

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Diflunisal (ATTROGY®)

Purpose Pharma International AB

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.11.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Longitudinale Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im NIS+7-Composite-Score - Primäranalyse - Intention to treat (ITT)-Population - Studie H-23750	12
Tabelle 1-8: Analyse des NIS+7 Responder-Status - ITT-Population - Studie H-23750	13
Tabelle 1-9: Longitudinale Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in sekundären Endpunkten - Primäranalyse - ITT-Population - Studie H-23750	14
Tabelle 1-10: Exposition gegenüber der Studienbehandlung - Safety-Population - Studie H-23750	15
Tabelle 1-11: Übersicht über unerwünschte Ereignisse - Safety-Population - Studie H-23750	16
Tabelle 1-12: Zusammenfassung der behandlungsbedingten UE nach SOC und PT (bei > 5 % der Probanden) - Safety-Population - Studie H-23750.....	17
Tabelle 1-13: Zusammenfassung der TEAE welche zum Tod geführt haben nach SOC und PT - Safety Population - Studie H-23750.....	19
Tabelle 1-14: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-16: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
ATTRv	Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose
ATTRv-PN	Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose mit Polyneuropathie
CFB	Change From Baseline (Änderung relativ zum Ausgangswert)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hATTR	Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, German Modification
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KNS	Kumamoto Neurological Scale
LS	Least Square
mBMI	Modifizierter Body-Mass-Index (BMI [kg/m ²] × Serumalbuminspiegel [g/L])
MW	Mittelwert
n	Zahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie / mit Ereignis / mit Angabe zum Erhebungszeitpunkt
N	Zahl der Patienten in der Analysepopulation
NIS	Neuropathy Impairment Score
NIS+7	Modified Neuropathy Impairment Score +7
NIS-LL	Neuropathy Impairment Score Lower Limbs
NSAR	Nichtsteroidale-Antirheumatika
PT	Preferred Term nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
SD	Standardabweichung
SF-36	36- Item Short Form Health Survey
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse) nach MedDRA

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Events (behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse)
TTR	Transthyretin
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige-Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Nomen die maskuline Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Purpose Pharma International AB
Anschrift:	Grev Turegatan 13b 114 46 Stockholm Schweden

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Purpose Pharma International AB
Anschrift:	Grev Turegatan 13b 114 46 Stockholm Schweden

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Diflunisal
Handelsname:	ATTROGY®
ATC-Code:	NO2BA11
ASK-Nummer	20173
PZN	19881405
ICD-10-GM-Code	E85.1
Alpha-ID	I2491

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
ATTROGY wird bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 zur Behandlung der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose (hATTR-Amyloidose) angewendet.	17.07.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2	Vutrisiran
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde dem Nutzenbewertungsverfahren (2025-05-01-D-1144) für Eplontersen entnommen, da die dort ermittelte zVT dem aktuellen Therapiestand des vorliegenden Dossiers entspricht.

Derzeitig sind für Erwachsene mit Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose mit Polyneuropathie (ATTRv-PN) der Stadien 1 oder 2 die Arzneimittel Diflunisal, Patisiran, Vutrisiran, Inotersen und Eplontersen zugelassen, während Tafamidis nur eingeschränkt indiziert ist.

Als einzige potenzielle nichtmedikamentöse Behandlungsoption ist die Lebertransplantation aufgrund ihrer hohen Risiken und invasiven Natur nicht für alle Patienten geeignet und hat in der klinischen Praxis deutlich an Bedeutung verloren.

Inotersen ist aufgrund seines Sicherheitsprofils und dem ungünstigen Applikationsschemas in der deutschen Versorgungspraxis nicht mehr relevant.

Die HELIOS-A-Studie bestätigte die Wirksamkeit von Vutrisiran und zeigte signifikante Vorteile bei mehreren patientenrelevanten Endpunkten. In seiner Nutzenbewertung vom 6. April 2023 stellte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) fest, dass Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran einen geringen Zusatznutzen bietet, vor allem aufgrund einer geringeren

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Rate schwerer unerwünschter Ereignisse. Des Weiteren hat sich Vutrisiran in der deutschen Versorgungspraxis inzwischen als bevorzugte Therapie etabliert: Es bietet eine vergleichbare Wirksamkeit wie Patisiran, lässt sich jedoch deutlich patientenfreundlicher verabreichen.

Vutrisiran entspricht daher dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und wird als zVT für die Nutzenbewertung von Diflunisal im Anwendungsgebiet „Erwachsene mit ATTRv-PN der Stadien 1 oder 2“ festgelegt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Diflunisal wurde am 17.07.2025 von der Europäischen Kommission zur Behandlung der ATTRv bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 zugelassen („ATTROGY wird bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 zur Behandlung der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose (hATTR-Amyloidose) angewendet“). Das vorliegende Dossier behandelt daher die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Diflunisal bei erwachsenen Patienten mit ATTRv-PN im Vergleich zur zVT Vutrisiran.

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

In der primären, longitudinalen Analyse zeigte die Diflunisal-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe einen positiven Behandlungseffekt nach 24 Monaten, mit einem statistisch signifikanten Unterschied von 18 Punkten in der Least Square (LS)-Mittelwert-Progression des Modified Neuropathy Impairment Score +7 (NIS+7)-Scores (8,2 vs. 26,3 in den jeweiligen Gruppen; $p = < 0,0001$) (siehe Tabelle 1-7).

Eine Subgruppenanalyse zur Effektmodifikation zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse des primären Endpunkts durch demographische- und krankheitsspezifische Baselinecharakteristika.

Tabelle 1-7: Longitudinale Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im NIS+7-Composite-Score - Primäranalyse - Intention to treat (ITT)-Population - Studie H-23750

Endpunkt	Zeitpunkt	Diflunisal CFB (N = 64) LS-Mittelwert (95 %-KI)	Placebo CFB (N = 66) LS-Mittelwert (95 %-KI)	Differenz (Placebo vs. Diflunisal)	p-Wert
NIS+7 Composite Score	Monat 24	8,2 (2,9; 13,6)	26,3 (20,2; 32,4)	18,0 (9,9; 26,2)	< 0,0001
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In einer dichotomen Responder-Analyse (bei der allen Studienabbrechern und Probanden mit einer Erhöhung des NIS+7-Scores um ≥ 2 Punkte ein Behandlungsversagen zugewiesen wurde) wurden 19 (29,7 %) der Probanden in der Diflunisal-Gruppe nach 24 Monaten als erfolgreich eingestuft, verglichen mit 6 (9,4 %) der Probanden in der Placebo-Gruppe ($p = 0,007$) (siehe Tabelle 1-8).

Tabelle 1-8: Analyse des NIS+7 Responder-Status - ITT-Population - Studie H-23750

Kategorie	Ergebnis	Diflunisal (N = 64) n (%)	Placebo (N = 66) n (%)	Gesamt (N = 130) n (%)	Risk Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Response nach 24 Monaten	Ja	19 (29,7)	6 (9,4)	25 (19,5)	3,17 [1,35; 7,41]	0,007
	Nein	45 (70,3)	58 (90,6)	103 (80,5)		
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.						

Auch die sekundären Endpunkte belegten, dass Diflunisal im Vergleich zu Placebo die Progression der Polyneuropathie signifikant verlangsamte und die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbesserte. Die Analyse umfasste den Neuropathy Impairment Score (NIS), den Neuropathy Impairment Score Lower Limbs (NIS-LL), den Kumamoto Neurological Scale (KNS)-Score, den Modifizierter Body-Mass-Index ($\text{BMI [kg/m}^2\text{]} \times \text{Serumalbuminspiegel [g/L]}$) (mBMI) sowie die physischen und mentalen Komponenten des 36- Item Short Form Health Survey (SF-36)-Fragebogens (siehe Tabelle 1-9).

Die LS-Mittelwertänderung im NIS vom Ausgangswert bis Monat 24 betrug 6,4 Punkte [95 %-Konfidenzintervall (KI), 1,6 bis 11,2 Punkte] in der Diflunisal-Gruppe und 23,2 Punkte [95 %-KI, 17,8 bis 28,5 Punkte] in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied der LS-Mittelwerte zwischen den Gruppen betrug 16,8 Punkte [95 %-KI, 9,6 bis 24,0]; $p = < 0,0001$.

Beim NIS-LL betrug die LS-Mittelwertänderung nach 24 Monaten 3,8 Punkte [95 %-KI, 0,9 bis 6,6] in der Diflunisal-Gruppe und 12,1 Punkte [95 %-KI, 8,9 bis 15,3] in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied der LS-Mittelwerte zwischen den Gruppen lag bei 8,3 Punkten [95 %-KI, 4,1 bis 12,6]; $p = 0,0002$.

Der KNS-Score zeigte ebenfalls signifikante Unterschiede zugunsten von Diflunisal. In der primären longitudinalen Analyse wiesen Patienten, die randomisiert Diflunisal erhielten, im Vergleich zu Placebo eine signifikant geringere Progression der Polyneuropathie auf, gemessen am Kumamoto-Score. Nach 24 Monaten betrug die LS-Mittelwertänderung des KNS-Scores vom Ausgangswert 3,1 Punkte [95 %-KI, 1,1 bis 5,1] in der Diflunisal-Gruppe und 8,0 Punkte [95 %-KI, 5,8 bis 10,3] in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Gruppen betrug 5,0 Punkte [95 %-KI, 1,9 bis 8,0]; $p = 0,0015$.

Im mBMI lag kein signifikanter Unterschied zwischen Diflunisal und Placebo nach 24 Monaten vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Um die Auswirkungen auf die Lebensqualität zu bewerten, wurde der SF-36-Fragebogen herangezogen. Die primäre longitudinale Analyse zeigte, dass die Probanden, die randomisiert Diflunisal erhielten, nach 24 Monaten statistisch signifikant verbesserte Werte in der physischen Komponente aufwiesen. Im Vergleich dazu hatten die Teilnehmer der Placebo-Gruppe keine derartigen Verbesserungen. Für die physische Komponente betrug die LS-Mittelwertänderung im SF-36 vom Ausgangswert bis Monat 24 1,2 Punkte [95 %-KI, -1,2 bis 3,7] in der Diflunisal-Gruppe und -4,9 Punkte [95 %-KI, -7,6 bis -2,1] in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied der LS-Mittelwerte zwischen den Gruppen betrug -6,1 Punkte [95 %-KI, -9,8 bis -2,5] $p = 0,0013$. Für die mentale Komponente lag kein signifikanter Unterschied zwischen Diflunisal und Placebo nach 24 Monaten vor.

Tabelle 1-9: Longitudinale Analyse der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in sekundären Endpunkten - Primäranalyse - ITT-Population - Studie H-23750

Endpunkt	Zeitpunkt	Diflunisal CFB (N = 64) LS- Mittelwert [95 %-KI]	Placebo CFB (N = 66) LS-Mittelwert [95 %-KI]	Unterschied im LS- Mittelwert (Placebo vs. Diflunisal) [95 %-KI]	p-Wert
NIS	Monat 24	6,4 [1,6; 11,2]	23,2 [17,8; 28,5]	16,8 [9,6; 24,0]	<0,0001
NIS-LL	Monat 24	3,8 [0,9; 6,6]	12,1 [8,9; 15,3]	8,3 [4,1; 12,6]	0,0002
KNS	Monat 24	3,1 [1,1; 5,1]	8,0 [5,8; 10,3]	5,0 [1,9; 8,0]	0,0015
mBMI ^a	Monat 24	-33,7 [-69,3; 1,8]	-67,9 [-108,1; -27,7]	-34,1 [-87,8; 19,5]	0,2105
SF-36 Physische Komponente	Monat 24	1,2 [-1,2; 3,7]	-4,9 [-7,6; -2,1]	-6,1 [-9,8; -2,5]	0,0013
SF-36 Mentale Komponente	Monat 24	3,5 [0,4; 6,7]	-0,9 [-4,4; 2,5]	-4,5 [-9,2; 0,2]	0,0620
a: Der mBMI berechnet sich als das Produkt aus dem BMI der Person (kg/m²) und der Serumalbuminkonzentration (g/L). Niedrigere Werte weisen auf einen schlechteren Ernährungszustand hin und korrelieren nachweislich mit der Überlebenswahrscheinlichkeit bei ATTRv-PN. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.					

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheit

Tabelle 1-10: Exposition gegenüber der Studienbehandlung - Safety-Population - Studie H-23750

Expositionsdauer gegenüber dem Prüfpräparat (Tage)	Diffunisal (N = 64)	Placebo (N = 66)	Gesamt (N = 130)
MW	562,3	456,4	508,6
SD	240,32	266,90	258,70
Median	721,0	513,5	639,5
Min	5	1	1
Max	829	787	829
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.			

Bei der Auswertung der unerwünschten Ereignisse (UE) konnte das bereits bekannte günstige Sicherheitsprofil von Diffunisal bestätigt werden (siehe Tabelle 1-11, Tabelle 1-12 und Tabelle 1-13). Die Ergebnisse sind nachfolgend zusammengefasst.

Insgesamt wurden 656 UE bei 110 von 130 Patienten (84,6 %) berichtet, wobei 56 von 64 Patienten (87,5 %) in der Diffunisal-Gruppe und 54 von 66 Patienten (81,8 %) in der Placebo-Gruppe betroffen waren. Von diesen wurden 652 UE nach Beginn der Studienmedikation als behandlungsbedingt eingestuft (TEAE).

Die Mehrheit der UE war mild oder moderat. Milde UE wurden insgesamt bei 90 Patienten berichtet, wobei 47 Patienten (73,4 %) in der Diffunisal-Gruppe und 43 Patienten (65,2 %) in der Placebo-Gruppe betroffen waren. Moderate UE wurden insgesamt bei 83 Patienten berichtet, wobei 43 Patienten (67,2 %) in der Diffunisal-Gruppe und 40 Patienten (66,6 %) in der Placebo-Gruppe betroffen waren. Insgesamt wurden 54 schwere Ereignisse bei 28 Patienten (21,5 %) berichtet, wobei 14 Patienten (21,9 %) in der Diffunisal-Gruppe und 14 Patienten (21,2 %) in der Placebo-Gruppe betroffen waren. Darüber hinaus wurden 15 lebensbedrohliche Ereignisse bei 12 Patienten (9,2 %) registriert, davon 5 Patienten (7,8 %) in der Diffunisal-Gruppe und 7 Patienten (10,6 %) in der Placebo-Gruppe.

Behandlungsbedingte UE, die als „medikamentenbedingt“ (d. h. möglicherweise, wahrscheinlich oder vermutlich im Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend) eingestuft wurden, wurden bei 54 Patienten (41,5 %) berichtet, darunter 29 Patienten (45,3 %) in der Diffunisal-Gruppe und 25 Patienten (37,9 %) in der Placebo-Gruppe.

Behandlungsbedingte UE, die zu einem Studienabbruch führten, wurden bei 23 Patienten (17,7 %) berichtet, wobei 14 Patienten (21,9 %) in der Diffunisal-Gruppe und 9 Patienten (13,6 %) in der Placebo-Gruppe betroffen waren. Bei 14 Patienten (10,8 %) wurden behandlungsbedingte UE, die zu einem Studienabbruch führten als medikamentenbedingt eingestuft, darunter 8 Patienten (12,5 %) in der Diffunisal-Gruppe und 6 Patienten (9,1 %) in der Placebo-Gruppe.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Schwerwiegende TEAE traten bei 45 Patienten (34,6 %) auf, darunter 21 Patienten (32,8 %) in der Diflunisal-Gruppe und 24 Patienten (36,4 %) in der Placebo-Gruppe. Die häufigsten schwerwiegenden UE (SUE) in der Diflunisal-Gruppe betrafen die Systemorganklassen (SOC) Herzerkrankungen (12,5 %), Erkrankungen des Nervensystems (12,5 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (9,4 %) sowie Magen-Darm-Erkrankungen (7,8 %). Die meisten schwerwiegenden behandlungsbedingten TEAE wurden als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienbehandlung in Verbindung stehend bewertet. Allerdings wurden 14 Ereignisse als möglicherweise oder wahrscheinlich mit der Studienbehandlung in Verbindung stehend eingestuft. Diese umfassten 4 Ereignisse von kongestiver Herzinsuffizienz (2 in der Diflunisal-Gruppe und 2 in der Placebo-Gruppe), 3 Ereignisse von Erbrechen (1 in der Diflunisal-Gruppe und 2 in der Placebo-Gruppe), 2 Ereignisse von Übelkeit (1 in der Diflunisal-Gruppe und 1 in der Placebo-Gruppe) sowie jeweils ein Ereignis von Harnwegsinfektion (Placebo), Hämaturie (Placebo), oberer gastrointestinaler Blutung (Diflunisal), Nierenversagen (Placebo) und postoperativer Blutung (Diflunisal).

Insgesamt wurden sieben Todesfälle während der Studie registriert, davon vier in der Diflunisal-Gruppe und drei in der Placebo-Gruppe. Keiner der Todesfälle wurde als medikamentenbedingt eingestuft. Sechs der gemeldeten Todesfälle ereigneten sich, nachdem die Probanden die Studienmedikation abgesetzt hatten. Die tödlichen Ereignisse wurden nach SOC und Preferred Term (PT) in Tabelle 1-13 zusammengefasst. Die häufigsten SOC waren „Herzerkrankungen“ (3 Probanden in der Diflunisal-Gruppe und 2 Probanden in der Placebo-Gruppe) und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (jeweils 1 Proband in beiden Gruppen).

Zusätzlich wurde ein Todesfall bei einem Probanden aus der Placebo-Gruppe 2 Monate nach Studienabbruch aufgrund einer Lebertransplantation festgestellt. Dieser Todesfall, der durch postoperative Komplikationen verursacht wurde, wurde nicht als SUE innerhalb der Studie gemeldet, da der Proband nicht mehr im Rahmen der Studie überwacht wurde.

Tabelle 1-11: Übersicht über unerwünschte Ereignisse - Safety-Population - Studie H-23750

Kategorie	Diflunisal (N = 64) n (%) [Gesamt UE]	Placebo (N = 66) n (%) [Gesamt UE]	Gesamt (N = 130) n (%) [Gesamt UE]
UE	56 (87,5) [353]	54 (81,8) [303]	110 (84,6) [656]
Mild	47 (73,4) [190]	43 (65,2) [146]	90 (69,2) [336]
Moderat	43 (67,2) [126]	40 (60,6) [118]	83 (63,8) [244]
Schwerwiegend	14 (21,9) [26]	14 (21,2) [28]	28 (21,5) [54]
Lebensbedrohlich	5 (7,8) [7]	7 (10,6) [8]	12 (9,2) [15]
Fatal	4 (6,3) [4]	3 (4,5) [3]	7 (5,4) [7]
TEAE	56 (87,5) [349]	54 (81,8) [303]	110 (84,6) [652]
Mit Medikament assoziierte TEAE	29 (45,3) [59]	25 (37,9) [61]	54 (41,5) [120]
Zum Abbruch führende	14 (21,9) [32]	9 (13,6) [14]	23 (17,7) [46]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie	Diflunisal (N = 64) n (%) [Gesamt UE]	Placebo (N = 66) n (%) [Gesamt UE]	Gesamt (N = 130) n (%) [Gesamt UE]
TEAE			
Mit Medikament assoziierte TEAE, die zum Abbruch führten	8 (12,5) [11]	6 (9,1) [9]	14 (10,8) [20]
Schwerwiegende TEAE	21 (32,8) [65]	24 (36,4) [59]	45 (34,6) [124]
Fatale TEAE	4 (6,3) [4]	3 (4,5) [3]	7 (5,4) [7]
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.			

Tabelle 1-12: Zusammenfassung der behandlungsbedingten UE nach SOC und PT (bei > 5 % der Probanden) - Safety-Population - Studie H-23750

SOC PT	Diflunisal (N = 64) n (%)	Placebo (N = 66) n (%)	Total (N = 130) n (%)
Alle TEAE	56 (87,5)	54 (81,8)	110 (84,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (39,1)	27 (40,9)	52 (40,0)
Harnwegsinfektion	8 (12,5)	14 (21,2)	22 (16,9)
Influenza	5 (7,8)	2 (3,0)	7 (5,4)
Virale Gastroenteritis	2 (3,1)	4 (6,1)	6 (4,6)
Sinusitis	4 (6,3)	2 (3)	6 (4,6)
Magen-Darm-Erkrankungen	23 (35,9)	25 (37,9)	48 (36,9)
Übelkeit	10 (15,6)	13 (19,7)	23 (17,7)
Erbrechen	9 (14,1)	9 (13,6)	18 (13,8)
Durchfall	5 (7,8)	7 (10,6)	12 (9,2)
Oberbauchschmerzen	2 (3,1)	6 (9,1)	8 (6,2)
Dyspepsie	7 (10,9)	1 (1,5)	8 (6,2)
Erkrankungen des Nervensystems	23 (35,9)	20 (30,3)	43 (33,1)
Kopfschmerzen	6 (9,4)	6 (9,1)	12 (9,2)
Synkope	6 (9,4)	4 (6,1)	10 (7,7)
Karpaltunnelsyndrom	4 (6,3)	3 (4,5)	7 (5,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	19 (29,7)	8 (12,1)	27 (20,8)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SOC PT	Diflunisal (N = 64) n (%)	Placebo (N = 66) n (%)	Total (N = 130) n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	19 (29,7)	7 (10,6)	26 (20,0)
Ödem peripher	5 (7,8)	3 (4,5)	8 (6,2)
Brustkorbschmerz	4 (6,3)	0 (0)	4 (3,1)
Ermüdung	4 (6,3)	0 (0)	4 (3,1)
Herzerkrankungen	15 (23,4)	9 (13,6)	24 (18,5)
Herzinsuffizienz	4 (6,3)	0 (0)	4 (3,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (18,8)	11 (16,7)	23 (17,7)
Husten	6 (9,4)	6 (9,1)	12 (9,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13 (20,3)	9 (13,6)	22 (16,9)
Sturz	4 (6,3)	5 (7,6)	9 (6,9)
Untersuchungen	11 (17,2)	11 (16,7)	22 (16,9)
Fäkales Okkultes Blut positiv	6 (9,4)	5 (7,6)	11 (8,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (15,6)	12 (18,2)	22 (16,9)
Nierenversagen	4 (6,3)	2 (3,0)	6 (4,6)
Gefäßerkrankungen	11 (17,2)	7 (10,6)	18 (13,8)
Hypertonie	7 (10,9)	2 (3,0)	9 (6,9)
Augenerkrankungen	7 (10,9)	9 (13,6)	16 (12,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (6,3)	9 (13,6)	13 (10,0)
Psychiatrische Erkrankungen	5 (7,8)	7 (10,6)	12 (9,2)
Depression	3 (4,7)	5 (7,6)	8 (6,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	6 (9,4)	6 (9,1)	12 (9,2)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	5 (7,8)	3 (4,5)	8 (6,2)
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Zusammenfassung der TEAE welche zum Tod geführt haben nach SOC und PT - Safety Population - Studie H-23750

Nebenwirkungen	Diflunisal (N = 64) n (%)	Placebo (N = 66) n (%)	Total (N = 130) n (%)
Alle TEAE	4 (6,3)	3 (4,5)	7 (5,4)
Herzerkrankungen	3 (4,7)	2 (3,0)	5 (3,8)
Herz- und Atemstillstand	2 (3,1)	2 (3,0)	4 (3,1)
Herzinsuffizienz	1 (1,6)	0	1 (0,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,6)	1 (1,5)	2 (1,5)
Tod	1 (1,6)	0	1 (0,8)
Plötzlicher Tod	0	1 (1,5)	1 (0,8)
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.			

Die pivotalen Ergebnisse der Studie zu Diflunisal stellen einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung der ATTRv-PN dar. Es handelt sich um die erste multizentrische klinische Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Diflunisal über einen Zeitraum von 24 Monaten bei Patienten mit ATTRv-PN untersucht. Die Studienergebnisse bestätigen, dass Diflunisal die Progression der neurologischen Beeinträchtigung signifikant verlangsamt, gemessen anhand des NIS+7 und des KNS-Score, und dabei die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zu Placebo erhält. Die gemessene Fortschreitung der PN in der Diflunisal-Gruppe, mit einem NIS-Wert von 4,1, liegt deutlich unter der jährlichen Fortschreitung von 14,3, die in einer retrospektiven multizentrischen Studie von Adams *et al.* (2015) berichtet wurde. Die Sicherheitsdaten zeigen, dass Diflunisal gut verträglich ist und keine neuen Sicherheitshinweise aufgetreten sind. Die meisten UE waren mild bis moderat, und SUE traten in ähnlicher Häufigkeit in beiden Behandlungsgruppen auf. Die häufigsten UE betrafen die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Gastrointestinale Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“. Die Anzahl der Todesfälle war zwischen den Gruppen vergleichbar (4 in der Diflunisal-Gruppe und 3 in der Placebo-Gruppe), und keiner der Todesfälle wurde als medikamentenbedingt eingestuft.

Zusätzlich zu den positiven Effekten auf die Progression der Polyneuropathie und die Lebensqualität bietet Diflunisal eine gut dokumentierte Sicherheitshistorie aus jahrzehntelanger klinischer Anwendung in anderen Indikationen. Die Studienergebnisse unterstreichen das Potenzial von Diflunisal als effektive und sichere Behandlungsoption für Patienten mit ATTRv-PN, insbesondere in Hinblick auf die Stabilisierung von TTR-Tetrameren, die eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Erkrankung spielen.

In der Gesamtschau zeigen sich für Diflunisal eine langanhaltende Wirksamkeit, positive Effekte auf die Lebensqualität und ein günstiges Sicherheitsprofil. Diese Ergebnisse tragen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wesentlich zur Schließung einer therapeutischen Lücke bei und bieten Patienten mit ATTRv-PN eine unkomplizierte Behandlungsoption, die die Krankheitsprogression verlangsamt und die Lebensqualität verbessert. Diese Ansicht wird auch von der European Medicines Agency (EMA) im European Public Assessment Report (EPAR) geteilt und hervorgehoben, dass die Leitlinien der International Society of Amyloidosis, das Evidenzniveau von Diflunisal gleichwertig mit der Evidenz anderer derzeit verfügbarer pharmakologischer Therapien der ATTRv-PN bewertet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Aufgrund fehlender klinischer Studien, die für einen direkten Vergleich von Diflunisal gegenüber der zVT geeignet sind, ist für Diflunisal ein Zusatznutzen gegenüber der zVT in der vorliegenden Indikation nicht belegbar.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-14: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zur Bewertung des Zusatznutzen von Diflunisal bei erwachsenen Patienten mit hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 liegen keine robusten komparativen klinischen Daten gegenüber der zVT Vutrisiran vor. Daher ist eine Ableitung des Zusatznutzens in dem vorliegenden Anwendungsgebiet und die damit einhergehende Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise nicht möglich.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die ATTRv ist eine seltene, autosomal-dominante Erkrankung, die durch Mutationen im TTR-Gen auf Chromosom 18 (18q11.2-q12.1) verursacht wird. Diese Aminosäureaustausche beeinflussen die tertiäre und quartäre Struktur des aus 127 Aminosäuren bestehenden, 55 kDa schweren Transthyretin (TTR)-Proteins und verschlechtern dessen kinetische und thermodynamische Stabilität, sodass sich pathogene Amyloidfibrillen bilden und ablagern können.

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Diflunisal umfasst erwachsene Patienten mit ATTRv-PN der Stadien 1 oder 2. Im Stadium 1 sind die Patienten ohne Gehhilfen mobil, wobei die Polyneuropathie auf die unteren Extremitäten begrenzt ist. Typische Symptome umfassen sensorische Störungen wie Taubheit oder Kribbeln sowie eine reduzierte Wahrnehmung von Schmerz- und Temperaturreizen. Autonome Dysfunktionen wie gastrointestinale Beschwerden oder orthostatische Hypotonie können ebenfalls auftreten. Eine frühzeitige Behandlung in diesem Stadium zielt darauf ab, das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen und die Lebensqualität zu verbessern. Im Stadium 2 benötigen die Patienten Gehhilfen, da die Polyneuropathie fortgeschritten ist und sowohl die unteren als auch die oberen Extremitäten betrifft. Neben sensorischen und motorischen Defiziten treten verstärkte autonome Dysfunktionen wie Blasenfunktionsstörungen oder erektile Dysfunktion auf, was die Lebensqualität erheblich einschränkt.

Die Behandlung mit Diflunisal ist dabei unabhängig von dem der Erkrankung zugrundeliegenden Genotyp sowie einer potenziellen Vorbehandlung der Patienten. Somit ist eine Behandlung mit Diflunisal trotz der hohen genotypischen und phänotypischen Variabilität für ein weites Spektrum von Patienten mit einer ATTRv indiziert.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Trotz der verfügbaren modernen Therapieoptionen für die ATTRv, darunter RNA-interferenz-basierte Wirkstoffe wie Inotersen, Patisiran und Vutrisiran sowie der TTR-Stabilisator Tafamidis, bleibt Diflunisal als weiterer TTR-stabilisierender Wirkstoff therapeutisch relevant.

RNAi-Therapeutika sind mit teils aufwendigen Applikationsschemata und spezifischen Nebenwirkungsprofilen assoziiert, die nicht bei allen Patienten einen Einsatz erlauben. Vor allem die erforderte Vitamin-A-Supplementierung ist ein nachteiliger Bestandteil dieser Therapeutika. Vor diesem Hintergrund besteht insbesondere für Patientengruppen mit Kontraindikationen oder fehlendem Ansprechen auf zugelassene Therapien weiterhin ein Bedarf an alternativen Wirkstoffen mit nachgewiesener Stabilisierung des TTR-Tetramers. Somit kann Diflunisal insbesondere bei Patienten von Nutzen sein, bei denen eine TTR-Suppression, etwa aus Gründen von Kontraindikationen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen der RNAi-Therapie, nicht infrage kommt. Besonders RNA-basierte Therapeutika wie Inotersen und Patisiran sind mit einem relevanten Risiko schwerer Nebenwirkungen assoziiert, wodurch ihr Einsatz bei bestimmten Patientengruppen limitiert sein kann.

Zusammenfassend hat die Behandlung der ATTRv insbesondere durch moderne Therapieansätze in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte erzielt, jedoch bleiben die derzeit verfügbaren Optionen weiterhin mit wesentlichen Einschränkungen verbunden. RNA-basierte Therapeutika sind mit einem relevanten Risiko schwerer Nebenwirkungen assoziiert, wodurch ihr Einsatz bei bestimmten Patientengruppen limitiert sein kann. Gleichzeitig stellen Vutrisiran und Eplontersen als neuere RNA-gerichtete Medikamente die teuersten Behandlungsalternativen dar, was insbesondere aus Sicht der Versorgungsökonomie und Zugänglichkeit relevant ist. Im Gegensatz zu Diflunisal ist Tafamidis grundsätzlich nur für frühe Krankheitsstadien zugelassen und zeigt eine mangelhafte Datenlage für die Wirksamkeit bei fortgeschrittenen Stadien und bei bestimmten Mutationen. Insgesamt stellt Diflunisal daher eine bedeutsame Therapieoption in der Behandlungsstrategie von Patienten mit einer ATTRv und einer Polyneuropathie der Stadien 1 und 2 dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-15 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit Transthyretin-vermittelter Amyloidose (hATTR-Amyloidose) und Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2	16 - 364
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-16 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-16: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit Transthyretin-vermittelter Amyloidose (hATTR-Amyloidose) und Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin-vermittelter Amyloidose (hATTR-Amyloidose [ATTRv]) mit Polyneuropathie (ATTRv-PN) der Stadien 1 oder 2	Nicht belegter Zusatznutzen	16 - 364
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2	92.864,76 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.		

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit hATTR-Amyloidose und Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2	Vutrisiran	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin-vermittelter Amyloidose (hATTR-Amyloidose [ATTRv]) mit Polyneuropathie (ATTRv-PN) der Stadien 1 oder 2	300.962,00 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Alle nachfolgenden Informationen sind der Fachinformation entnommen.

Anwendungsgebiete

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

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis Diflunisal beträgt eine 250 mg Tablette zweimal täglich. Die Tabletten sollten vorzugsweise zu einer Mahlzeit eingenommen werden, um das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen zu verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Diflunisal sollte bei älteren Patienten, die anfälliger für Nebenwirkungen sind, mit Vorsicht angewendet werden. Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ohne schwere Nieren- oder Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe unten sowie Abschnitte 4.3 und 4.4). Die Behandlung sollte in regelmäßigen Abständen überprüft und abgesetzt werden, wenn kein Nutzen festgestellt wird oder Unverträglichkeit auftritt.

Nierenfunktionsstörung

Da Diflunisal und dessen Hauptmetaboliten hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden, verlängert sich seine Halbwertszeit bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Diflunisal ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{GFR} \leq 30 \text{ ml/min}$) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Diflunisal ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C; siehe Abschnitt 4.3) kontraindiziert.

Kinder und Jugendliche

Es besteht kein relevantes Anwendungsgebiet für Diflunisal bei Kindern und Jugendlichen für die Indikation hATTR-Amyloidose.

Hinweise zur Anwendung

Aufgrund des bitteren Geschmacks wird empfohlen, die Tabletten im Ganzen (unzerkleinert und unzerkaut) zu schlucken. Patienten, die Antacida einnehmen, sollten zwischen der Einnahme von Diflunisal und der Einnahme von Antacida einen Abstand von 2 Stunden einhalten.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Frühere akute Asthmaanfälle, Urtikaria, Rhinitis oder Angioödem, die durch Acetylsalicylsäure oder andere NSAR ausgelöst wurden, aufgrund des Risikos einer Kreuzreaktion.

Aktive gastrointestinale Blutung.

Schweres kardiales Versagen (siehe Abschnitt 4.4).

Schwere Nierenfunktionsstörung ($\text{GFR} \leq 30 \text{ ml/min}$) (siehe Abschnitt 4.4).

Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C; siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung im dritten Trimester der Schwangerschaft und bei stillenden Müttern (siehe Abschnitt 4.6).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, die langfristig mit NSAR, wie z. B. Diflunisal, behandelt werden, sollten zur Überwachung auf Nebenwirkungen einer regelmäßigen medizinischen Überwachung unterzogen werden. Ältere Patienten sind für die Nebenwirkungen von NSAR besonders anfällig, insbesondere für gastrointestinale Blutungen und Perforationen, die tödlich sein können. Eine längere Anwendung von NSAR wird bei diesen Patienten nicht empfohlen. Wenn eine längere Behandlung erforderlich ist, sollten die Patienten regelmäßig überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von NSAR, einschließlich Cyclooxygenase-2-Hemmern, sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt

Diflunisal sollte bei Patienten mit gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit aktiven peptischen Ulzera darf die Behandlung nur eingeleitet werden, wenn der potenzielle Nutzen der Behandlung das potenzielle Risiko von Nebenwirkungen überwiegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen, die tödlich verlaufen können, wurden im Zusammenhang mit allen NSAR zu jeder Zeit während der Behandlung mit oder ohne Warnsymptomen oder schwerwiegenden gastrointestinalen Ereignissen in der Anamnese berichtet. Bei Patienten, bei denen das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen besteht, müssen eine engmaschige Überwachung und eine standardmäßige prophylaktische Behandlung, z. B. Protonenpumpenhemmer, in Betracht gezogen werden, um das Risiko von NSAR-bedingten gastrointestinalen Nebenwirkungen zu verringern.

Wenn gastrointestinale Blutungen oder Ulzerationen auftreten, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Wirkungen auf die Nieren

Bei Patienten, die Diflunisal erhielten, wurde über akute interstitielle Nephritis in Verbindung mit Hämaturie, Proteinurie und gelegentlich nephrotischem Syndrom berichtet.

Bei Patienten mit eingeschränkter Durchblutung der Nieren, bei denen renale Prostaglandine eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Nierenperfusion spielen, kann die Anwendung eines NSAR zu einer overtren renalen Dekompensation führen. Das größte Risiko für diese Reaktion besteht bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung, Diabetes mellitus, fortgeschrittenem Alter, extrazellulärem Volumenmangel, kongestiver Herzinsuffizienz, Sepsis oder gleichzeitiger Anwendung eines nephrotoxischen Arzneimittels. Ein NSAR sollte mit Vorsicht gegeben werden, und die Nierenfunktion sollte bei allen Patienten überwacht werden, die möglicherweise eine leicht oder mäßig reduzierte Nierenreserve aufweisen. Auf das Absetzen der NSAR-Therapie folgt in der Regel eine Erholung bis zum Zustand vor der Behandlung. Diflunisal wurde nicht bei ATTR-Amyloidose Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Nierenerkrankung im Endstadium untersucht und darf bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Da Diflunisal und seine wichtigsten konjugierten Metaboliten hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden, sollten Patienten mit signifikant eingeschränkter Nierenfunktion engmaschig überwacht werden.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

Da im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung Flüssigkeitsretention und Ödem berichtet wurden, ist bei Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer kongestiver Herzinsuffizienz in der Anamnese eine angemessene Überwachung und Beratung erforderlich.

Daten aus klinischen Studien und epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass die Anwendung einiger NSAR (vor allem in hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) mit einem leicht erhöhten Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden sein kann. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein solches Risiko für Diflunisal auszuschließen.

Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, kongestiver Herzinsuffizienz, bekannter ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder

zerebrovaskulärer Erkrankung sollten nur nach einer sehr sorgfältigen Abwägung mit Diflunisal behandelt werden. Eine ähnliche Abwägung sollte vor Beginn einer längerfristigen Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen, verlängertes QTc-Intervall) erfolgen.

Infektionen

Diflunisal sollte bei Vorliegen einer bestehenden Infektion mit besonderer Vorsicht angewendet werden, da es die üblichen Infektionsanzeichen und -symptome maskieren kann.

Thrombozytenfunktion

Diflunisal ist ein Thrombozytenfunktionshemmer. Patienten, die Diflunisal einnehmen und möglicherweise durch Veränderungen der Thrombozytenfunktion nachteilige Wirkungen haben könnten - etwa Patienten mit Gerinnungsstörungen oder Patienten, die Antikoagulanzen einnehmen -, sollten sorgfältig überwacht werden.

Auswirkungen auf die Augen

Aufgrund der in Abschnitt 4.8 aufgeführten Berichte über Nebenwirkungen auf die Augen im Zusammenhang mit NSAR wird empfohlen, dass Patienten, die während der Behandlung mit Diflunisal Augenbeschwerden entwickeln, ophthalmologisch untersucht werden.

Durch NSAR verstärkte Atemwegserkrankung

Diflunisal sollte bei Patienten, die an Bronchialasthma leiden, oder mit Bronchialasthma in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden. Es wurde berichtet, dass NSAR bei einigen Patienten Bronchospasmen auslösen.

Wirkungen auf die Leber

Mit Diflunisal behandelte Patienten, die Anzeichen oder Symptome aufweisen, die auf eine Lebererkrankung hindeuten, oder bei denen anomale Leberfunktionswerte festgestellt wurden, sollten auf Anzeichen schwererer Auswirkungen auf die Leberfunktion untersucht werden. Wenn die Leberwerte weiterhin anormal sind oder sich verschlechtern, Anzeichen oder Symptome einer Lebererkrankung auftreten oder systemische Manifestationen wie Eosinophilie oder Ausschlag auftreten, sollte die Behandlung mit Diflunisal abgesetzt werden.

Sonstige Bestandteile

ATTROGY enthält den Azofarbstoff Gelborange-Aluminiumlack (E 110), der allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Kombinationen mit Diflunisal sollten vermieden werden:

Acetazolamid

Fallberichte weisen auf ein erhöhtes Risiko einer metabolischen Azidose hin, wenn Acetazolamid gleichzeitig mit Salicylsäure-Derivaten angewendet wird. Experimentelle Studien zeigen, dass Salicylsäure-Derivate, wie z. B. Diflunisal, die freie pharmakologisch wirksame Acetazolamid-Konzentration erhöhen.

Antikoagulanzen

NSAR hemmen die Thrombozytenaggregation und verlängern bei einigen Patienten nachweislich die Blutungszeit. Patienten, die mit Diflunisal behandelt werden und an vorbestehenden Gerinnungsstörungen leiden oder die gleichzeitig eine Antikoagulationstherapie erhalten, sollten sorgfältig überwacht werden. Dies gilt für alle Antikoagulationstherapien, einschließlich Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin), Heparine und direkte orale Antikoagulanzen (DOAK, z. B. Rivaroxaban). Es kann eine Anpassung der Dosierung oraler Antikoagulanzen erforderlich sein.

Indomethacin

Diflunisal reduziert die renale Clearance und die Glucuronidierung von Indomethacin, was zu einem erheblichen Anstieg der Indomethacin-Konzentrationen im Plasma führt.

Methotrexat

Diflunisal kann eine Nierenfunktionsstörung hervorrufen, die zu einer verminderten Ausscheidung von Methotrexat führt. Diflunisal kann zudem um Wirkstofftransporter konkurrieren, die für die Ausscheidung von Methotrexat verantwortlich sind (z. B. OAT1 und OAT3).

Andere NSAR und Acetylsalicylsäure

Eine gleichzeitige Anwendung von Diflunisal und anderen NSAR (einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer) wird aufgrund der erhöhten Möglichkeit gastrointestinaler Toxizität nicht empfohlen.

Corticosteroide

Das Risiko für gastrointestinale Blutungen und Ulzerationen ist im Zusammenhang mit NSAR bei gleichzeitiger Anwendung von Corticosteroiden erhöht.

Tacrolimus

Bei gleichzeitiger Anwendung von NSAR und Tacrolimus besteht ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Nephrotoxizität.

Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Bei gleichzeitiger Anwendung mit NSAR besteht ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen.

Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen oder Dosisanpassungen erfordern:

Antacida

Die gleichzeitige Anwendung von Aluminiumhydroxid verringert die Resorption von Diflunisal.

Zwischen der Anwendung der Arzneimittel sollte ein Abstand von 2 Stunden eingehalten werden.

Ciclosporin

Die gleichzeitige Anwendung von NSAR und Ciclosporin wurde mit einem Anstieg der Ciclosporininduzierten Toxizität in Verbindung gebracht, die möglicherweise auf eine verminderte Synthese des renalen Prostacyclins zurückzuführen ist. NSAR sollten bei mit Ciclosporin behandelten Patienten mit Vorsicht angewendet werden, und die Nierenfunktion sollte sorgfältig überwacht werden.

Antihypertensiva

Die blutdrucksenkenden Wirkungen einiger blutdrucksenkender Arzneimittel, einschließlich ACE-Hemmern, Betablockern und Diuretika, können verringert sein, wenn sie gleichzeitig mit NSAR angewendet werden. Daher ist Vorsicht geboten, wenn die zusätzliche Aufnahme von NSAR in das Behandlungsschema eines Patienten, der antihypertensiv behandelt wird, in Betracht gezogen wird.

Herzglykoside

Bei gleichzeitiger Anwendung von Acetylsalicylsäure, Indomethacin und anderen NSAR wurde über einen Anstieg des Digoxin-Serumspiegels berichtet. Daher sollten die Digoxin-Serumspiegel engmaschig überwacht werden, wenn eine gleichzeitige Behandlung mit Digoxin und NSAR begonnen oder abgesetzt wird.

Diuretika

NSAR können die Wirkung von Diuretika herabsetzen. Diuretika können das Nephrotoxizitätsrisiko von NSAR erhöhen.

Lithium

Die gleichzeitige Anwendung von Indomethacin mit Lithium führte bei psychiatrischen Patienten und gesunden Probanden mit Steady-State-Lithiumspiegeln im Plasma zu einer klinisch relevanten Erhöhung des Lithiumspiegels im Plasma und einer Verringerung der renalen Lithium-Clearance.

Diese Wirkung wurde auf die Hemmung der Prostaglandinsynthese zurückgeführt, und es besteht die Möglichkeit, dass bei anderen NSAR eine ähnliche Wirkung auftritt. Wenn NSAR und Lithium gleichzeitig angewendet werden, sollte der Patient deshalb sorgfältig auf Anzeichen einer Lithium-Toxizität beobachtet werden. Darüber hinaus sollte zu Beginn einer

solchen Kombinationstherapie die Häufigkeit der Überwachung der Serum-Lithium-Konzentrationen erhöht werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Diflunisal Oligohydramnion verursachen, das durch eine fetale Nierenfunktionsstörung ausgelöst wird. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach dem Absetzen der Behandlung reversibel. Darüber hinaus gab es Berichte über eine Verengung des Ductus arteriosus nach einer Behandlung im zweiten Trimester der Schwangerschaft; die meisten dieser Fälle klangen nach dem Absetzen der Behandlung ab. Im ersten und zweiten Trimester der Schwangerschaft sollte Diflunisal daher nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Wenn eine Behandlung mit Diflunisal erforderlich ist, sollte eine pränatale Überwachung auf Oligohydramnion und Verengung des Ductus arteriosus ab der 20. Schwangerschaftswoche bis zum dritten Trimester der Schwangerschaft (Woche 28) erfolgen, ab dem Diflunisal kontraindiziert ist. Die Behandlung mit Diflunisal muss abgebrochen werden, wenn Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Trimesters der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthesehemmer dazu führen, dass der Fötus Folgendem ausgesetzt wird:

- kardiopulmonaler Toxizität (vorzeitige[r] Verengung/Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie)
- Nierenfunktionsstörung (siehe oben)

und dass die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft Folgendem ausgesetzt werden:

- einer möglichen Verlängerung der Blutungszeit, wobei es sich um einen Antiaggregationseffekt handelt, der auch bei sehr niedrigen Dosen auftreten kann
- Hemmung der Uteruskontraktionen, die zu verzögerten oder verlängerten Wehen führt

Daher ist Diflunisal während des dritten Trimesters der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Diflunisal geht in einem solchen Ausmaß in die Muttermilch über, dass Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/den gestillten Säugling wahrscheinlich sind. Diflunisal darf während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Die Anwendung von Diflunisal kann die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird bei Frauen, die versuchen, schwanger zu werden, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit der Empfängnis haben oder bei denen eine Unfruchtbarkeit untersucht wird, sollte das Absetzen von Diflunisal in Erwägung gezogen werden.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wird davon ausgegangen, dass Diflunisal keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten und wichtigsten Nebenwirkungen, die für Diflunisal berichtet wurden, sind gastrointestinale Nebenwirkungen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt, wobei die Standard-Aufschlüsselung verwendet wird: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich $\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Virale Gastroenteritis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie, Neutropenie, Agranulozytose, Anämie aplastisch, hämolytische Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems			Akute anaphylaktische Reaktion mit Bronchospasmus, Angioödem, Hypersensitivitätsvaskulitis, Überempfindlichkeitssyndrom	
Psychiatrische Erkrankungen			Depression, Halluzinationen, Nervosität, Verwirrtheit	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Somnolenz, Schlaflosigkeit	Vertigo, Schwindel, Parästhesie	
Augenerkrankungen		Okuläre Hypertonie	Vorübergehende Sehstörungen, einschließlich verschwommenen Sehens	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus		
Herzerkrankungen		Herzinsuffizienz	Palpitationen, Synkope	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten
Gefäßerkrankungen		Hypertonie		Allergische Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe	Rhinitis, Asthma
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dyspepsie	Gastrointestinale Schmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Flatulenz, gastrointestinale Perforation und Blutungen, gastroösophageale Refluxerkrankung	Peptisches Ulkus, Anorexie, Gastritis, Hämatemesis, Melaena, ulzerative Stomatitis, Exazerbation von Kolitis und Morbus Crohn	
Leber- und Gallenerkrankungen			Ikterus (manchmal mit Fieber), Cholestase, Leberfunktionsstörung, Hepatitis	Transaminasen erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag, Schwitzen, Dermatitis, Erythem	Pruritus, trockene Schleimhäute, Stomatitis, Photosensitivität, Urtikaria, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Epidermolysis acuta toxica, exfoliative Dermatitis	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelkrämpfe	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenversagen, Proteinurie	Dysurie, Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Nephritis interstitiell, Hämaturie, nephritisches Syndrom	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ermüdung, Ödem, peripheres Ödem, Brustkorbschmerz, frühzeitige Sättigung	Asthenie, Appetitmangel	
Untersuchungen		Okkultes Blut positiv, Hämatokrit erniedrigt		

Bei einigen wenigen mit Diflunisal behandelten Patienten wurde über ein offenkundiges Überempfindlichkeitssyndrom berichtet. Dieses Syndrom manifestiert sich wie folgt: Fieber, Schüttelfrost, Hautreaktionen unterschiedlicher Schwere, Veränderungen der Leberfunktion, Ikterus, Leukopenie, Thrombozytopenie, Eosinophilie, disseminierte intravaskuläre Gerinnung, Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Adenitis, Arthralgie, Myalgie, Arthritis, Anorexie, Desorientiertheit.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Die häufigsten Anzeichen und Symptome, die bei einer Überdosierung beobachtet wurden, sind Benommenheit, Schwindelgefühl, Erbrechen, Übelkeit, epigastrischer Schmerz, gastrointestinale Blutung, Diarrhö, Hyperventilation, Tachykardie, Schwitzen, Tinnitus, Desorientiertheit, Stupor, Erregung und Koma. Über verminderte Urinausscheidung und Herz- und Atemstillstand wurde ebenfalls berichtet. Die niedrigste Dosis von Diflunisal allein, bei der über Tod berichtet wurde, betrug 15 g. Zudem wurde über Tod infolge einer gemischten Arzneimittelüberdosis berichtet, die 7,5 g Diflunisal enthielt.

Im Falle einer kürzlichen Überdosierung sollte der Magen durch Einleiten von Erbrechen oder durch eine Magenspülung entleert werden. Der Patient sollte sorgfältig beobachtet und symptomatisch und unterstützend behandelt werden.

Es sollte versucht werden, die Nierenfunktion aufrechtzuerhalten, um die Ausscheidung des Arzneimittels über den Urin zu erleichtern. Aufgrund der hohen Proteinbindung wird eine Hämodialyse nicht empfohlen. Die Nieren- und Leberfunktion sowie der klinische Zustand des Patienten sollten überwacht werden. Konvulsionen sollten mit Antiepileptika behandelt werden.