

**Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018**

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Diflunisal (ATTROGY®)*

Purpose Pharma International AB

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsbereiche

Stand: 15.11.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 - allgemeine Informationen.....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	9
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	9

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Strukturformel von Diflunisal.....	7

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATTRv	Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose
ATTRv-PN	Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose mit Polyneuropathie
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PZN	Pharmazentralnummer
TTR	Transthyretin

## 2 Modul 2 - allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

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.

---

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Diflunisal
<b>Handelsname:</b>	ATTROGY®
<b>ATC-Code:</b>	NO2BA11

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19881405	EU/1/25/1929/001	250 mg Tablette zweimal täglich	HDPE-Flasche mit kindergesichertem Originalitäts-Schraubverschluss aus Polypropylen mit einem Einsatz. Packungsgröße: 100 Filmtabletten. Jede Filmtablette enthält 250 mg Diflunisal.

#### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die hereditäre (familiäre) Transthyretin-vermittelte Amyloidose (hATTR-Amyloidose [ATTRv]) ist eine seltene, lebensbedrohliche, autosomal dominante Erkrankung, die durch die Aggregation von Varianten des Transthyretin-Proteins (TTR) gekennzeichnet ist, einem Transportprotein, das vor allem in der Leber produziert wird. Das TTR besteht aus Dimeren, die sich zu einem Tetramer zusammenlagern. Die Varianten des TTR entstehen durch Punktmutationen, wobei die häufigste die V30M-Mutation ist, die in einem einzelnen Gen auf Chromosom 18 (18q11.2-q12.1) lokalisiert ist. Diese Aminosäureaustausche beeinflussen die tertiäre und quartäre Struktur des aus 127 Aminosäuren bestehenden, 55 kDa schweren TTR-Proteins und verschlechtern dessen kinetische und thermodynamische Stabilität, was die Dissoziation der Tetramere und die Fehlfaltung der resultierenden Monomere begünstigt [1; 2].

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Unter physiologischen Bedingungen zirkuliert TTR im Blut und Liquor und fungiert als Transportprotein für Thyroxin (T4), sowie als Retinol (Vitamin A)-bindendes Protein im Vitamin-A-Komplex. Im nativen Zustand liegt TTR als Homotetramer vor, wobei sich zwei C2-symmetrische, trichterförmige Thyroxin-Bindungsstellen an der zentralen Dimer-Dimer-Schnittstelle befinden [3-6]. Diese Bindungsstellen sind im Blut zu mehr als 95 % unbesetzt [7].

Die Bildung von Amyloidfibrillen setzt die Dissoziation des Tetramers in Monomere voraus, die anschließend fehlalten [8]. Pathogene Aminosäureaustausche destabilisieren das Tetramer, die als geschwindigkeitsbestimmender Schritt der ATTRv gilt [9].

Die ausgeprägte systemische Ablagerung amyloidogener TTR-Varianten führt zu Schädigungen zahlreicher Organe. Besonders betroffen sind das periphere und das autonome Nervensystem, das Herz, Weichgewebe wie *Retinaculum flexorum*, Karpaltunnel und Bizepssehne, sowie Nieren, Augen und Leptomeningen [10].

Die resultierende Polyneuropathie wird als ATTRv-Polyneuropathie (ATTRv-PN) bezeichnet [11]. Das Nomenklaturkomitee der International Society of Amyloidosis hat kürzlich empfohlen, Erkrankungen, die auf Mutationen in Amyloidprotein-Genen beruhen, als „hereditär“ und nicht als „familiär“ zu bezeichnen [12]. Für die Zwecke dieses Dossiers wird daher die aktuell anerkannte Terminologie verwendet.

Die Bindung von Thyroxin oder anderen Liganden an die Bindungsstellen hemmt die Dissoziation des Tetramers sowohl durch kinetische als auch thermodynamische Stabilisierung und verhindert so die Freisetzung von Monomeren und deren Fehlfaltung zu Amyloidfibrillen. Die klinische Basis für die Behandlung der ATTRv-PN ist daher die Verwendung von kleinen Molekülen, die die Thyroxin-Bindungsstellen im Tetramer stabilisieren und die Bildung von Amyloid durch Erhöhung der energetischen Barriere der Tetramer-Dissoziation hemmen [7].

Diflunisal ist ein Derivat der 2',4'-Difluorphenylsalicylsäure (siehe Abbildung 2-1). Es wurde ursprünglich in über 40 Ländern als nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR) zugelassen und wird seit mehr als vier Jahrzehnten aufgrund seiner analgetischen und antiinflammatorischen Eigenschaften bei gleichzeitig günstigem Toxizitätsprofil verwendet [13; 14].

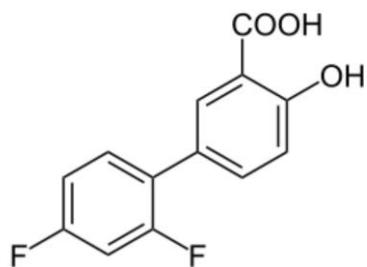


Abbildung 2-1: Strukturformel von Diflunisal

Diflunisal und andere niedermolekulare Inhibitoren der TTR-Dissoziation binden stark an Plasmaproteine im menschlichen Blut. Purkey *et al.* (2001) entwickelten unter der Leitung von

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Dr. Kelly Methoden zur Evaluierung der Bindungsselektivität stabilisierender Kleinmoleküle an TTR im Plasma [15]. Durch Immunpräzipitation konnten TTR-Kleinmolekül-Komplexe isoliert und anschließend die Bindungsstöchiometrie verschiedener Substanzen an TTR mithilfe von Hochleistungsflüssigkeitschromatographie ermittelt werden. Unter den NSAR zeigten Flufenaminsäure und Diflunisal die höchste Bindungsstöchiometrie an Wildtyp-TTR im menschlichen Plasma [15]. Beide Substanzen wiesen submikromolare Dissoziationskonstanten für die T4-Bindungsstellen des Wildtyp-TTR-Tetramers auf ( $K_{d1}$  30 bzw. 75 nM für Flufenaminsäure bzw. Diflunisal) [7]. Bei Inkubation mit Plasma in maximaler therapeutischer Konzentration zeigte Diflunisal zudem eine signifikant höhere Bindungsselektivität zu TTR als Flufenaminsäure [15].

Diflunisal hemmt unter stringenten Bedingungen die Bildung von Amyloidfibrillen *in vitro* [16]. Die Bindung von Diflunisal an mindestens eine der beiden TTR-Thyroxin-Bindungsstellen des TTR erhöht die Aktivierungsbarriere der Tetramer-Dissoziation durch Stabilisierung des nativen Zustands über einen Mechanismus, der der interallelischen Transsuppression bei V30M/T119M-Heterozygoten ähnelt [16]. Diese mechanistische Nachahmung deutet darauf hin, dass Diflunisal, ähnlich wie komplexe TTR-Heterozygoten, den Krankheitsverlauf der ATTRv-PN günstig beeinflusst, indem es die Dissoziation des TTR-Tetramers verhindert.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
ATTRGYY® wird bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 zur Behandlung der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose (hATTR-Amyloidose) angewendet.	nein	17.07.2025	A

a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.

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

---

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben zu den Anwendungsgebieten und den Daten der Zulassungserteilung in Tabelle 2-3 beruhen auf dem Wortlaut der Fachinformationen von Diflunisal (ATTROGY®) [13].

### **2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete**

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

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Nicht zutreffend.

### **2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2**

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Für die zum Wirkmechanismus von Diflunisal und zu den administrativen Informationen wurde auf die Fachinformationen sowie ausgewählte Primär- und Sekundärliteratur zurückgegriffen.

### **2.4 Referenzliste für Modul 2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

- Quintas, A., Vaz, D. C., Cardoso, I., Saraiva, M. J. M. & Brito, R. M. M. 2001. Tetramer Dissociation and Monomer Partial Unfolding Precedes Protofibril Formation in Amyloidogenic Transthyretin Variants. *Journal of Biological Chemistry*, 276, 27207–13.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2. Saelices, L., Johnson, L. M., Liang, W. Y., Sawaya, M. R., Cascio, D., Ruchala, P., Whitelegge, J., Jiang, L., Riek, R. & Eisenberg, D. S. 2015. Uncovering the Mechanism of Aggregation of Human Transthyretin. *J Biol Chem*, 290, 28932–43.
3. Goodman, D. S. 1986. Statement Regarding Nomenclature for the Protein Known as Prealbumin, Which is also (Recently) Called Transthyretin. In: Glenner, G. G., Osserman, E. F., Benditt, E. P., Calkins, E., Cohen, A. S. & Zucker-Franklin, D. (eds.) *Amyloidosis*. Boston, MA: Springer US.
4. Blake, C., Geisow, M., Oatley, S., Rerat, B. & Rerat, C. 1978. Structure of prealbumin: secondary, tertiary and quaternary interactions determined by Fourier refinement at 1.8 Å. *Journal of molecular biology*, 121, 339–56.
5. Blake, C., Geisow, M., Swan, I., Rerat, C. & Rerat, B. 1974. Structure of human plasma prealbumin at 2.5 Å resolution: a preliminary report on the polypeptide chain conformation, quaternary structure and thyroxine binding. *Journal of molecular biology*, 88, 1–12.
6. Ferguson, R. N., Edelhoch, H., Saroff, H. A., Robbins, J. & Cahnmann, H. J. 1975. Negative cooperativity in the binding of thyroxine to human serum prealbumin. *Biochemistry*, 14, 282–9.
7. Miller, S. R., Sekijima, Y. & Kelly, J. W. 2004. Native state stabilization by NSAIDs inhibits transthyretin amyloidogenesis from the most common familial disease variants. *Laboratory investigation*, 84, 545–52.
8. Colon, W. & Kelly, J. W. 1992. Partial denaturation of transthyretin is sufficient for amyloid fibril formation in vitro. *Biochemistry*, 31, 8654–60.
9. Westermark, P., Sletten, K., Johansson, B. & Cornwell 3rd, G. 1990. Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87, 2843–5.
10. Adams, D., Ando, Y., Beirão, J. M., Coelho, T., Gertz, M. A., Gillmore, J. D., Hawkins, P. N., Lousada, I., Suhr, O. B. & Merlini, G. 2021. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol*, 268, 2109–22.
11. Ando, Y., Coelho, T., Berk, J. L., Cruz, M. W., Ericzon, B. G., Ikeda, S., Lewis, W. D., Obici, L., Planté-Bordeneuve, V., Rapezzi, C., Said, G. & Salvi, F. 2013. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*, 8, 31.
12. Benson, M. D., Buxbaum, J. N., Eisenberg, D. S., Merlini, G., Saraiva, M. J. M., Sekijima, Y., Sipe, J. D. & Westermark, P. 2018. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*, 25, 215–9.
13. Purpose Pharma 2025. Fachinformation - ATTROGY® 250 mg Filmtabletten - Stand der Information: 28.08.2025.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

14. Umbenhauer, E. R. 1983. Diflunisal in the treatment of the pain of osteoarthritis. Summary of clinical studies. *Pharmacotherapy*, 3, 55s–60s.
15. Purkey, H. E., Dorrell, M. I. & Kelly, J. W. 2001. Evaluating the binding selectivity of transthyretin amyloid fibril inhibitors in blood plasma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98, 5566–71.
16. Hammarström, P., Wiseman, R. L., Powers, E. T. & Kelly, J. W. 2003. Prevention of transthyretin amyloid disease by changing protein misfolding energetics. *Science*, 299, 713–6.