und ab Woche 35 zu Eplontersen wechselte, wurden in einer aktuellen Analyse genauer untersucht. Die Ergebnisse: Unter Inotersen wurde der TTR-Serumspiegel bis Woche 35 um -74,3% verändert, der Wechsel zu Eplontersen führte zu einer weiteren Verbesserung bis Woche 85 (-80,6%). Die unter Inotersen erzielten Verbesserungen im mNIS+7 und im Norfolk QoL-DN-Score blieben nach dem Wechsel zu Eplontersen stabil – im Gegensatz zur historischen Placebogruppe, in der sich beide Scores kontinuierlich verschlechtert hatten.³⁵ Ein wichtiger Unterschied zwischen der Inotersen- und der Eplontersen-Phase war die Therapiesicherheit: Sowohl im Hinblick auf unerwünschte Ereignisse als auch auf den Ernährungszustand schnitten die Patienten unter Eplontersen jeweils besser ab.³⁵

Bioverfügbarkeit

Aufgrund ihres Wirkmechanismus in der Leber ist nicht davon auszugehen, dass die seltenen Manifestationen an Auge und Zentralnervensystem durch die Arzneimittelgruppe der *TTR*-Silencer kontrolliert wird. Die Blut-Hirn-Schranke ist hier eine Limitation, weil diese nur sehr kleine und möglichst ungeladene Moleküle überwinden können, und ASO- bzw. RNA-Partikel negativ geladen sind. Das heißt, sie können die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren, um zentralnervöse oder auch okuläre Amyloid-Manifestationen zu kontrollieren. Für Tafamidis wurde gezeigt, dass ein sehr geringer Prozentsatz des Plasmaspiegels auch im Liquor nachweisbar war. Nach der gängigen Kinetik des *TTR*-Zerfalls reicht dies jedoch nicht aus, um das *TTR*-Tetramer ausreichend zu stabilisieren.³⁶

90 % der *TTR*-Produktion, der hepatisch produzierte Anteil, wird von den *TTR*-Silencern sehr erfolgreich gesenkt. Der 10 %ige Anteil, der an anderen Orten jenseits der Blut-Hirn-Schranke produziert wird (Retina, Plexus choroideus) kann aufgrund der Pharmakokinetik hingegen nicht erreicht werden. Relevant ist dies allerdings nur in einem sehr geringen Prozentsatz an Patienten, da die Hauptmanifestationen der Erkrankung, und dies gilt insbesondere für die in Deutschland prävalenten *TTR*-Varianten, peripheres Nervensystem und Herz betreffen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in Deutschland

Die Auswahl des am besten geeigneten Therapiekonzeptes ist individuell und sollte sich an Begleiterkrankungen und Risikoprofilen jedes einzelnen Patienten orientieren. Im Polyneuropathie-Stadium 1 sind in Deutschland alle 5 Medikamente (Tafamidis 20 mg/d, Inotersen, Patisiran, Vutrisiran, Eplontersen), im Stadium 2 nur die *TTR-Silencer* Inotersen, Patisiran, Vutrisiran und Eplontersen zugelassen. Ergänzenswert ist, dass sowohl Vutrisiran als auch Eplontersen lt. der jeweiligen Fachinformation „nach Ermessen des Arztes auf der Grundlage der Gesamt-Nutzen-Risiko-Bewertung“ auch im Polyneuropathie-Stadium 3 weiter verordnet werden kann, so die jeweilige Therapie bereits in einem früheren Krankheitsstadium begonnen wurde (<https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023851>; <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/025134/wainzua-r-45-mg-injektionsloesung-im-fertigpen>). Der Einsatz von Vutrisiran oder Eplontersen kann auch nach Verlust der Gehfähigkeit (Stadium 3 bzw. PND-Score IV) noch medizinisch sinnvoll sein, um beispielsweise progrediente Symptome der Polyneuropathie an den oberen Extremitäten sowie andere Organmanifestationen weiterhin zu kontrollieren.

Zeigt sich die Polyneuropathie progredient, muss und sollte nicht gewartet werden, bis die Erkrankungsschwere ein nächstes Polyneuropathie-Stadium erreicht, sondern frühzeitig eine Therapieumstellung vorgenommen werden.^{9, 37}

Auch wenn *Head-to-Head*-Vergleiche einzelner, zur Therapie der ATTRv-Amyloidose eingesetzter Arzneimittel nicht vorliegen, gelten die *TTR*-Silencer Inotersen, Patisiran, Vutrisiran und Eplontersen als wirksamer im Vergleich zum *TTR*-Stabilisator Tafamidis. Bei einem NIS > 10 ist nicht mehr von einer suffizienten Verlaufsmodifikation der Polyneuropathie auszugehen.³⁸ Die meisten Amyloidose-Zentren in Deutschland sind daher dazu übergegangen, nach der *Hit-hard-and-early*-Strategie auch bereits in sehr frühen symptomatischen Polyneuropathie-Stadien (NIS < 10) eine Erstlinientherapie mit einem *TTR*-Silencer zu beginnen. Mit Blick auf die nicht unterlegene Wirksamkeit, die effektive Senkung der *TTR*-Serumkonzentration bei exzellenter Verträglichkeit und Sicherheit ohne erforderliche Prämedikation sowie patientenfreundlich langen Applikationsintervallen von 3 Monaten hat der subkutan verfügbare *second generation TTR-Silencer* Vutrisiran seinen intravenös applizierten Vorgänger Patisiran in Deutschland weitgehend abgelöst. Ähnliches gilt für das subkutan als Fertipen zur einmal monatlichen Autoinjektion verfügbare und ebenfalls nicht an eine Prämedikation gebundene ASO Eplontersen im Vergleich zu seinem nebenwirkunsträchtigeren Vorläufer Inotersen. Langzeitdaten fehlen allerdings zu allen verfügbaren *TTR*-Silencern.

Inotersen ist aufgrund seiner vergleichsweise häufigen Injektionen in einwöchigen Intervallen, der Gefahr einer arzneimittelinduzierten Thrombozytopenie und/oder Glomerulonephritis und des daher indizierten Sicherheits-Monitorings bei fehlender Überlegenheit gegenüber den beiden RNAi-Therapeutika und gegenüber seinem Nachfolgepräparat Eplontersen in der Versorgungspraxis in Deutschland inzwischen nicht mehr relevant.

Vutrisiran und Eplontersen kommen somit aktuell in der Versorgungspraxis in Deutschland die wichtigste Bedeutung in der Therapie der ATTRv-Amyloidose mit der Organmanifestation Polyneuropathie zu, unabhängig von Lebensalter des Patienten, zugrunde liegender *TTR*-Variante und Schweregrad der Polyneuropathie. Mit Blick auf die frühere Zulassung im Oktober 2022 und die längeren Injektionsintervalle (alle 3 Monate) dürfte der Einsatz von Vutrisiran in Deutschland aktuell verbreiteter sein als der des Eplontersen (Zulassung im März 2025; monatliche Injektionen), welches allerdings, anders als das Vutrisiran, als Autoinjektor zur subkutanen Selbsttherapie verfügbar ist.

Ca. 70-80 % der Patienten mit ATTRv-Amyloidose in Deutschland weisen den sog. gemischten Phänotyp auf, d.h. leiden an einer Polyneuropathie und Kardiomyopathie. Mit Blick auf die positiven Daten zum Vutrisiran aus den Studien HELIOS-A (Indikation: Polyneuropathie) und HELIOS-B (Indikation: Kardiomyopathie) ist von einer guten Wirksamkeit auf beide bei dieser Erkrankung relevanten Organsysteme (peripheres Nervensystem und Herz) bei sehr guter Verträglichkeit und bislang nicht bekannten Arzneimittelinteraktionen auszugehen. Die Effekte des Eplontersen auf die kardiale Manifestation der Erkrankung werden aktuell in der CARDIO-TTRansform-Studie untersucht und stehen aktuell noch aus.

Künftige, aktuell (noch) nicht zugelassene, *TTR*-spezifische Therapeutika (CRISPR-Cas9-basierte Therapeutika, Amyloid-depletierende Antikörper) werden daher an den Daten zu Vutrisiran und Eplontersen kritisch gemessen werden müssen.

Referenzliste:

1. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952;75:408-427.

2. Costa PP, Figueira AS, Bravo FR. Amyloid fibril protein related to prealbumin in familial amyloidotic polyneuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1978;75:4499-4503.
3. Parman Y, Adams D, Obici L, et al. Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol* 2016;29 Suppl 1:S3-S13.
4. Buxbaum JN. Oligonucleotide Drugs for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:2086.
5. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2018;57:829-837.
6. Hund E, Linke RP, Willig F, Grau A. Transthyretin-associated neuropathic amyloidosis. Pathogenesis and treatment. *Neurology* 2001;56:431-435.
7. Conceicao I, De Carvalho M. Clinical variability in type I familial amyloid polyneuropathy (Val30Met): comparison between late- and early-onset cases in Portugal. *Muscle Nerve* 2007;35:116-118.
8. Koike H, Misu K, Ikeda S, et al. Type I (transthyretin Met30) familial amyloid polyneuropathy in Japan: early- vs late-onset form. *Arch Neurol* 2002;59:1771-1776.
9. Dohrn MF, Auer-Grumbach M, Baron R, 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;268:3610-3625.
10. Coutinho P, Lázaro Da Silva A, Lopes J, et al. Forty years of experience with type I amyloid neuropathy. Review of 483 cases. *Amyloid Amyloidosis* 1980:88-98.
11. Adams D, Suhr OB, Hund E, et al. First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2016;29 Suppl 1:S14-26.
12. Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, et al. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. *Am J Transplant* 2007;7:2597-2604.
13. Dyck PJ, Sherman WR, Hallcher LM, et al. Human diabetic endoneurial sorbitol, fructose, and myo-inositol related to sural nerve morphometry. *Ann Neurol* 1980;8:590-596.
14. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:22-31.
15. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:11-21.
16. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid* 2023;30:1-9.
17. Bulawa CE, Connelly S, Devit M, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:9629-9634.
18. Said G, Gripon S, Kirkpatrick P. Tafamidis. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:185-186.
19. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2012;79:785-792.
20. Merlini G, Plante-Bordeneuve V, Judge DP, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res* 2013;6:1011-1020.
21. Plante-Bordeneuve V, Gorram F, Sahi H, et al. Long-term treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with tafamidis: a clinical and neurophysiological study. *J Neurol* 2017;264:268-276.
22. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007-1016.
23. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:2658-2667.
24. Coelho T, Adams D, Silva A, et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2013;369:819-829.
25. Zhao Y, Huang L. Lipid nanoparticles for gene delivery. *Adv Genet* 2014;88:13-36.
26. Obici L, Berk JL, Gonzalez-Duarte A, et al. Quality of life outcomes in APOLLO, the phase 3 trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Amyloid* 2020;27:153-162.
27. Solomon SD, Adams D, Kristen A, et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Circulation* 2019;139:431-443.
28. Ioannou A, Fontana M, Gillmore JD. RNA Targeting and Gene Editing Strategies for Transthyretin Amyloidosis. *BioDrugs* 2023;37:127-142.
29. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, et al. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2024.
30. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:31.
31. Coelho T, Ando Y, Benson MD, et al. Design and Rationale of the Global Phase 3 NEURO-TTRtransform Study of Antisense Oligonucleotide AKCEA-TTR-L(Rx) (ION-682884-CS3) in Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloid Polyneuropathy. *Neurol Ther* 2021;10:375-389.
32. Crooke ST, Baker BF, Xia S, et al. Integrated Assessment of the Clinical Performance of GalNAc(3)-Conjugated 2'-O-Methoxyethyl Chimeric Antisense Oligonucleotides: I. Human Volunteer Experience. *Nucleic Acid Ther* 2019;29:16-32.
33. Viney NJ, Guo S, Tai LJ, et al. Ligand conjugated antisense oligonucleotide for the treatment of transthyretin amyloidosis: preclinical and phase 1 data. *ESC Heart Fail* 2021;8:652-661.
34. Coelho T, Marques W, Jr., Dasgupta NR, et al. Eplontersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis With Polyneuropathy. *JAMA* 2023;330:1448-1458.

35. Conceicao I, Berk JL, Weiler M, et al. Switching from inotersen to eplontersen in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: analysis from NEURO-TTRansform. *J Neurol* 2024;271:6655-6666.
36. Dohrn MF, Ihne S, Hegenbart U, et al. Targeting transthyretin - Mechanism-based treatment approaches and future perspectives in hereditary amyloidosis. *J Neurochem* 2021;156:802-818.
37. Ando Y, Adams D, Benson MD, et al. Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis. *Amyloid* 2022;29:143-155.
38. Monteiro C, Mesgazardeh JS, Anselmo J, et al. Predictive model of response to tafamidis in hereditary ATTR polyneuropathy. *JCI Insight* 2019;4.