

**Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025**

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

*Diflunisal (ATTROGY®)*

Purpose Pharma International AB

## **Modul 3 A**

*Behandlung der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose  
(hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie  
im Stadium 1 oder 2*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im  
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 15.11.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 - allgemeine Informationen.....</b>	<b>8</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	38
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	39
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	46
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	56
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	56
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	58
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	60
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	62
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	65
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	66
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	68
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	68
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	70
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	70
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	79
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	80
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	80
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	81
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	81
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	81
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	83
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	84

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben .....	85
3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6 .....	86

**Tabellenverzeichnis**

	Seite
Tabelle 3-1: Einteilung der Schwere der ATTRv Polyneuropathie anhand der FAP- und PND-Klassifizierung .....	26
Tabelle 3-2: Für die Behandlung der ATTRv-PN in Europa zugelassene Medikamente .....	34
Tabelle 3-3: Geschätzter wöchentlicher Produktivitäts- und Freizeitverlust bei Patienten und Pflegern, die mit Inotersen, Patisiran und Tafamidis behandelt werden.....	38
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	40
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten bei Verfahren nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet ATTRv-PN .....	43
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	44
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	57
Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	59
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	63
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Kosten pro Einheit.....	64
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	65
Tabelle 3-13: Jahrestherapienkosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	66
Tabelle 3-14: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken .....	81
Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	83
Tabelle 3-16: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet .....	86

## Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Übersicht der klinischen Manifestationen der ATTRv.....	23

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ARC	UK Amyloidosis Research Consortium
ASO	Antisense-Oligonukleotid
ATTRv	Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose
ATTRv-PN	Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose mit Polyneuropathie
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Arzneimittelwirkstoffgruppenverzeichnis
BSC	Best Supportive Care
CMAP	Compound-Muscle-Action-Potential
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiographie
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQol-Fragebogen
EQ-5D-VAS	EuroQol-Fragebogen-Visuelle-Analog-Skala
FAC	Familiäre Amyloid-Kardiomyopathie
FAP	Familiäre Amyloid-Polyneuropathie
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FTA	Filmtabletten
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
hATTR	Hereditäre Transthyretin-vermittelte Amyloidose
HRDB	Herzfrequenz bei tiefem Einatmen
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
i.v.	Intravenös
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
KNS	Kumamoto Neurological Scale
L55P	Leucin55Prolin

Abkürzung	Bedeutung
mBMI	Modifizierter Bodymassindex
mNIS+7	Modifizierter Neuropathy Impairment Score
MRT	Magnetresonanztomographie
NIS	Neuropathy Impairment Score
NIS-LL	Neuropathy Impairment Score Lower Limbs
Norfolk-QoL-DN	Norfolk-Quality-of-Life-Diabetic-Neuropathy-Fragebogen
NSAR	Nichtsteroidale-Antirheumatika
NYHA	New York Heart Association
PBP	Lageabhängiger Blutdruck
PCS	Physical Component Summary Score
PN	Polyneuropathie
PND	Polyneuropathy Disability (Polyneuropathie-Beeinträchtigung)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Reviews and Meta-Analyses
PZN	Pharmazentralnummer
QoL	Lebensqualität
RNAi	RNA-Interferenz
R-ODS	Rasch-built Overall Disability Scale
s.c.	Subkutan
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SF-36	Short-Form-36-Fragebogen
SGB	Sozialgesetzbuch
siRNA	Kleine-interferierende-Ribonukleinsäuren
SSR	Sympathische Hautreaktion
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T10MWT	Timed 10-Meter Walk Test
T119M	Threonin119Methionin
T4	Thyroxin
TTR	Transthyretin
UE	Unerwünschtes Ereignis
V122I	Valin122Isoleucin
V30M	Valin30Methionin

Abkürzung	Bedeutung
VerfO	Verfahrensordnung
ZBI	Zarit Burden Interview
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige-Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 - allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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- beziehungsweise 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.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Diflunisal ist zur Behandlung der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose (hATTR-Amyloidose [ATTRv]) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie (ATTRv-PN) 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“) [1].

Für das Anwendungsgebiet für Diflunisal wird die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) herangezogen:

- Vutrisiran

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Es fand kein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der*

*zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

### **Benennung und Herleitung der zVT**

Für die Nutzenbewertung für Diflunisal im Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit ATTRv und einer PN (Polyneuropathie) der Stadien 1 oder 2“ bestimmt Purpose Pharma die folgende zVT:

- Vutrisiran

Die zVT wurde dem Nutzenbewertungsverfahren (2025-05-01-D-1144) für Eplontersen entnommen, da die dort ermittelte zVT dem aktuellen Therapiestand des vorliegenden Dossiers entspricht [2]. Ergänzend dazu werden nachfolgend die vier Kriterien zur Festlegung der zVT gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA dargelegt.

#### **Kriterium 1:**

„Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.“ [3].

Im Anwendungsgebiet der ATTRv bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 sind die Arzneimittel Diflunisal, Patisiran, Vutrisiran, Inotersen und Eplontersen zugelassen [1; 4-7]. Für das Arzneimittel Tafamidis besteht eine Zulassung lediglich für erwachsene Patienten mit einer Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose) und einer symptomatischen Polyneuropathie im Stadium 1, um die Einschränkung der peripheren neurologischen Funktionsfähigkeit zu verzögern [8].

#### **Kriterium 2:**

„Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.“ [3].

Eine Lebertransplantation stellt im Rahmen der ATTRv eine potenzielle nichtmedikamentöse Therapieoption dar. Sie ist jedoch keineswegs für alle Patienten geeignet und bietet keine endgültige Heilung. Die Indikation für eine Lebertransplantation erfordert eine sorgfältige individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung, die insbesondere das Operationsrisiko sowie die Notwendigkeit einer dauerhaften immunsuppressiven Therapie berücksichtigt [9; 10]. Entscheidende Faktoren dabei sind unter anderem das Krankheitsstadium, bisherige Begleiterkrankungen, das Ausmaß einer etwaigen kardialen Beteiligung und der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten [9-12].

Im Allgemeinen handelt es sich um einen hochinvasiven Eingriff mit beträchtlichem Risiko; die Einjahressterblichkeit nach Lebertransplantation wird bei ATTRv-PN-Patienten auf

7 - 25 % beziffert [10]. Bei fortgeschrittener Erkrankung - definiert beispielsweise durch ein ATTRv-PN Stadium über 1 oder relevante kardiale Manifestationen wie eine Erhöhung der New-York-Heart-Association(NYHA)-Klasse > 1 oder eine Verdickung des interventrikulären Septums - wird von einer Transplantation abgeraten [13; 14].

Auch nach erfolgter Transplantation können Komplikationen auftreten: Zum einen wird weiterhin mutiertes Transthyretin (TTR) lokal in der Retina und im *Plexus choroideus* gebildet. Zum anderen besteht das Risiko, dass Wildtyp-TTR aus der transplantierten Leber an bereits vorhandene Amyloidfibrillen anlagert, sodass eine durch ATTRv verursachte Polyneuropathie oder Kardiomyopathie fortschreiten kann [9-13; 15; 16].

In der Praxis wird eine frühzeitige Diagnosestellung häufig verpasst. Nicht selten wurden bereits zum Zeitpunkt der Diagnose zu weit fortgeschrittene Stadien erreicht, sodass eine Transplantation nach den gängigen Empfehlungen nicht mehr in Betracht gezogen werden kann [13; 17].

Seit der Etablierung wirksamer, zielgerichteter medikamentöser Therapien hat sich die globale Zahl der Lebertransplantationen bei ATTRv deutlich reduziert. Aufgrund der beschriebenen Risiken, der begrenzten Verfügbarkeit von Spenderorganen und ihrer nur noch selten gegebenen Indikation wird die Lebertransplantation heute lediglich als letztes Mittel in Erwägung gezogen und hat auch in Deutschland entsprechend an klinischer Bedeutung verloren [12; 18].

### ***Kriterium 3:***

„Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.“ [3].

Im Anwendungsgebiet liegen zum aktuellen Stand des vorliegenden Dossiers die folgenden Nutzenbewertungen vor:

- Inotersen (Vorgangsnummer D-381) mit einem Beschluss des G-BA vom 22.03.2019: nicht quantifizierbarer Zusatznutzen [19]
- Tafamidis (Vorgangsnummer D-611) mit einem Beschluss des G-BA vom 20.05.2021: Zusatznutzen nicht belegt [20]
- Vutrisiran (Vorgangsnummer D-877) mit einem Beschluss des G-BA vom 06.04.2023: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen [21]
- Patisiran (Vorgangsnummer D-993) mit einem Beschluss des G-BA vom 16.05.2024: Hinweis auf einen geringeren Nutzen [22]
- Eplontersen (Vorgangsnummer D-1144) mit einem Beschluss des G-BA vom 16.10.2025

Vutrisiran ist gegenwärtig das einzige Therapeutikum, dessen Zusatznutzen in einem direkten Vergleich festgestellt wurde. In der Nutzenbewertung des G-BA vom 6. April 2023 wurde ein

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Vutrisiran gegenüber Patisiran festgestellt [21]. Dieser Zusatznutzen basiert hauptsächlich auf einer geringeren Rate schwerer und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (UE) [23].

#### **Kriterium 4:**

„Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ [3].

In Deutschland setzen die meisten Amyloidose-Zentren inzwischen auf die „Hit-hard-and-early“-Strategie und starten daher schon in sehr frühen Stadien einer symptomatischen Polyneuropathie mit einer Erstlinientherapie durch einen TTR-Silencer. Dank seiner vergleichbaren Wirksamkeit, der deutlichen Senkung der TTR-Serumkonzentration, der sehr guten Verträglichkeit ohne notwendige Prämedikation sowie der patientenfreundlichen Verabreichung alle drei Monate hat der subkutane Second-Generation-TTR-Silencer Vutrisiran den zuvor intravenös gegebenen Wirkstoff Patisiran in Deutschland weitgehend ersetzt [24].

Die Wirksamkeit von Vutrisiran wurde in der HELIOS-A-Studie, einer globalen, offenen Phase-3-Studie, nachgewiesen. Diese Studie zeigte signifikante Verbesserungen der Krankheitszeichen und Symptome im Vergleich zu einer externen Placebogruppe aus der APOLLO-Studie, der pivotalen Studie für Patisiran [25].

Vutrisiran ist ein RNA-Interferenz (RNAi)-Therapeutikum, das gezielt die Expression des krankheitsauslösenden TTR-Proteins hemmt [6]. Es wird subkutan alle drei Monate verabreicht, was eine patientenfreundliche Anwendung ermöglicht und den Behandlungsaufwand im Vergleich zu Patisiran, das intravenös alle drei Wochen verabreicht wird, deutlich reduziert [5]. Die Zulassung von Vutrisiran in der EU erfolgte am 15. September 2022, und das Medikament wurde am 15. Oktober 2022 erstmals in Deutschland in Verkehr gebracht [26].

In der HELIOS-A-Studie wurden 164 Patienten mit ATTRv-PN der Stadien 1 oder 2 eingeschlossen und im Verhältnis 3:1 randomisiert, um entweder Vutrisiran oder Patisiran zu erhalten. Die primäre Fragestellung der Studie war die Überlegenheit von Vutrisiran gegenüber der externen Placebogruppe der APOLLO-Studie in Bezug auf Wirksamkeitsendpunkte. Zusätzlich wurde die Nichtunterlegenheit von Vutrisiran gegenüber Patisiran hinsichtlich der prozentualen Reduktion des Serum-TTR-Spiegels untersucht [25]. Die Untersuchungsergebnisse zeigten, dass die Behandlung mit Vutrisiran über einen Zeitraum von 18 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert nicht nur zu einer Stabilisierung oder Verbesserung der Neuropathie führt, gemessen mithilfe des modifizierten Neuropathy Impairment Score (mNIS+7), sondern auch die Lebensqualität nachweislich positiv beeinflusst. Die Lebensqualität wurde dabei mittels Norfolk-Quality-of-Life-Diabetic-Neuropathy-Fragebogen (Norfolk-QoL-DN) bewertet, dessen Skala von 0 bis 136 reicht, wobei höhere Werte einen stärkeren Grad der Beeinträchtigung repräsentieren.

Zusätzlich erzielte Vutrisiran signifikante Vorteile in weiteren klinischen Parametern. Hierzu zählen eine Verbesserung der Gehgeschwindigkeit, gemessen am Timed 10-Meter Walk Test (T10MWT), eine Optimierung des Ernährungszustands, beurteilt anhand des modifizierten Body Mass Index (mBMI), sowie eine Steigerung des allgemeinen Gesundheitszustands, der mit der visuellen Analogskala des EuroQol-Fragebogens (EQ-5D-VAS) erfasst wurde. Darüber hinaus zeigte sich eine Reduktion des Invaliditätsgrades gemäß der Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS), was die ganzheitliche Wirksamkeit von Vutrisiran bei den behandelten Patientinnen und Patienten zusätzlich unterstreicht. Alle diese Endpunkte zeigten statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Vutrisiran im Vergleich zur externen Placebogruppe. Darüber hinaus konnte die Nichtunterlegenheit von Vutrisiran gegenüber Patisiran hinsichtlich der TTR-Reduktion formal nachgewiesen werden.

Inotersen hat in der deutschen Versorgungspraxis aufgrund der vergleichsweise häufigen Verabreichung im Wochenrhythmus, des Risikos einer arzneimittelinduzierten Thrombozytopenie und/oder Glomerulonephritis sowie des damit verbundenen Sicherheitsmonitorings an Bedeutung verloren, insbesondere da es im Vergleich zu den beiden RNAi-Therapeutika keine Überlegenheit zeigt [24].

Langzeitdaten liegen für keinen der TTR-Silencer bislang vor. Dennoch hat sich Vutrisiran aktuell in der deutschen Versorgungspraxis als wichtigstes Therapeutikum für die ATTRv-PN etabliert - unabhängig vom Alter des Patienten, der zugrunde liegenden TTR-Mutation oder dem Schweregrad der Nervenschädigung [24].

### **Zusammenfassung**

Derzeitig sind für Erwachsene mit 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 G-BA fest, dass Vutrisiran im Vergleich zu Patisiran einen geringen Zusatznutzen bietet, vor allem aufgrund einer geringeren 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.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Für den Abschnitt 3.1 wurden die Fachinformationen der genannten Wirkstoffe [1; 4-6; 8], Beschlüsse des G-BA und das Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren (2025-05-01-D-1144) von Eplontersen herangezogen. Weitere Quellen wurden in einer freien Literaturrecherche identifiziert.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Purpose Pharma 2025. Fachinformation - Attrogy 250 mg Filmtabletten - Stand der Information: 28.08.2025.
2. AstraZeneca GmbH 2025. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Eplontersen (Wainzua®) - Modul 3A - Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 - Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V - Stand: 23.04.2025.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses- In der Fassung vom 18. Dezember 2008 - Veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 - In Kraft getreten am 1. April 2009 - Zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15. Mai 2025 - Veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 21.10.2025 B1 - in Kraft getreten am 22. Oktober 2025.
4. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. 2023. Fachinformation - Tegsedi® 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze - Stand der Information: November 2023.
5. Alnylam Netherlands B. V. 2024. Fachinformation - Onpattro® 2 mg/ml Filmtabletten Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand der Information: Mai 2024.
6. Alnylam Netherlands B.V. 2025. Fachinformation - Amvuttra® 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze - Stand der Information: Juni 2025.
7. AstraZeneca GmbH 2025. Fachinformation - Wainzua® 45 mg Injektionslösung im Fertigpen - Stand der Information: März 2025.
8. Pfizer 2023. Fachinformation Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln - Stand der Information: August 2023.
9. Ando, Y., Coelho, T., Berk, J. L., Cruz, M. W., Ericzon, B.-G., Ikeda, S.-i., 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.
10. Hawkins, P. N., Ando, Y., Dispenzeri, A., Gonzalez-Duarte, A., Adams, D. & Suhr, O. B. 2015. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Ann Med*, 47, 625–38.
11. Hund, E. 2014. Hereditary transthyretin amyloidosis. *Der Nervenarzt*, 85, 1291–7.
12. 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.
13. 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.
14. Suhr, O. B., Larsson, M., Ericzon, B.-G. & Wilczek, H. E. 2016. Survival after transplantation in patients with mutations other than Val30Met: extracts from the FAP world transplant registry. *Transplantation*, 100, 373–81.
15. Liepnieks, J. J., Zhang, L. Q. & Benson, M. D. 2010. Progression of transthyretin amyloid neuropathy after liver transplantation. *Neurology*, 75, 324–7.
16. Okamoto, S., Zhao, Y., Lindqvist, P., Backman, C., Ericzon, B.-G., Wijayatunga, P., Henein, M. Y. & Suhr, O. B. 2011. Development of cardiomyopathy after liver transplantation in Swedish hereditary transthyretin amyloidosis (ATTR) patients. *Amyloid*, 18, 200–5.
17. Adams, D. 2016. Optimizing the management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Europe: early diagnosis and effective care. *Current opinion in neurology*, 29, S1–S2.
18. Luigetti, M., Romano, A., Di Paolantonio, A., Bisogni, G. & Sabatelli, M. 2020. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR) polyneuropathy: current perspectives on improving patient care. *Therapeutics and clinical risk management*, 109–23.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Inotersen - Vom 22. März 2019. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3717/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Inotersen\\_D-381\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3717/2019-03-22_AM-RL-XII_Inotersen_D-381_BAnz.pdf).
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tafamidis Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze (Amyloidose mit Polyneuropathie) - Vom 20. Mai 2021. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4833/2021-05-20\\_AM-RLXII\\_Tafamidis-ATTR-PN\\_D-611\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4833/2021-05-20_AM-RLXII_Tafamidis-ATTR-PN_D-611_BAnz.pdf).
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Vutrisiran (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2)) - Vom 6. April 2023. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4833/2023-04-06\\_AM-RLXII\\_Vutrisiran-ATTR-PN\\_D-611\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4833/2023-04-06_AM-RLXII_Vutrisiran-ATTR-PN_D-611_BAnz.pdf).

- [ba.de/downloads/39-261-5953/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Vutrisiran\\_D-877\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5953/2023-04-06_AM-RL-XII_Vutrisiran_D-877_BAnz.pdf).
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Patisiran (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie [Stadium 1 oder 2]) - Vom 16. Mai 2024. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6609/2024-05-16\\_AM-RL-XII\\_Patisiran\\_D-993\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6609/2024-05-16_AM-RL-XII_Patisiran_D-993_BAnz.pdf).
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Vutrisiran (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2)) - Vom 6. April 2023.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. 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 issenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: 2024-B-232 Eplontersen - Stand: November 2024.
25. Adams, D., Tournev, I. L., Taylor, M. S., Coelho, T., Planté-Bordeneuve, V., Berk, J. L., González-Duarte, A., Gillmore, J. D., Low, S.-C. & Sekijima, Y. 2023. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*, 30, 18–26.
26. Europäische Kommission 2022. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 15.9.2022 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Amvuttra - Vutrisiran" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

### Pathogenese der Erkrankung

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 TTR-Proteins und verschlechtern dessen kinetische und thermodynamische Stabilität, sodass sich pathogene Amyloidfibrillen bilden und ablagern können [1; 2].

Das TTR-Protein wird überwiegend in den Hepatozyten der Leber synthetisiert, wobei kleinere Mengen auch im *Plexus choroideus*, in der Retina und im Pankreas produziert werden [3; 4]. TTR zirkuliert im Blut und Liquor und fungiert als Transportprotein für Thyroxin (T4) und Retinol-bindendes-Protein-Vitamin-A-Komplex [5]. Im nativen Zustand liegt TTR als Homotetramer vor, wobei sich zwei C2-symmetrische, trichterförmige Thyroxin-Bindungsstellen an der zentralen Dimer-Dimer-Schnittstelle befinden [6-8]. Diese Bindungsstellen sind im Blut zu mehr als 95 % unbesetzt [9]. Die Bildung von Amyloidfibrillen setzt die Dissoziation des Tetramers in Monomere voraus, die anschließend fehlalten [10]. Pathogene Aminosäureaustausche, wie bei der ATTRv, fördern diese Dissoziation, die als geschwindigkeitsbestimmender Schritt der TTR-Amyloidose gilt [11].

Aktuell sind etwa 160 amyloidogene Mutationen bekannt, die Aminosäuresubstitutionen verursachen und die thermodynamische Stabilität des TTR-Tetramers beeinträchtigen [12]. Der Prozess beginnt mit der Dissoziation des homotetrameren TTR in Dimere und anschließend in Monomere. Diese Monomere liegen in einer teilweise ungefalteten Konformation vor, die eine Aggregation zu toxischen, nicht-fibrillären Vorläuferstrukturen ermöglicht [13]. Im weiteren Verlauf polymerisieren diese Vorläuferstrukturen zu Amyloidfibrillen, die sich mit anderen Molekülen wie Serum-Amyloid-P-Komponenten und Proteoglykanen verbinden und als Ablagerungen in Geweben wie peripheren Nerven, Herz, Skelettmuskulatur und Gastrointestinaltrakt auftreten [12; 14].

Die Stabilität der Monomere spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese. Amyloidogene TTR-Varianten wie Valin30Methionin (V30M) oder Leucin55Prolin (L55P) produzieren größere Mengen an teilweise ungefalteten Monomeren, die eine hohe Tendenz zur Aggregation

aufweisen. Im Gegensatz dazu zeigen nicht-amyloidogene Varianten wie Threonin119Methionin (T119M) eine deutlich höhere Stabilität und geringere Neigung zur Bildung von Aggregaten [1].

Der Ort der Amyloidablagerungen in den Zielorganen hängt von verschiedenen Faktoren ab, darunter eine hohe lokale Proteinkonzentration, ein niedriger pH-Wert, das Vorhandensein proteolytischer Prozesse sowie das Vorliegen von Fibrillen. Darüber hinaus können spezifische Wechselwirkungen zwischen Amyloid und Gewebe-Glykosaminoglykanen oder Zelloberflächenrezeptoren eine Rolle bei der Gewebeverteilung der Amyloidablagerungen spielen [15-17].

Die neurodegenerativen Schäden der ATTRv-PN entstehen durch Amyloidablagerungen im Endoneurium der peripheren Nerven sowie in den endoneuralen Blutgefäße. Die Betroffenheit der Nervenfasertypen variiert dabei mit dem Erkrankungsalter: Früh einsetzende Formen zeichnen sich durch eine vorwiegende Schädigung kleiner Nervenfasern aus, während bei spät einsetzenden Formen größere Nervenfasern bevorzugt betroffen sind, wobei kleinere myelinisierte und unmyelinisierte Fasern relativ geschont bleiben [18].

Amyloidablagerungen manifestieren sich zudem in den dorsalen Wurzelganglien und sympathischen Ganglien, wobei bei früh einsetzenden Fällen ein stärkerer Verlust an sympathischen Ganglienzellen beobachtet wird, im Gegensatz zu einer stärkeren Schädigung der dorsalen Wurzelganglien bei später Erkrankung. Pathologische Untersuchungen legen nahe, dass die Amyloidablagerung zunächst in den Ganglien beginnt und sich anschließend entlang der peripheren Nerven in proximal-distaler Richtung ausbreitet [19]. Die daraus resultierende axonale Degeneration folgt dem sogenannten „dying-back“-Mechanismus, wobei Amyloidaggregate in distal entnommenen Nervenbiopsien nicht immer nachweisbar sind [20].

Eine besondere Rolle kommt den Schwann-Zellen zu: Bei früh einsetzenden Formen zeigen sich deutliche atrophische Veränderungen der nicht-myelinisierten Schwann-Zellen, die in unmittelbarem Kontakt mit Amyloidfibrillen stehen, was auf eine mechanische Schädigung dieser Zellen durch Amyloid und deren Beitrag zum Verlust kleiner Nervenfasern hinweist. Im Gegensatz dazu bleibt bei spät einsetzenden Fällen die Schwann-Zell-Morphologie größtenteils intakt, obwohl Amyloidablagerungen in der Nähe vorliegen [19]. Zudem führt die Val30Met-Mutation zu strukturellen Veränderungen und Apoptose in Endothelzellen der Blutgefäße, die als erste Barriere gegenüber dem mutierten Transthyretin fungieren. Diese endothelialen Veränderungen werden als ursächlich für die bei spät einsetzenden Formen typische Schädigung großer Nervenfasern angesehen [21; 22].

## Demografische und epidemiologische Merkmale

Durch die autosomal-dominante Vererbung der Erkrankung liegt bei Betroffenen bereits von Geburt an eine fehlgefaltete TTR-Proteinvariante vor. Trotz der frühzeitigen Präsenz des mutierten Proteins treten klinische Symptome und Amyloidablagerungen meist erst im Erwachsenenalter auf, da die Krankheitsentwicklung durch altersbedingte biochemische Faktoren beeinflusst wird [12; 23-25]. Das Alter, in dem die ersten Symptome auftreten, variiert stark und liegt zwischen 20 und 80 Jahren [12; 24; 25]. Dabei zeigt sich eine bimodale

Verteilung: Ein Teil der Patienten entwickelt die Erkrankung früh, vor dem 50. Lebensjahr (early-onset), während andere erst im späteren Lebensalter betroffen sind (late-onset) [12]. In endemischen Regionen wie Portugal und Japan ist die Erkrankung häufig mit einem frühen Beginn und einer hohen Penetranz verbunden, wobei das durchschnittliche Alter bei Symptombeginn etwa 33 Jahre beträgt [13; 14]. Im Gegensatz dazu weisen Patienten in nicht-endemischen Gebieten oft einen späten Krankheitsbeginn auf, der meist über 60 Jahren liegt, und eine geringere Penetranz [14; 25].

Die Penetranz der Erkrankung ist nicht vollständig und hängt sowohl von der spezifischen Mutation als auch von geografischen und familiären Faktoren ab [14]. Beispielsweise liegt die Wahrscheinlichkeit, dass Träger der V30M-Mutation bis zum 50. Lebensjahr Symptome entwickeln, in Schweden bei etwa 11 %, in Frankreich bei 18 % und in Portugal bei 60 - 80 % [14; 26]. Männer sind häufiger betroffen als Frauen, insbesondere bei der spät einsetzenden Form der Erkrankung, die oft mit kardiomyopathischen Symptomen einhergeht [14; 27; 28].

Die Verteilung der TTR-Genotypen zeigt eine erhebliche Heterogenität, wobei die Mutation V30M weltweit am häufigsten vorkommt und etwa 50 % der Fälle von ATTRv ausmacht. Diese Mutation ist besonders in endemischen Regionen wie Portugal, Schweden, Japan und Brasilien verbreitet [14; 25]. In Portugal, insbesondere in den nördlichen Regionen wie Póvoa de Varzim und Vila do Conde, weisen nahezu 97 % der Patienten mit ATTRv die V30M-Mutation auf [29; 30]. Im Gegensatz dazu ist die Prävalenz der V30M-Mutation in nicht-endemischen Ländern wie Frankreich und Deutschland geringer, wobei sie in etwa 50 - 60 % der Fälle nachgewiesen wird [14; 25; 29]. In Frankreich ist die Mutation außerdem häufig mit einem späten Krankheitsbeginn verbunden, während in Deutschland nur ungefähr die Hälfte der Erkrankungsfälle (40 - 60 %) auf die late-onset-V30M-Mutation zurückzuführen sind [14; 25; 29; 30].

Neben der V30M-Mutation gibt es weitere genetische Varianten, die mit spezifischen Krankheitsbildern assoziiert sind. Die Mutation Valin122Isoleucin (V122I) ist vor allem bei afro-amerikanischen Patienten verbreitet und tritt bei etwa 3 - 4 % dieser Bevölkerungsgruppe auf [14; 29]. Sie ist hauptsächlich mit einer kardiomyopathischen Ausprägung und einem späten Krankheitsbeginn nach dem 60. Lebensjahr verbunden, ohne neurologische Symptome [29; 31]. Andere Mutationen wie Leucin111Methionin und Threonin60Alanin sind ebenfalls mit kardiologischen Manifestationen assoziiert, jedoch weniger häufig [14; 29].

Die Prävalenz der ATTRv variiert stark je nach Region. In Europa wird die Erkrankung mit polyneuropathischer Beteiligung auf weniger als einen Fall pro 100.000 Einwohner geschätzt. In endemischen Gebieten wie Portugal oder Schweden ist die Prävalenz jedoch deutlich höher und kann je nach Region bis zu 1 pro 10.000 oder sogar 1 pro 1.000 Einwohner betragen [14; 25; 31; 32].

### **Klinische Manifestation der ATTRv**

Die ATTRv ist eine multisystemische Erkrankung mit einem heterogenen klinischen Bild, das sowohl neuropathische als auch kardiomyopathische Symptome umfassen kann. Die genaue Ausprägung hängt von der spezifischen Mutation ab, wobei häufig ein gemischtes Phänotypbild

mit neurologischen und kardiologischen Manifestationen beobachtet wird [12; 14; 30; 31; 33]. Ohne Behandlung führt die Erkrankung in der Regel innerhalb von 7 bis 12 Jahren nach Auftreten der ersten Symptome zum Tod, wobei kardiale Dysfunktion, Infektionen oder Kachexie häufig die Todesursache sind [12; 26; 34].

Die Erkrankung wurde ursprünglich in zwei Hauptformen unterteilt: die TTR-assozierte familiäre Amyloid-Polyneuropathie (FAP) und die TTR-assozierte familiäre Amyloid-Kardiomyopathie (FAC). Diese Einteilung basierte auf der vorherrschenden klinischen Manifestation, wobei Patienten entweder überwiegend neurologische oder kardiale Symptome zeigten. Allerdings hat sich gezeigt, dass die meisten Patienten im Verlauf der Erkrankung einen gemischten Phänotyp entwickeln, der sowohl neuropathische als auch kardiomyopathische Merkmale umfasst. Daher wird die ATTRv heute als eine einzige Erkrankung betrachtet, die sich in einem Spektrum klinischer Ausprägungen manifestiert [12; 35].

Der individuelle Genotyp, das Krankheitsstadium und möglicherweise auch Umweltfaktoren beeinflussen den Krankheitsverlauf [14]. Beispielsweise ist die Mutation V122I überwiegend mit einer kardialen Manifestation der Erkrankung assoziiert, während die V30M-Mutation, insbesondere deren early-onset-Variante, primär neurologische Symptome hervorruft [14; 31; 36]. Trotz dieser primären Zuordnungen zeigt sich bei vielen Patienten eine Beteiligung mehrerer Organsysteme. So entwickeln etwa 50 % der Patienten mit einer V30M-Mutation zusätzlich zur neuropathischen Symptomatik auch eine Amyloid-bedingte Kardiomyopathie [37]. Umgekehrt weisen Patienten mit einem kardialen Phänotyp häufig auch Polyneuropathien auf [12; 14].

### ***Polyneuropathie***

Die periphere sensomotorische PN ist eines der zentralen klinischen Merkmale der ATTRv und verläuft typischerweise von distal aufsteigend und längenabhängig [33]. Dabei schädigen Amyloidablagerungen zunächst kleinere periphere, sensorische und motorische Nerven. Mit fortschreitender Erkrankung sind zunehmend größere Nervenbahnen betroffen, was mit einer progressiven Zunahme neurologischer, sensorischer und motorischer Defizite einhergeht. Die Erkrankung beginnt häufig mit sensorischen Störungen, die zunächst die Zehen betreffen und sich im Verlauf auf die proximalen Teile der Beine und später auf die Hände ausdehnen [38; 39]. Die in den frühen Stadien betroffenen kleinen unmyelinisierten Nervenfasern, bedingen eine reduzierte Wahrnehmung von Schmerz- und Temperaturreizen, während die Wahrnehmung von leichtem Druck und Propriozeption weitgehend erhalten bleibt [12; 33; 38; 39]. Patienten berichten häufig über Symptome wie Taubheitsgefühle, Kribbeln oder schmerzhafte Dysästhesien [39].

Im weiteren Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Muskelschwäche und Atrophie [12; 33; 38]. Die motorischen Defizite folgen ebenfalls einem längenabhängigen Muster und machen das Gehen zunehmend schwierig. In fortgeschrittenen Stadien benötigen die Patienten Gehhilfen, und bei stark ausgeprägter PN sind sie auf einen Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig [12; 34; 38]. Neben den motorischen Einschränkungen treten autonome

Dysfunktionen auf, darunter orthostatische Hypotonie, gastrointestinale Beschwerden wie wechselnde Verstopfung und Durchfall, Blasenfunktionsstörungen sowie bei Männern erektiler Dysfunktion [38; 39].

Außerhalb der Polyneuropathie können lokale Nervenfasern auch durch Druck oder andere Schädigungen beeinträchtigt werden, was zur Entstehung eines Engpasssyndroms führen kann. Ein frühes und häufiges Symptom ist hierbei das bilaterale Karpaltunnelsyndrom, das oft Jahre vor anderen Organmanifestationen auftritt [40]. Amyloidablagerungen in der Wirbelsäule können auch zu einer Spinalkanalstenose führen, die sich durch neurogene Claudicatio äußert [41]. Zusätzlich können Muskelbeteiligungen mit einer milden Erhöhung der Kreatinkinase sowie systemische Symptome wie Anämie, kalte Haut und verminderte Hauttemperatur auftreten [42].

### ***Kardiomyopathie und weitere Symptome der Erkrankung***

Neben der Polyneuropathie verursacht die ATTRv zahlreiche weitere Symptome, die verschiedene Organsysteme betreffen und die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen [30].

Eine besonders schwerwiegende Komplikation stellt die Kardiomyopathie dar, welche durch Ablagerung von Amyloidfibrillen im extrazellulären Raum des Myokards verursacht wird [40]. Diese Ablagerungen führen zu einer Verdickung des linken Ventrikels sowie einer Infiltration und Verdickung des Myokards, was die diastolische Funktion des Herzens erheblich beeinträchtigt [14; 37; 41; 42]. Die eingeschränkte Füllung des linken Ventrikels mit Blut resultiert in einer restriktiven Kardiomyopathie, die sich durch eine fortschreitende Herzinsuffizienz äußert [37]. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann die systolische Funktion des Herzens beeinträchtigt werden, was zu terminaler Herzinsuffizienz führt. Zusätzlich treten häufig Arrhythmien auf, darunter nicht-sustained oder sustained ventrikuläre Tachykardien, die das Risiko für plötzlichen Herztod erhöhen. Leitungsstörungen wie atrioventrikuläre Blöcke sind ebenfalls charakteristisch und erfordern oft die Implantation eines Herzschrittmachers [27; 40; 43-45].

Ein weiteres häufiges Merkmal der ATTRv sind gastrointestinale Beschwerden, die durch autonome Dysfunktionen und direkte Amyloidablagerungen in der Darmwand verursacht werden. Patienten leiden unter Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Diarröh, wobei diese Symptome oft im Wechsel auftreten. Die gestörte Darmmotilität führt häufig zu einer verminderten Nahrungsaufnahme und einem starken Gewichtsverlust bis hin zur Kachexie. Zusätzlich kann es zu einer bakteriellen Fehlbesiedlung des Dünndarms kommen, die die Beschwerden weiter verstärkt [14; 33; 46].

Autonome Dysfunktionen betreffen auch das Urogenitalsystem. Patienten berichten häufig über Harninkontinenz, Nykturie und eine unvollständige Blasenentleerung [47]. Bei Männern ist erektiler Dysfunktion ein häufiges Symptom, das die Lebensqualität erheblich beeinträchtigt [14; 47]. Die Ablagerung von Amyloid in der Niere führt zu Proteinurie, die sich im Verlauf zu einem nephrotischen Syndrom entwickeln kann [48]. Mikroalbuminurie ist oft das erste

Anzeichen einer Nierenbeteiligung und sollte frühzeitig erkannt werden, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen [48; 49].

Das zentrale Nervensystem (ZNS) kann ebenfalls betroffen sein, wobei Symptome wie Kopfschmerzen, Ataxie, progrediente Demenz und Schlaganfall-ähnliche Episoden auftreten können [50; 51]. Weitere klinisch bedeutsame Symptome sind außerdem Anämien, Blutungen und epileptische Anfälle [4; 14; 40; 52; 53].

Eine Übersicht der Organe bzw. Gewebe, in denen sich Amyloidfibrillen ablagern können, sowie der multiplen Symptome der ATTRv, die aus diesen Amyloid-Ablagerungen resultieren, ist in Abbildung 3-1 zusammenfassend dargestellt.

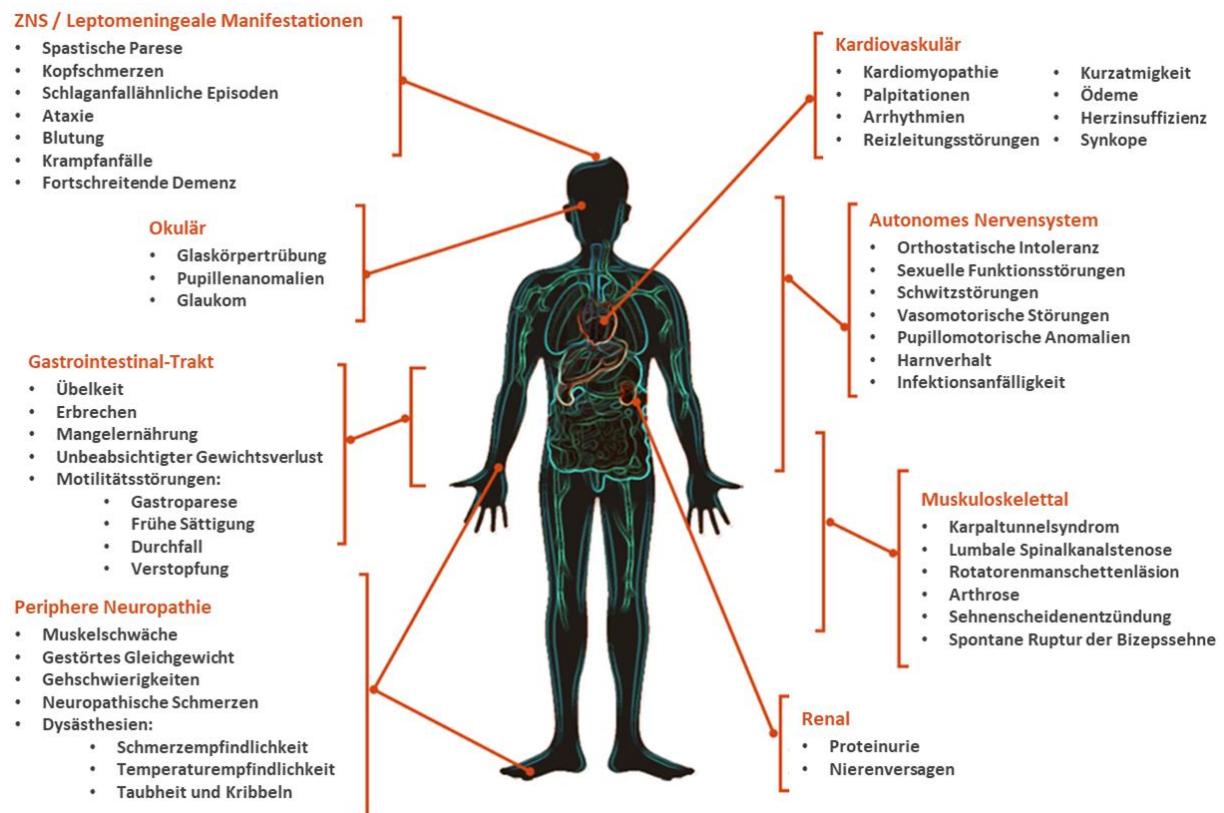


Abbildung 3-1: Übersicht der klinischen Manifestationen der ATTRv

Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.

Quelle: Zusammengetragen von Purpose Pharma aus zahlreichen veröffentlichten Quellen.

Unbehandelt schreitet die ATTRv fort und führt letztlich zu einem vollständigen Verlust der Mobilität sowie zum Tod der Patienten. Daher ist eine frühzeitige Diagnose und Therapie entscheidend, um die Lebensqualität zu verbessern und das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen [12; 54; 55].

## Diagnose der Erkrankung

Die Diagnose der ATTRv stellt aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und ihrer multisystemischen Natur eine erhebliche Herausforderung dar. Die Symptome sind oft

unspezifisch, und sie können leicht mit anderen, häufiger vorkommenden Erkrankungen verwechselt werden [31; 34]. Dies führt zu einer langen Latenzzeit zwischen dem Auftreten erster Symptome und der korrekten Diagnose. Patienten leiden häufig mehrere Jahre unter den Beschwerden, bevor eine korrekte Diagnose gestellt wird. Studien zeigen, dass die meisten Patienten im Durchschnitt drei bis vier Ärzte aufsuchen müssen, bevor die richtige Diagnose gestellt wird [34]. Zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung vergehen im Durchschnitt etwa vier Jahre, wobei in einigen Fällen sogar bis zu acht Jahre berichtet wurden [31; 56].

Eine frühzeitige Diagnose ist jedoch von entscheidender Bedeutung, da die Erkrankung ohne therapeutische Intervention rasch fortschreitet und irreversibel ist. Insbesondere in frühen Krankheitsstadien sind die verfügbaren Therapien am effektivsten. Eine verzögerte Diagnose kann daher die Prognose der Patienten erheblich verschlechtern und die Lebensqualität stark beeinträchtigen [12; 34; 54; 56].

Neben einer ausführlichen Anamnese, bei der sowohl die typischen Symptome der ATTRv als auch die krankheitsbezogene Familienhistorie erfasst werden, ist eine umfassende klinische Untersuchung essenziell für die Diagnosestellung. Dabei sind insbesondere neurologische, kardiologische und gastroenterologische Untersuchungen von Bedeutung [12].

Die zentrale Rolle bei der Diagnose übernimmt die genetische Untersuchung, da sie die zuverlässigste Methode zur Identifizierung der ATTRv darstellt [34; 57]. Durch die Sequenzierung des TTR-Gens können über 99 % der krankheitsverursachenden Mutationen nachgewiesen werden [14; 57]. Bei Vorliegen einer entsprechenden familiären Krankheitsgeschichte wird empfohlen, zunächst die ersten Verwandten (Eltern, Kinder, Geschwister) auf spezifische Mutationen des TTR-Gens zu testen [57]. Asymptomatische Träger sollten über die variable Penetranz und das Alter beim Auftreten erster Symptome informiert werden [31].

Im Rahmen der neurologischen Untersuchung werden verschiedene Tests durchgeführt, um motorische und sensorische Funktionen zu bewerten. Hierbei wird insbesondere geprüft, ob eine längenabhängige axonale Neuropathie vorliegt, die sich durch eine Beeinträchtigung des Temperatur- und Schmerzempfindens in den unteren Extremitäten äußert. Zu den spezifischen Tests gehören die quantitative sensorische Testung, die sowohl kleine als auch große Nervenfasern beurteilt, sowie autonome Funktionstests wie die Messung des lageabhängigen Blutdrucks (Postural Blood Pressure [PBP]) und der Herzfrequenz bei tiefem Einatmen (Heart Rate to Deep Breathing [HRDB]) [14; 47]. Darüber hinaus können elektrophysiologische Untersuchungen wie die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit und sympathischen Hautreaktionen (Sympathetic Skin Response [SSR]) durchgeführt werden, um die Funktion peripherer Nerven zu bewerten. Diese Tests sind besonders hilfreich, um das Fortschreiten der Erkrankung zu überwachen und die Diagnose zu bestätigen [14].

Kardiologische Untersuchungen umfassen die Elektrokardiographie (EKG) und bildgebende Verfahren wie die Echokardiographie, die Magnetresonanztomographie (MRT) des Herzens und nuklearmedizinische Methoden wie die Szintigraphie. Charakteristische Befunde sind ein

verdicktes Ventrikelseptum ( $> 12$  mm) in der Echokardiographie, Pseudoinfarktzeichen im EKG sowie Herzrhythmusstörungen [58; 59]. Ergänzend liefern kardiale Biomarker wie NT-proBNP und Troponin wichtige Hinweise auf das Ausmaß der kardialen Beteiligung. Erhöhte NT-proBNP-Werte können bereits in frühen Stadien der Amyloidablagerung nachgewiesen werden und sind Teil eines Klassifizierungssystems zur Beurteilung der Schwere der kardialen Beteiligung. Ein neues Klassifizierungssystem zur Beurteilung der Schwere der kardialen Beteiligung basiert auf den Serumspiegeln von NT-proBNP und der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR). In diesem System werden NT-proBNP-Werte von  $\leq 3.000$  ng/L und eine eGFR von  $\geq 45$  mL/min als Stadium 1 klassifiziert, während NT-proBNP-Werte von  $> 3.000$  ng/L und eine eGFR von  $< 45$  mL/min als Stadium 3 gelten, wobei die dazwischenliegenden Werte als Stadium 2 definiert sind [60].

Zur Diagnosestellung kann außerdem eine histopathologische Untersuchung durchgeführt werden. Ein histopathologischer Nachweis von Amyloidablagerungen ist zwar hilfreich, jedoch nicht zwingend erforderlich. Biopsien können aus verschiedenen Geweben entnommen werden, darunter subkutanes Fettgewebe, die gastrointestinale Mukosa, Speicheldrüsen oder andere betroffene Organe. Die Nachweisführung der Amyloidablagerungen erfolgt typischerweise durch eine Kongorot-Färbung, die unter polarisiertem Licht eine charakteristische grün-gelbe Birefringenz zeigt [14; 34; 57]. Besonders in Fällen mit negativer Familienanamnese oder zur Differenzierung von anderen Ursachen für eine Polyneuropathie kann dieser Nachweis von Bedeutung sein [12; 61]. Ein negatives histopathologisches Ergebnis sollte jedoch nicht automatisch zum Ausschluss der Diagnose einer ATTRv führen, insbesondere wenn typische Symptome vorliegen.

Auch ophthalmologische Untersuchungen werden empfohlen, um okuläre Manifestationen wie Glaskörpertrübungen oder trockene Augen zu identifizieren, die ebenfalls Hinweise auf eine ATTRv geben können [34].

### **Klassifikationsschemata und Einteilungen der ATTRv-PN**

Die Klassifikation und Einteilung von Patienten mit ATTRv-PN hat sich im Laufe der Zeit weiterentwickelt, um der komplexen Symptomatik und der Krankheitsprogression besser gerecht zu werden. Historisch gesehen hatten die FAP-Klassifizierungen (Familial Amyloid Polyneuropathy) und PND (Polyneuropathy Disability Score) lange Zeit den höchsten Stellenwert (siehe Tabelle 3-1). Diese Systeme bieten zwar den Vorteil, einfach und transparent zu sein, jedoch sind sie nur grob in der Lage, Veränderungen der Symptomatik darzustellen. Dies führt dazu, dass kleine, aber klinisch bedeutsame Veränderungen nicht adäquat abgebildet werden können, was die Beurteilung der Krankheitsprogression erschwert [62]. Beide Systeme basieren auf der Bewegungseinschränkung der Patienten und ermöglichen eine Einteilung des Krankheitsverlaufs in verschiedene Stadien [12; 14; 54].

Tabelle 3-1: Einteilung der Schwere der ATTRv Polyneuropathie anhand der FAP- und PND-Klassifizierung

FAP-Klassifizierung	
Stadium 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asymptomatisch</li> </ul>
Stadium 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten sind ohne Hilfsmittel gehfähig</li> <li>Symptome der Polyneuropathie sind auf die unteren Gliedmaßen limitiert</li> </ul>
Stadium 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten sind mobil, aber zur Bewegung auf Gehhilfen angewiesen</li> <li>Verschlechterung und Ausweitung der polyneuropathischen Symptomatik</li> </ul>
Stadium 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten benötigen einen Rollstuhl oder sind bettlägerig</li> <li>Generalisierte Schwäche und schwere polyneuropathische Symptomatik</li> </ul>
PND-Klassifizierung	
0	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Beeinträchtigung der Mobilität bzw. asymptomatisch</li> </ul>
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sensorische Störungen, aber uneingeschränkte Mobilität</li> </ul>
II	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eingeschränkte Mobilität ohne Bedarf an Gehhilfen</li> </ul>
IIIa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fortbewegung nur mit einseitiger Gehhilfe möglich</li> </ul>
IIIb	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fortbewegung nur mit beidseitigen Gehhilfen möglich</li> </ul>
IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abhängigkeit von einem Rollstuhl oder Bettlägerigkeit</li> </ul>

Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.  
Quellen: Adams *et al.* (2016) [34], Ando *et al.* (2013) [14], Schilling *et al.* (2020) [12].

## Weitere Messinstrumente

Um die komplexe Symptomatik der ATTRv präziser zu erfassen und deren Fortschreiten besser abzubilden, wurde in den letzten zwei Jahrzehnten ein Neuropathy Impairment Score (NIS)-basiertes Bewertungssystem entwickelt und kontinuierlich optimiert. Der NIS erfasst durch den Arzt Muskelschwäche, Reflexe sowie Empfindungsverluste bei Hitzeschmerz und Berührungsdruck. Ursprünglich für die Bewertung eines breiten Spektrums an Neuropathien konzipiert, wurde der NIS speziell für die ATTRv weiterentwickelt. Diese Anpassungen führten schließlich zum mNIS+7, der neben Muskelschwäche, Reflexen und Empfindungsverlusten auch die Nervenleitgeschwindigkeit und autonome Dysfunktionen berücksichtigt. Der mNIS+7 stellt somit das verlässlichste Instrument dar, um ein breites Spektrum polyneuropathischer Symptome bei Patienten mit ATTRv quantitativ zu erfassen [62].

Auch die Kumamoto Neurological Scale (KNS) wurde entwickelt, um eine große Spannbreite von klinischen Manifestationen der ATTRv abzudecken. Diese Skala beinhaltet die Erfassung

von motorischer Schwäche, autonomer Dysfunktion und Beeinträchtigung der inneren Organe, wobei 0 bis 96 Punkten erreicht werden können. Höhere Punkte indizieren schwerere neurologische Ausfälle [63].

Da das Krankheitsbild zusätzlich von einer Vielzahl von Symptomen wie Schmerzen und Empfindungsstörungen geprägt ist, ist die standardisierte Erfassung der Lebensqualität der Patienten und ihrer Einschränkungen im Alltag unerlässlich. Hierfür kommen validierte Instrumente wie der patientenberichtete Lebensqualitätsfragebogen Norfolk-QoL-DN sowie der R-ODS zum Einsatz. Der Norfolk-QoL-DN-Fragebogen wurde ursprünglich zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) bei Patienten mit diabetischer Neuropathie entwickelt, ist jedoch mittlerweile auch für die ATTRv validiert worden [64; 65]. Der R-ODS erfasst den krankheitsbedingten Invaliditätsgrad anhand der alltäglichen Einschränkungen der Patienten und wurde bereits in verschiedenen Neuropathien validiert [12; 66].

Zusätzlich kann die motorische Funktion der Patienten durch den T10MWT überprüft werden, bei dem die Gehgeschwindigkeit über eine Distanz von zehn Metern in Metern pro Sekunde gemessen wird [67; 68].

Um mögliche gastrointestinale Störungen und eine gestörte Nahrungs- und Nährstoffaufnahme zu untersuchen, wird empfohlen, den mBMI zu überwachen. Der mBMI wird berechnet, indem der BMI (Körpergewicht [kg] / Körpergröße [ $m^2$ ]) mit dem Serumalbumin-Spiegel [g/L] multipliziert wird. Diese Methode kompensiert die erhöhte Flüssigkeitsretention, die bei Patienten mit ATTRv häufig auftritt und den BMI verfälschen kann. Der mBMI hingegen spiegelt den Ernährungszustand und die Auszehrung der Patienten genauer wider [12; 14].

### **Auswirkungen auf die Lebensqualität**

ATTRv-PN hat einen erheblichen Einfluss auf die Unabhängigkeit, Selbstbestimmung sowie die Fähigkeit der Patienten, zu arbeiten, am Familien- und Sozialleben teilzunehmen und tägliche Aktivitäten auszuführen [69]. Neben der Einschränkung der Mobilität können Empfindungsstörungen zu Verletzungen wie Verbrennungen oder Druckulcera führen. Schwierigkeiten beim Greifen, Heben oder Halten von Gegenständen sowie Einschränkungen bei der Selbstpflege und der Haushaltsführung sind ebenfalls häufige Folgen der Erkrankung [12; 33; 34].

Symptomatische Patienten weisen bereits zu Beginn der Erkrankung eine reduzierte HRQoL im Vergleich zur allgemeinen, gesunden Bevölkerung auf [70]. Erhebliche Beeinträchtigungen der HRQoL, gemessen mit dem Norfolk-QoL-DN und EQ-5D, wurden bei Patienten mit ATTRv-PN im Vergleich zu altersangepassten Kontrollpersonen in einer breiten Altersspanne (18 - 34 Jahre, 35 - 49 Jahre, 50 - 64 Jahre und  $\geq 65$  Jahre) beobachtet [70].

Die HRQoL verschlechtert sich im Verlauf der Zeit, wie durch eine signifikante Beziehung zwischen sich verschlechternden Scores im Norfolk-QoL-DN-Fragebogen und der zunehmenden Dauer der Symptome bei ATTRv-PN-Patienten belegt wird [64; 71]. Der progressive Rückgang der HRQoL beginnt früh im Krankheitsverlauf, wobei eine rasche Verschlechterung in allen fünf Norfolk-QoL-Domänen mit fortschreitender Krankheit

beobachtet wird [71]. Die anfängliche Verschlechterungsrate beträgt durchschnittlich 9,12 Punkte pro Jahr der Symptomdauer, bis die maximale Beeinträchtigung der HRQoL erreicht wird, d. h. nach etwa 19 Jahren [64].

Die HRQoL, gemessen durch den EQ-5D-Index, war bei symptomatischen Patienten mit hereditärer TTR-Amyloidose im Vergleich zu altersangepassten Kontrollpersonen aus der allgemeinen US-Bevölkerung signifikant beeinträchtigt [29; 72]. In allen vier untersuchten Altersgruppen wurde eine signifikante Beeinträchtigung berichtet. Die HRQoL asymptomatischer Personen mit einer TTR-Mutation war vergleichbar mit der der allgemeinen Bevölkerung. Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen den Scores des EQ-5D und des Norfolk-QoL-DN bei symptomatischen Patienten mit hereditärer TTR-Amyloidose (EQ-5D-Index und Norfolk-QoL-DN, Pearson-Korrelation -0,7855,  $p < 0,0001$ ) [29].

Dieser Trend wurde durch den SF-36-Fragebogen validiert. Eine Studie zeigte, dass Patienten im PND-Stadium IIIa/IIIb eine signifikant niedrigere Lebensqualität in allen Domänen des SF-36 aufwiesen als Patienten im PND-Stadium II und Stadium I [73]. Der größte Einfluss auf die Lebensqualität wurde in den Domänen körperliche Funktionsfähigkeit, physische Rollen und emotionale Rollen beobachtet [73]. Statistische Signifikanz wurde in sieben von acht Domänen (alle außer körperliche Schmerzen) sowie für die Physical Component Summary Score (PCS) festgestellt (alle mit  $p < 0,05$  für Unterschiede in Omnibus-Tests von ANCOVA-Modellen). Für die körperliche Funktionsfähigkeit war die HRQoL mit zunehmenden PND-Scores schrittweise schlechter. Für andere Domänen waren die Stadien II und IIIa/b im Allgemeinen schlechter als Stadium I.

Die Belastung durch ATTRv-PN betrifft nicht nur die Patienten selbst, sondern auch deren Angehörige erheblich und verursacht hohe sozioökonomische Kosten. Die ATTRv-PN schränkt die Autonomie der Patienten zunehmend ein, beeinträchtigt ihre Fähigkeit, tägliche Aktivitäten auszuführen, und hat wesentliche Auswirkungen auf ihre HRQoL [14; 29]. Mit fortschreitender PN verlieren Patienten möglicherweise die Fähigkeit, ohne Hilfe zu gehen, werden auf einen Rollstuhl angewiesen oder bettlägerig und zunehmend abhängig von der Pflege durch andere [14].

In einer Querschnitts-Online-Umfrage unter Pflegepersonen ( $n = 36$ ) von Patienten mit ATTRv-PN, die auch britische Pflegepersonen einschloss und vom UK Amyloidosis Research Consortium (ARC) pilotiert und überprüft wurde, wurde festgestellt, dass die praktische und emotionale Pflege durchschnittlich 5,8 bzw. 4,1 Stunden pro Tag in Anspruch nahm [74]. Darüber hinaus zeigte sich, dass Pflegepersonen signifikant höhere Werte für Angst und Depression im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung hatten.

ATTRv-PN verursacht eine schwere und zunehmende Belastung für Gesundheitssysteme, Patienten und informelle Pflegepersonen. Direkte medizinische Kosten dominieren in frühen Analysen, aber Produktivitätsverluste nehmen mit zunehmender Behinderung zu. Eine frühzeitige Diagnose und koordinierte multidisziplinäre Versorgung bieten die beste Aussicht, zukünftiges Kostenwachstum zu moderieren und die Lebensqualität von Patienten und Familien zu verbessern.

Eine Umfrage unter 75 Ärzten in vier europäischen Ländern und den USA, die Daten von 265 Patienten einschloss, ergab, dass im Jahr vor der Umfrage 14,6 % der Patienten aufgrund von ATTR ins Krankenhaus eingeliefert wurden, von denen 64,5 % über die Notaufnahme aufgenommen wurden. Insgesamt benötigten 47,2 % der Patienten Mobilitätshilfen, typischerweise einen Gehstock (33,6 % aller Patienten). 54,0 % der Patienten hatten eine Pflegeperson, von denen 80,1 % Partner/Ehepartner waren. Pflegepersonen leisteten durchschnittlich (SD) 12,9 (11,5) Stunden wöchentliche Pflege, einschließlich Aktivitäten wie Transport (63,8 %) und Hausreinigung (62,2 %) [75].

### Charakterisierung der Zielpopulation

Die in diesem Abschnitt beschriebene Patientenpopulation entspricht der Zielpopulation gemäß der zugelassenen Indikation für Diflunisal [76]. Diese umfasst erwachsene Patienten mit einer ATTRv-PN der Stadien 1 oder 2. 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.

#### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

### Bisherige Behandlungsmöglichkeiten der ATTRv-PN

Aufgrund des multisystemischen Charakters der ATTRv ist ein multidisziplinärer Ansatz bei der Verlaufskontrolle und Behandlung der Patienten erforderlich. Neben der spezifischen medikamentösen Therapie, die darauf abzielt, die weitere Ablagerung von Amyloid zu verhindern, ist die symptomatische Betreuung essenziell, insbesondere bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien. Dabei werden auch Schädigungen an Herz, Niere und Augen gezielt adressiert. Das primäre Ziel der Behandlung ist die Stabilisierung der klinischen Symptome und der Stopp der Krankheitsprogression [12; 34].

Historisch war die Lebertransplantation lange Zeit der Behandlungsstandard für die ATTRv. Obwohl sie die Hauptquelle des mutierten TTR entfernt, verhindert sie nicht die Progression der kardialen Symptome, da weiterhin Wildtyp-TTR produziert wird, das bestehende Amyloidablagerungen erweitern kann. Zudem ist die Lebertransplantation eine invasive und risikoreiche Methode, die nur für eine begrenzte Anzahl von Patienten geeignet ist und mit einer lebenslangen Immunsuppression sowie deren Nebenwirkungen verbunden ist [12].

Mittlerweile stehen in der EU sechs zugelassene Arzneimittel zur spezifischen Behandlung der ATTRv mit Polyneuropathie zur Verfügung: Tafamidis, Inotersen, Eplontersen, Patisiran,

Vutrisiran und Diflunisal. Diese Medikamente basieren auf unterschiedlichen Wirkmechanismen und bieten neue Möglichkeiten zur gezielten Behandlung der Erkrankung. Während Tafamidis und Diflunisal die TTR-Tetramere stabilisieren, hemmen Patisiran, Inotersen und Vutrisiran die TTR-Biosynthese [76-81]. Diese Fortschritte haben die therapeutischen Optionen für Patienten mit ATTRv erheblich erweitert und die Bedeutung der Lebertransplantation als Standardtherapie reduziert. Nachfolgend werden die verschiedenen Therapieansätze kurz beschrieben.

### ***Lebertransplantation***

Vor der Einführung zielgerichteter Arzneimitteltherapien galt die orthotope Lebertransplantation als Standardbehandlung für Patienten mit ATTRv [12; 31; 34; 82]. Diese Methode zielt darauf ab, die Hauptquelle des mutierten TTR zu entfernen, da etwa 95 % des TTR in der Leber produziert werden [14]. Obwohl die Lebertransplantation die Progression der Erkrankung verlangsamen kann, ist sie keine kurative Therapie. Die Ablagerung von Wildtyp-TTR auf bereits bestehenden Amyloidfibrillen kann weiterhin zur Krankheitsprogression führen, insbesondere bei kardialer Beteiligung [12; 14; 31; 34; 82-84].

Die Prognose nach einer Lebertransplantation hängt von verschiedenen Faktoren ab, darunter der TTR-Mutationstyp, das Krankheitsstadium, das Alter des Patienten und die Schwere der kardialen und neurologischen Beteiligung. Patienten mit der V30M-Mutation zeigen im Vergleich zu Patienten mit anderen Mutationen bessere Überlebensraten. Beispielsweise beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate für V30M-Patienten 82 %, während sie bei Patienten mit Nicht-V30M-Mutationen nur 59 % beträgt [14; 34; 83; 85]. Zudem ist die Lebertransplantation bei fortgeschrittenen Krankheitsstadien (z. B. PND-Stadium  $\geq$  II) nicht mehr empfohlen, da das perioperative Risiko und die Wahrscheinlichkeit einer weiteren Krankheitsprogression deutlich erhöht sind [14; 34].

Die Lebertransplantation ist eine invasive und risikoreiche Methode, die mit einer lebenslangen Immunsuppression verbunden ist. Diese erhöht das Risiko für Infektionen und andere Langzeitkomplikationen [14; 31; 86-88]. Darüber hinaus ist die Verfügbarkeit von Spenderorganen begrenzt, und die Wartezeit auf eine Transplantation kann in einigen Ländern bis zu zwei bis drei Jahre betragen [34]. Trotz der potenziellen Vorteile zeigt sich, dass die Lebensqualität der Patienten nach der Transplantation nicht immer verbessert wird, insbesondere wenn die Erkrankung bereits weit fortgeschritten ist [14].

Insgesamt hat die Verfügbarkeit zielgerichteter Arzneimitteltherapien die Bedeutung der Lebertransplantation als Standardbehandlung für die ATTRv erheblich reduziert. Diese neuen Therapien bieten weniger invasive und effektivere Behandlungsoptionen, wodurch die Anzahl der durchgeführten Lebertransplantationen weltweit deutlich gesunken ist [12; 14; 34].

### ***RNA-gerichtete Therapeutika***

Mit der Entwicklung von RNA-gerichteten Therapeutika, die die mRNA des TTR-Gens im Fokus haben, steht ein neuartiger, kausal wirkender Therapieansatz zur Verfügung. Inotersen, Patisiran und Vutrisiran sind Therapeutika, die die Translation des TTR-Gens hemmen und

somit die TTR-Proteinbiosynthese reduzieren. Sie sind alle zur Behandlung der ATTRv bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 und 2 zugelassen [77-79]. Trotz der gemeinsamen Zielsetzung unterscheiden sich die drei Wirkstoffe in ihrem Wirkmechanismus, ihrer Verabreichung und ihrem Sicherheitsprofil.

Inotersen ist ein Antisense-Oligonukleotid, das gezielt die TTR-mRNA bindet und deren Abbau fördert [77]. Dadurch wird die Synthese von mutiertem und wildtypischem TTR-Protein in der Leber verhindert. Im Vergleich zu Placebo zeigte Inotersen in der pivotalen Studie NEURO-TTR eine statistisch signifikante Verlangsamung der Polyneuropathieprogression, konnte jedoch keine Verbesserung der Symptome oder der Lebensqualität im Vergleich zu Baseline erzielen. Ein wesentlicher Nachteil von Inotersen ist sein Sicherheitsprofil.

Im Gegensatz zu Inotersen sind Patisiran und Vutrisiran kleine interferierende Ribonukleinsäuren (siRNA), die mittels RNAi die TTR-Biosynthese hemmen. Patisiran wird intravenös alle drei Wochen verabreicht und erfordert eine umfangreiche Prämedikation, um infusionsbedingte Nebenwirkungen zu minimieren [78]. Vutrisiran hingegen basiert auf der Enhanced-Stabilization-Chemistry-Technologie und der GalNAc-Konjugat-Technologie, die eine gezielte Aufnahme in Hepatozyten und eine erhöhte Stabilität gegenüber Nukleasen gewährleisten. Diese technologischen Fortschritte ermöglichen eine subkutane Verabreichung alle drei Monate, wodurch die Anwendung im Vergleich zu Patisiran deutlich vereinfacht wird [79; 89].

In der Nutzenbewertung durch den G-BA mit Beschluss im Jahr 2019 wurde für Patisiran im Vergleich zu Placebo ein Zusatznutzen mit beträchtlichem Ausmaß festgestellt. Dieser Zusatznutzen basierte auf statistisch signifikanten und größtenteils klinisch relevanten Vorteilen für die Endpunkte Mittlere Ganggeschwindigkeit (T10MWT), autonome Symptome (COMPASS-31), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), Einschränkungen bezüglich Alltagsaktivitäten (R-ODS), Norfolk-QoL-DN und Therapieabbrüche aufgrund von UE [90]. Allerdings wurde der Befund aufgrund von Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze aufgehoben und eine Neuauswertung des Zusatznutzens gegenüber einer zVT veranlasst. In dem G-BA Beschluss 2024 wurde für Patisiran ein geringerer Nutzen gegenüber der zVT Vutrisiran festgestellt, während der G-BA im Beschluss 2023 für Vutrisiran einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen bekam mit Patisiran als zVT [91; 92]. Diese Beschlüsse basieren auf den Ergebnissen der offenen, randomisierten Studie HELIOS-A. In dieser Studie wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in den Endpunktkatoren Mortalität und Morbidität festgestellt. Insbesondere zeigten die Endpunkte Norfolk-QoL-DN, T10MWT, EQ-5D-VAS, Hospitalisierungen aufgrund jeglicher Ursache, PND-Score und ATTRv-PN-Stadium keine relevanten Unterschiede [93]. Für die HRQoL lagen keine geeigneten Daten vor. In der Endpunktkatégorie Nebenwirkungen wurden jedoch Nachteile für Patisiran festgestellt, darunter statistisch signifikante Unterschiede bei SUE, UE und spezifischen UE. Diese negativen Effekte führten dazu, dass der Nutzen von Patisiran gegenüber Vutrisiran als geringer eingestuft wurde [92; 93].

### ***TTR stabilisierende Therapien***

Tafamidis und Diflunisal gehören zur Klasse der TTR-stabilisierenden Therapeutika, die darauf abzielen, die Stabilität der TTR-Tetramere zu erhöhen und somit die Bildung pathogener Amyloidfibrillen zu verhindern. Im Gegensatz zu modernen Therapien, die die TTR-Produktion reduzieren, greifen diese Wirkstoffe nicht in die Biosynthese des Proteins ein, sondern stabilisieren die bereits gebildeten TTR-Tetramere [76; 80].

Tafamidis ist in der EU zur Behandlung der ATTR bei Erwachsenen mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 zugelassen [94]. In der pivotalen Studie Fx-005, die ausschließlich Patienten mit der V30M-Mutation und einer ATTRv-PN des Stadiums 1 einbezog, zeigten die Ergebnisse einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Tafamidis und Placebo hinsichtlich der Stabilisierung der PN oder der Lebensqualität, allerdings mit einer geringen Effektstärke. Das Sicherheitsprofil von Tafamidis war akzeptabel, mit vergleichbaren Raten UE zwischen den Behandlungsgruppen [95]. In der ersten Nutzenbewertung stellte der G-BA einen geringen Zusatznutzen von Tafamidis fest, jedoch wurde aufgrund von Überschreitung der 50 Mio. Euro-Grenze in einer Neubewertung kein Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie Patisiran festgestellt [96; 97].

### ***Diflunisal***

Diflunisal ist zur Behandlung der ATTRv mit Polyneuropathie der Stadien 1 und 2 zugelassen. Diflunisal ist ein 2',4'-Difluorphenyl-Salicylat-Derivat. Ursprünglich in über 40 Ländern zugelassen, wird es seit mehr als vier Jahrzehnten aufgrund seiner analgetischen und entzündungshemmenden Eigenschaften eingesetzt und seit über 15 Jahren off-label für ATTRv-PN verwendet [98]. Forschungen zum Zeitpunkt der Studienkonzeption zeigten, dass Diflunisal TTR-Tetramere stabilisiert und damit das erste gut charakterisierte TTR-Tetramer-stabilisierende Mittel mit einem niedrigen Toxizitätsprofil darstellt [9; 99].

In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studie H-23750 wurden Patienten mit ATTRv eingeschlossen, die eine fortschreitende PN, überwiegend der Stadien 1 oder 2, aufwiesen. Die Randomisierung erfolgte nach dem TTR-Genotyp (non-V30M vs. V30M) und dem Studienstandort. Die Behandlung mit Diflunisal führte zu einer signifikanten Verlangsamung der Progression der Polyneuropathie im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von 24 Monaten. Der primäre Endpunkt, gemessen anhand des NIS+7, zeigte eine statistisch signifikante Differenz zugunsten von Diflunisal [100]. Sekundäre Endpunkte wie der NIS, Neuropathy Impairment Score Lower Limbs (NIS-LL), KNS-Score und SF-36 körperliche Summenskala zeigten ebenfalls signifikante Vorteile zugunsten von Diflunisal. Auch für die Lebensqualität zeigte sich eine leichte Verbesserung zugunsten von Diflunisal.

Das Sicherheitsprofil von Diflunisal wurde als akzeptabel bewertet [101]. Die Häufigkeit von behandlungsbedingten UE war zwischen den Gruppen vergleichbar, und die meisten UE waren mild oder moderat. SUE traten bei 32,8 % der Patienten in der Diflunisal-Gruppe und bei 36,4 % der Patienten in der Placebo-Gruppe auf. Todesfälle waren ebenfalls vergleichbar (4 in der Diflunisal-Gruppe und 3 in der Placebo-Gruppe), und keiner der Todesfälle wurde als medikationsbedingt eingestuft. Insgesamt zeigte Diflunisal eine robuste Wirksamkeit bei der

Verlangsamung der PN-Progression und eine Erhaltung der Lebensqualität über einen Zeitraum von zwei Jahren, bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil.

Zusätzlich gibt es unterstützende Daten zur Sicherheit von Diflunisal nach der Markteinführung als nichtsteroidales Antirheumatikum (NSAR). Hierbei wurde eine doppelt so hohe Dosierung verwendet (250 mg zweimal täglich für ATTRv-PN vs. 500 mg zweimal täglich für NSAR-Indikationen) [102]. Eine Zusammenfassung der klinischen Sicherheitsdaten, wurde von Merck zur Unterstützung des ursprünglichen Zulassungsantrags in den 1970er Jahren zur Unterstützung der Erweiterung der Indikation auf die Behandlung von rheumatoider Arthritis generiert. Dabei wurden keine spezifischen Sicherheitsbedenken hinsichtlich der Verwendung von Diflunisal in NSAR-Indikationen identifiziert und festgestellt, dass die Therapie mit Diflunisal-Tabletten im Allgemeinen gut verträglich ist.

Weitere unterstützende Studien zeigten für Diflunisal eine konsistente Wirksamkeit bei der Behandlung von ATTRv-PN. Die Daten aus dem schwedischen SveATTR-Register bestätigen die Wirksamkeit von Diflunisal bei der Verzögerung der Krankheitsprogression und der Stabilisierung von neurologischen und kardialen Funktionen. Bayesianische Analysen zeigen eine hohe Wahrscheinlichkeit der Überlegenheit von Diflunisal gegenüber Placebo für den KNS-Score (99,6 %) und den modifizierten BMI (97,2 %) nach 24 Monaten Behandlung [103].

Eine Single-Center-Studie von Takahashi *et al.* (2014) zeigte auch, dass Diflunisal positive Effekte auf klinische Manifestationen, den FAP-Score, den KNS-Score, den mBMI, die Griffkraft und die Nervenleitungsstudien hatte [104].

Eine Studie von Chao *et al.* (2024) zeigt, dass Diflunisal die Übergangszeiten von ATTRv-PN-Stadium 1 zu 2 (HR = 0,43; 95 %-KI: 0,23 - 0,79; p = 0,007) und von Stadium 2 zu 3 (HR = 0,18; 95 %-KI: 0,08 - 0,43; p < 0,001) signifikant verzögert. Nervenleitungsstudien belegen, dass die Reduktion der Amplitude des ulnaren Compound-Muscle-Action-Potentials (CMAP) und der motorischen Leitgeschwindigkeit bei Diflunisal-behandelten Patienten signifikant geringer ist als bei unbehandelten Patienten (p < 0,001 bzw. p = 0,027) [105].

Das Sicherheitsprofil von Diflunisal wurde somit im Laufe von mehr als 40 Jahren der Vermarktung klar definiert. Weder aus der pivotalen Studie H-23750 (über einen Zeitraum von 2 Jahren), noch aus dem Umeå-Patientenregister (mit einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 3,4 Jahren und einer maximalen Behandlungsdauer von 10,2 Jahren), noch aus veröffentlichten unterstützenden Studien ergaben sich spezifische Risiken im Zusammenhang mit der Behandlung von ATTRv-PN [103-105]. 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.

Alle in Europa verfügbaren medikamentösen Therapieoptionen für die ATTRv-PN sind zusammenfassend in der Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Für die Behandlung der ATTRv-PN in Europa zugelassene Medikamente

Medikament	Beschreibung	Zugelassene Indikation	Dosis und Administration
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Diflunisal	Selektiver Stabilisator von TTR. Stabilisiert das TTR-Tetramer, indem es an die thyroxinbindende Stelle des TTR bindet und die Dissoziation in monomere Untereinheiten hemmt, die die amyloidogene Prozesse auslösen.	Behandlung der ATTRv-PN bei erwachsenen im Stadium 1 oder 2.	<p>250 mg Oral Zwei Tabletten täglich</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine weiteren Bedingungen</li> </ul>
<b>Weitere in Europa zugelassene Medikamente</b>			
Tafamidis <sup>a</sup>	Selektiver Stabilisator von TTR. Stabilisiert das TTR-Tetramer, indem es an die thyroxinbindende Stelle des TTR bindet und die Dissoziation in monomere Untereinheiten hemmt, die die amyloidogene Prozesse auslösen.	Behandlung der ATTRv-PN bei erwachsenen im Stadium 1.	<p>20 mg Oral Eine Kapsel täglich</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine weiteren Bedingungen</li> </ul>
Inotersen	Ein 2'-O-2-Methoxyethyl-ASO, das die Produktion von TTR-mRNA hemmt. Dies verhindert die Synthese von TTR-Protein in der Leber, was zu einer Verringerung des zirkulierenden TTR führt.	Behandlung der ATTRv-PN bei erwachsenen im Stadium 1 oder 2.	<p>284 mg s.c.-Injektion Wöchentlich</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Vitamin-A-Supplementierung</i></li> <li>• <i>Regelmäßige Überwachung der Thrombozytenzahl</i></li> </ul>
Patisiran	Eine doppelsträngige siRNA, die spezifisch eine genetisch konservierte Sequenz im 3'-untranslatierten Bereich aller mutierten und wildtypischen TTR-mRNA anvisiert. Patisiran ist als Lipidnanopartikel formuliert, um die siRNA zu Hepatozyten zu transportieren, der Hauptquelle des zirkulierenden TTR-Proteins. Durch einen natürlichen Prozess, genannt RNA-Interferenz, bewirkt Patisiran die katalytische Zersetzung der	Behandlung der ATTRv-PN bei erwachsenen im Stadium 1 oder 2.	<p>0,3 mg/kg i.v.-Infusion Alle 3 Wochen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Vitamin-A-Supplementierung</i></li> <li>• <i>Infusionsreaktionsprophylaxe</i> <i>Prämedikation:</i> <i>H1- und H2-Antihistaminika,</i> <i>Kortikosteroide,</i> <i>Paracetamol</i></li> </ul>

Medikament	Beschreibung	Zugelassene Indikation	Dosis und Administration
	TTR-mRNA in der Leber, was zu einer Verringerung des Serum-TTR-Proteins führt.		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Weitere Bedingungen für die Sicherheit</i></li> </ul>
Vutrisiran	Eine siRNA der 2. Generation, die mutierte und wildtypische TTR-mRNA gezielt erkennt. Sie ist kovalent an einen Liganden gebunden, der drei N-Acetylgalactosamin-Reste enthält, um die Lieferung der siRNA zu den Hepatozyten zu ermöglichen. Dadurch bewirkt sie die katalytische Zersetzung der TTR-mRNA in der Leber, was zur Verringerung des mutierten und wildtypischen Serum-TTR-Proteinspiegels führt.	Behandlung der ATTRv-PN bei erwachsenen im Stadium 1 oder 2.	<p>25 mg s.c.-Injektion Alle drei Monate</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Vitamin-A-Supplementierung</i></li> </ul>
Explontersen	Eine ASO der 2. Generation, die spezifisch an die menschliche Transthyretin-mRNA bindet und zu deren Abbau führt. Dadurch werden sowohl mutierte als auch wildtypische TTR-Proteine nicht mehr gebildet, was die Ablagerung von Amyloidfibrillen reduziert und das Fortschreiten der ATTRv verlangsamt.	Behandlung der ATTRv-PN bei erwachsenen im Stadium 1 oder 2.	<p>45 mg s.c.-Injektion Monatlich</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Vitamin-A-Supplementierung</i></li> </ul>

a: Eine Darreichungsform dieses Produkts mit 61 mg ist zur Behandlung der ATTR-CM und nicht für die PN zugelassen; eine Tafamidis-Kapsel mit 61 mg entspricht in der Wirkstärke 4 x Tafamidis-Meglumin-Kapseln zu je 20 mg.

Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.

## Therapeutischer Bedarf

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 erforderliche 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.

Inotersen ist aufgrund seiner hohen Injektionsfrequenz in einwöchigen Intervallen und seines Sicherheitsprofils in dem deutschen Versorgungskontext inzwischen nicht mehr relevant. Es wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wie Glomerulonephritis und Thrombozytopenie berichtet, die regelmäßigen Überwachungen der Thrombozytenzahl, Nierenfunktion und Leberwerte erfordern. Zudem traten in der NEURO-TTR-Studie fünf Todesfälle unter Inotersen auf, von denen einer auf eine schwere Thrombozytopenie zurückzuführen war [73]. In der Nutzenbewertung des G-BA wurde für Inotersen ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, der sich auf den Vorteil in der Domäne „Körperliche Funktionsfähigkeit“ des Short-Form-36-Fragebogens (SF-36) stützt. Gleichzeitig wurde jedoch auch ein höherer Schaden in Form von SUE festgestellt, die zu einem Abbruch der Behandlung führten [74]. In einer Interimsanalyse der offenen Extensionsstudie NEURO-TTR OLE wurde berichtet, dass die Patienten zwar weiterhin von der Behandlung mit Inotersen profitierten, jedoch über einen Zeitraum von 39 Monaten einen kontinuierlichen Fortschritt ihrer Polyneuropathie und eine weitere Verschlechterung ihrer Lebensqualität erlebten [75].

Auch Patisiran wird aufgrund zahlreicher Nachteile überwiegend vom neueren Vutrisiran in der klinischen Praxis ersetzt. Ein wesentlicher Nachteil für Patisiran ist die intravenöse Verabreichung alle 3 Wochen, die mit einem erhöhten organisatorischen Aufwand verbunden ist und regelmäßige Arztbesuche erfordert. Zudem ist eine umfassende Prämedikation unmittelbar vor jeder Infusion notwendig, um das Risiko für Infusions- und Überempfindlichkeitsreaktionen zu reduzieren. Diese besteht in der Regel aus der Gabe von Paracetamol, Glukokortikoiden (wie Dexamethason oder Prednison) und Antihistaminika (etwa Clemastin oder Loratadin). Diese Maßnahme ist essenziell, da ohne Prämedikation die Häufigkeit und Schwere der Infusionsreaktionen deutlich zunehmen würden, was die Belastung für die Patienten zusätzlich erhöht [78]. Mit den Anforderungen an die Vorbehandlung werden die Behandlungsverfahren/-episoden länger, was die Liste der Nebenwirkungen erhöht und somit auch die Überwachung aufgrund der Notwendigkeit zur Beobachtung von Reaktionen auf unerwünschte Ereignisse verlängert.

Aus der Nutzenbewertung (2023-12-01-D-993) heraus zeigt Patisiran einen geringeren Zusatznutzen im Vergleich zu Vutrisiran, welches subkutan und damit schonender injiziert wird [79; 92]. Der G-BA stellte zudem im Rahmen der APOLLO Studie fest, dass Patisiran häufiger mit schwerwiegenden oder ernsten unerwünschten Ereignissen assoziiert ist. Zu den häufigen Nebenwirkungen zählen periphere Ödeme sowie infusionsbedingte Reaktionen an der Infusionsstelle, darunter Rötungen, Schmerzen oder Entzündungen, wobei auch seltenere, aber schwerwiegendere allergische Reaktionen möglich sind. Darüber hinaus berichten Patienten

gelegentlich über Müdigkeit, Kopfschmerzen und Atemwegsinfektionen. Häufige venöse Kanülierungen für die intravenöse Verabreichung können auch eine erhebliche behandlungsbedingte Belastung für Patienten mit Amyloidose darstellen, die aufgrund der Ablagerung von Amyloid in den Blutgefäßen eine verringerte Gefäßelastizität, erhöhte Fragilität und potenzielle Obstruktionen erfahren können, was es schwierig macht, Venen zu finden und zu kanülieren, und das Risiko von Komplikationen erhöht [106]. Dies führt zu Unbehagen und Stress, insbesondere im Rahmen der häuslichen Infusion, wo keine anderen Gesundheitsfachkräfte den Prozess unterstützen können.

Im Bezug zur einzigen TTR-stabilisierenden Alternative Tafamidis wurde lediglich für Patienten mit der V30M-Mutation ein signifikanter Unterschied zwischen Tafamidis und Placebo hinsichtlich der Stabilisierung der ATTRv-PN oder der Lebensqualität in der pivotalen Studie Fx-005 gezeigt [107]. Andere genetische Varianten der Transthyretin-Amyloidose wurden nicht untersucht, sodass der Effekt von Tafamidis auf diese Mutationen unklar bleibt. Zusätzlich wurde festgestellt, dass die Mehrheit der Patienten unter Tafamidis einen Krankheitsfortschritt aufweist, häufig bereits innerhalb des ersten Behandlungsjahres. In einer retrospektiven Analyse des Amyloidose-Zentrums des Universitätsklinikums Heidelberg zeigten 36 von 64 Patienten (56,3 %) eine Krankheitsprogression unter Tafamidis nach durchschnittlich 28,6 Monaten. Der Fortschritt der Erkrankung war dabei abhängig von der Schwere der neurologischen Symptome zu Beginn der Therapie: Patienten mit einem PND-Wert von I wiesen einen Fortschritt von  $34,6 \pm 21,9$  Monaten auf, während Patienten mit einem PND-Wert von II nur  $25,8 \pm 16,6$  Monate bis zur Progression benötigten [107].

Auch die Langzeitsicherheit ist im Gegensatz zu Diflunisal unzureichend untersucht. Die (European Medicines Agency) EMA fordert hierzu weitere Untersuchungen zur Langzeitsicherheit und den Wirkungen von Tafamidis bei nicht-V30M-Patienten im Rahmen des THAOS-Registers [108]. 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 [107].

Auch der ökonomische Aspekt ist in diesem Zusammenhang von erheblicher Bedeutung: Für Vutrisiran belaufen sich die jährlichen Therapiekosten laut Lauer-Taxe® derzeit auf rund eine Viertelmillion Euro [109]. Damit zählt Vutrisiran, ebenso wie Inotersen und Eplontersen, zu den kostenintensivsten verfügbaren Therapieoptionen zur Behandlung der ATTRv. Diese hohen Behandlungskosten stellen eine erhebliche finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem dar und erfordern im Rahmen der Versorgung von Patienten mit ATTRv eine sorgfältige Abwägung von Kosten und Nutzen.

Während einige der Behandlungsoptionen (Eplontersen, Inotersen) selbst verabreicht oder von einem Familienmitglied, Betreuer oder Freund verabreicht werden können, sind diese Optionen in der realen Welt nicht immer möglich oder machbar, da sie ein gewisses Maß an Geschicklichkeit erfordern, dass vielen Patienten mit ATTRv-PN aufgrund der sensomotorischen Manifestationen der Erkrankung fehlt. Auch ist es nicht immer der Fall, dass ein Betreuer oder ein Familienmitglied oder Freund in der Lage ist, die Injektion zu verabreichen, und tatsächlich leben einige Patienten allein.

Zusätzlich besteht eine hohe Belastung für Patienten, Betreuer und das Gesundheitswesen durch die Behandlung, insbesondere aufgrund von Reisen, Überwachung und der Komplexität der Behandlung [110]. Andere Studien heben psychosoziale Belastungen, Zeitaufwand und die Belastung von Betreuern hervor, die mit der stationären Versorgung und invasiven Therapien verbunden sind [74; 111]. Wie in Tabelle 3-3 zu sehen ist, war der geschätzte durchschnittliche wöchentliche Produktivitäts- und Freizeitverlust bei Patienten und Pflegepersonen im Zusammenhang mit injizierbaren Medikamenten (Inotersen und Patisiran) signifikant höher im Vergleich zu Tafamidis, das oral verabreicht wird [110]. Darüber hinaus führen die Behandlungen mit injizierbaren Medikamenten zu einer höheren Patientenbelastung und höheren Kosten, da Krankenhausbesuche für die Vorbehandlung, Verabreichung und Überwachung erforderlich sind [112]. Da Diflunisal oral verabreicht wird, werden in diesem Sinne ähnliche Vorteile wie mit Tafamidis erwartet.

Tabelle 3-3: Geschätzter wöchentlicher Produktivitäts- und Freizeitverlust bei Patienten und Pflegern, die mit Inotersen, Patisiran und Tafamidis behandelt werden

Therapie	Abwesenheit (Minuten/Woche)		Freizeitverlust (Minuten/Woche)	
	Patient	Pfleger	Patient	Pfleger
Inotersen	186 (3,1 Stunden)	468 (7,8 Stunden)	60 (1,0 Stunden)	90 (1,5 Stunden)
Patisiran	312 (5,2 Stunden)	456 (7,6 Stunden)	330 (5,5 Stunden)	318 (5,3 Stunden)
Tafamidis	108 (1,8 Stunden)	108 (1,8 Stunden)	36 (0,6 Stunden)	15 (0,25 Stunden)

Quelle: [110]

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-gerichtetes Medikament 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 [107]. Insgesamt stellt Diflunisal daher eine bedeutsame Therapieoption in der Behandlungsstrategie von Patienten mit einer ATTRv und einer Polyneuropathie der Stadien 1 und 2 dar.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise

*andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Die ATTRv-PN ist eine sehr seltene Erkrankung, deren tatsächliche Häufigkeit in dem nicht-endemischen Deutschland bislang nicht systematisch erfasst wird. Valide Registerdaten speziell für diese Krankheitsform liegen nicht vor [12; 24; 32]. Viele verfügbare epidemiologische Schätzungen beruhen auf nicht-repräsentativen Umfragen oder spezifischen Kohortenstudien, die nicht für die Gesamtbevölkerung verallgemeinerbar sind. Darüber hinaus bestehen erhebliche Unterschiede auch zwischen endemischen Ländern wie beispielsweise Portugal oder Schweden, wo je nach Region Prävalenzen zwischen ungefähr 26 bis 1.631 pro 1.000.000 Einwohner berichtet sind [32].

Des Weiteren wurde eine klare Differenzierung der verschiedenen klinischen Ausprägungen innerhalb der ATTRv in den meisten Studien nicht durchgängig vorgenommen. Vergleichbare Daten zu den Verteilungsmustern der Erkrankungsstadien bei Patienten mit Polyneuropathie liegen für Deutschland und Österreich hauptsächlich aus der Umfrage von Hund *et al.* vor. Dort wurden ungefähr 45 % der Betroffenen dem frühesten ATTRv-PN-Stadium 1 zugeordnet, während weitere 25 % in das ATTRv -Stadium 2 und etwa 10 % in ein fortgeschrittenes Stadium ATTRv-PN-Stadium 3 eingestuft wurden. Für rund 20 % der Patienten fehlten dagegen genaue Angaben zur Krankheitsphase [24].

Das Alter bei Krankheitsbeginn kann erheblich variieren [12; 24; 25]. Aufgrund der regional unterschiedlichen Verteilung der Mutationen gibt es je nach Land unterschiedliche Angaben zum Manifestationsalter der Erkrankung. In Deutschland wurde ein durchschnittliches Alter von 65,5 Jahren festgestellt, zu dem die ersten Symptome auftraten oder eine Diagnose einer ATTRv-PN gestellt wurde. Im endemischen Portugal, wo die Erkrankung hauptsächlich durch die early-onset-Variante der V30M-Mutation geprägt ist, liegt das durchschnittliche Alter hingegen bei 33 Jahren. In Schweden, wo ebenfalls eine hohe Prävalenz der V30M-Mutation besteht, beträgt das durchschnittliche Manifestationsalter 56,7 Jahre [25]. Generell kann sich die Erkrankung in einem breiten Spektrum zwischen 20 und 80 Jahren erstmals zeigen; für den deutschsprachigen Raum wird ein Bereich von 30 bis 80 Jahren angegeben [24].

Für die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz der ATTRv-PN im Folgenden Abschnitt wurde der vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) geprüfte Ansatz zur Bestimmung der Prävalenz- und Inzidenzzahlen aus der Nutzenbewertung von Eplontersen (2025-05-01-D-1144) herangezogen [113; 114].

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an.*

Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Diflunisal wird zur Behandlung der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose (hATTR-Amyloidose [ATTRv]) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie (ATTRv-PN) der Stadien 1 oder 2 eingesetzt.	18 – <b>408</b> <sup>a</sup>	16 – <b>364</b> <sup>a</sup>

a: Die obere Grenze wird als wahrscheinlicher angesehen  
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Die in Tabelle 3-4 angegebenen Zahlen zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation basieren auf den vom IQWiG geprüften Ansätzen aus der Nutzenbewertung von Eplontersen (2025-05-01-D-1144): dem Literaturansatz (Ansatz A) und dem Routinedatenansatz (Ansatz B) [113; 114]. Diese Ansätze wurden verwendet, um eine Spanne für die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zu ermitteln, die zwischen 16 und 364 liegt. Die Obergrenze weicht hierbei von dem Nutzenverfahren (2025-05-01-D-1144) ab, da im Rahmen des vorliegenden Dossiers mit ungerundeten Zahlen und der GKV-Patienten-Anzahl aus dem Jahr 2024 gerechnet wurde. Der Ansatz aus der IQWiG-Bewertung des Nutzenverfahren (2025-05-01-D-1144) wurde herangezogen, da sich aufgrund der großen Unsicherheiten für ATTRv-PN Prävalenz- und Inzidenzdaten in Deutschland, der Seltenheit der Erkrankung und des geringen zeitlichen Abstands des

vorliegenden Dossiers zum Nutzenverfahren (2025-05-01-D-1144) keine abweichende Datenlage erwarten lässt.

### **Ansatz A: Bestimmung der Untergrenze**

Für die Bestimmung der unteren Grenze wurde im Rahmen des Nutzenverfahrens (2025-05-01-D-1144) für Eplontersen die laut AstraZeneca niedrigste publizierte Prävalenzrate von 0,03 pro 100.000 Personen herangezogen, basierend auf einer Übersichtsarbeit von Waddington-Cruz *et al.* (2019) [28]. Hierfür diente eine zuvor veröffentlichte systematische Übersichtsarbeit, die nach den modifizierten Richtlinien der Preferred Reporting Items for Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) durchgeführt wurde, zur Identifikation und Zusammenfassung von Daten zur weltweiten Prävalenz der ATTRv-PN [32]. Die systematische Übersichtsarbeit umfasste strukturierte Suchen in der begutachteten Literatur, veröffentlicht von 2005 bis einschließlich 2016, über die folgenden Online-Datenbanken: Embase, PubMed, SCOPUS und Web of Science. Zusätzlich wurden die Tagungsberichte der folgenden fünf Konferenzen ausgewertet: (a) Erster Europäischer Kongress zur Hereditären ATTR-Amyloidose (ATTR 2015); (b) International Society of Amyloidosis (ISA 2010, 2012 und 2014); (c) Internationales Symposium zu Familiärer Amyloidpolyneuropathie (ISFAP 2013). Waddington-Cruz *et al.* (2019) ermittelten 26 Fälle von Patienten mit ATTRv-Amyloidose mit Polyneuropathie in Deutschland. Aus diesen Angaben wurde eine Prävalenzrate von ca. 0,032 pro 100.000 Personen ermittelt, basierend auf einer angenommenen Gesamtbevölkerung von 82.521.653 Personen im Jahr 2016, die der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2022 entspricht [115].

Um die Anzahl der ATTRv-PN-Patienten zu ermitteln, wurde diese Prävalenzrate mit der Bevölkerungszahl von 83.577.140 Personen verrechnet, die der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2022 entspricht [115]. Auf diese Weise ergibt sich eine Anzahl von 26 Patienten für das Jahr 2024.

Im nächsten Schritt wurde berücksichtigt, dass etwa 70 % der Patienten mit ATTRv-PN sich in den Stadien 1 oder 2 befinden. Diese Annahme basiert auf einer Studie von Hund *et al.* (2018), die Daten aus Behandlungszentren in Deutschland und Österreich auswerteten [24]. Daraus ergibt sich eine reduzierte Anzahl von 18 Patienten mit ATTRv-PN in den Stadien 1 oder 2.

Schließlich wird der Anteil der GKV-Patienten berücksichtigt, der auf 89,13 % geschätzt wird. Unter Berücksichtigung dieses Anteils ergibt sich eine endgültige untere Grenze von 16 Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Die Berechnung der unteren Grenze ist laut IQWiG mit mehreren Unsicherheiten behaftet. Zum einen ist unklar, wie die Anzahl von 26 Fällen in der Publikation von Waddington-Cruz *et al.* (2019) zustande kam, da das Vorgehen zur Bestimmung der Fälle in der Quelle nicht ausreichend beschrieben ist. Dies wirft Zweifel an der Validität der niedrigsten Prävalenzrate von 0,03 pro 100.000 Personen auf. Darüber hinaus basiert die Annahme, dass 70 % der Patienten sich in den ATTRv-PN Stadien 1 oder 2 befinden, auf einer Studie von Hund *et al.* (2018), die nur Daten aus spezifischen Behandlungszentren in Deutschland und Österreich berücksichtigt. Es bleibt unklar, ob diese Daten repräsentativ für die gesamte

Zielpopulation sind. Zusätzlich könnte die tatsächliche Anzahl der Patienten aufgrund neuer Therapieoptionen und einer gestiegenen Bekanntheit der Erkrankung im klinischen Alltag inzwischen höher liegen als die durch den Literaturansatz ermittelte Zahl. Purpose Pharma stimmt mit der IQWIG-Bewertung überein und schätzt daher ebenfalls die obere Grenze als realistischer ein.

### **Ansatz B: Bestimmung der Obergrenze**

Die Bestimmung der oberen Grenze basiert auf der Neuabschätzung der Zahlen im Nutzendossier von Patisiran durch den G-BA [93]. Diese Neuabschätzung wurde anhand von Routinedaten durchgeführt, die aus der GKV stammen. Hierbei wurden 673 Patienten im Jahr 2017 ermittelt, die eine gesichert stationäre oder ambulante Diagnose E85.1 (neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) aufwiesen. Das Verhältnis der 74.489.400 versicherten im Jahr 2024 zu den 72.228.741 Versicherten im Jahr 2017 beträgt ca. 1,031, womit sich 694 Patienten in der GKV im Jahr 2024 ergeben. Nach Hund *et al.* (2018) wird der Anteil von Patienten mit einer Transthyretin-Mutation und Polyneuropathien auf 75 % geschätzt [24]. Von diesen Patienten entfielen 70 % auf die ATTRv-PN-Stadien 1 und 2. Somit ergibt sich eine Gesamtzahl von ca. 364 Patienten.

Die Berechnung der oberen Grenze ist jedoch ebenfalls mit Unsicherheiten behaftet. Eine der Hauptunsicherheiten ergibt sich aus der Tatsache, dass der ICD-10-GM-Code E85.1 auch andere Formen der Amyloidose umfassen kann, nicht nur die hereditäre Transthyretin-Amyloidose. Daher ist unklar, wie hoch der tatsächliche Anteil der Diagnosen ist, die spezifisch ATTRv-PN betreffen. Diese Unsicherheit könnte zu einer Überbewertung der Patientenzahl führen. Zusätzlich berücksichtigt die Analyse nicht, ob die Diagnose in mindestens zwei Quartalen vorliegt, was die Zuverlässigkeit der Daten weiter einschränkt. Es ist möglich, dass einige Diagnosen nicht korrekt erfasst oder dass Patienten, die tatsächlich an ATTRv-PN leiden, nicht in den Daten enthalten sind, weil sie nicht diagnostiziert wurden oder weil sie in anderen Gesundheitssystemen behandelt werden. Darüber hinaus könnte die tatsächliche Anzahl der Patienten aufgrund neuer Therapieoptionen und einer gestiegenen Bekanntheit der Erkrankung im klinischen Alltag inzwischen höher liegen als die in der Routinedatenanalyse ermittelten Werte. Diese Unsicherheiten müssen bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden, insbesondere im Hinblick auf die Planung und Bewertung von Therapieoptionen.

Die Spannbreite von 16 bis 364 Patienten in der GKV-Zielpopulation spiegelt die Unsicherheiten der beiden Ansätze wider. Während der Literaturansatz eine konservative Schätzung liefert, bietet der Routinedatenansatz eine potenziell realistischere, aber ebenfalls unsichere obere Grenze. Diese Unsicherheiten müssen bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden, insbesondere im Hinblick auf die Planung und Bewertung von Therapieoptionen.

Direkte Inzidenzdaten zur ATTRv-PN in Deutschland konnten in der Literatur nicht identifiziert werden.

### Angaben zu früheren Beschlüssen

Im Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit ATTRv-PN im Stadium 1 oder 2“ liegen die Nutzenbewertungen von Inotersen, Vutrisiran, Patisiran und Eplontersen vor (siehe Tabelle 3-5) [113; 116-118]. Tafamidis ist nur für erwachsene Patienten mit ATTRv-PN im Stadium 1 zugelassen, weshalb die angegebene Anzahl von ca. 230 GKV-Patienten vergleichsweise niedriger ist [119].

Die vergleichsweise hohe Grenze aus der Nutzenbewertung von Inotersen (2018-10-01-D-381) bezieht sich auf den Beschluss des G-BA zur aufgehobenen Nutzenbewertung von Tafamidis-Meglumin aus dem Jahr 2012 (2011-12-15-D-025) [118; 120]. In diesem Beschluss wurde von einer Anzahl von 536 GKV-Patienten mit der Diagnose neuropathische heredofamiliäre Amyloidose im Jahr 2010 ausgegangen, bei einer Diagnoserate von 25 %. Da Inotersen im Gegensatz zu Tafamidis-Meglumin auch Patienten im Krankheitsstadium 2 umfasst, wurde der Korrekturfaktor entsprechend von 44 % auf 82 % angepasst. Für die Bestimmung der oberen Grenze der Patientenzahl wurde in einer Sensitivitätsanalyse eine höhere maximale Diagnoserate von 65 % angenommen, um mögliche Unterschätzungen durch fehlende Diagnosen auszugleichen. Dies führt zu einer deutlich höheren geschätzten Patientenzahl, da angenommen wird, dass mehr Patienten tatsächlich betroffen sind, als in der ursprünglichen Schätzung mit 25 % erfasst wurden.

Insgesamt ergibt sich in den früheren Nutzenbewertungen eine Spanne von 16 - 1182 GKV-Patienten, wobei die in dem vorliegenden Dossier ermittelte Spanne von 16 – 364 Patienten in einer plausiblen Größenordnung liegt.

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten bei Verfahren nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet ATTRv-PN

Jahr	Nutzenbewertung	Datenbasis	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
2019	Inotersen	G-BA Beschluss zur Nutzenbewertung von Tafamidis	454 - 1182
2021	Tafamidis (Überschreitung der 50 Millionen Euro-Grenze)	Orphan Drug Nutzenbewertung von Inotersen	ca. 230
2023	Vutrisiran	Orientierende Publikationssuche	ca. 360
2024	Patisiran (Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze)	Orientierende Publikationssuche	ca. 360
2025	Eplontersen	Orientierende Publikationssuche und Nutzenbewertung von Patisiran	16 - 360

Jahr	Nutzenbewertung	Datenbasis	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen. Quellen: [113; 116-119]			
<p><i>Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.</i></p>			

Die Entwicklung der GKV-Zielpopulation hängt, ebenso wie die Veränderungen von Prävalenz und Inzidenz, vor allem von der Entwicklung der Bevölkerungszahl und der Diagnosepräferenz in den kommenden 5 Jahren ab. Allerdings lässt sich keine verlässliche Prognose zur Veränderung der Gesamtbevölkerung in diesem Zeitraum treffen. Zudem konnten keine belastbaren Daten zur Diagnoseprävalenz gefunden werden. Daher ist eine aussagekräftige Einschätzung der Veränderung der GKV-Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren nicht möglich.

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsbereichs, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Diflunisal (ATTROGY®)	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin-vermittelter Amyloidose (hATTR-Amyloidose [ATTRv]) mit Polyneuropathie (ATTRv-PN) der Stadien 1 oder 2.	Nicht belegter Zusatznutzen	16 – 364 <sup>a</sup>

Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.

a: Die obere Grenze wird als wahrscheinlicher angesehen

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Wie in Modul 4A des vorliegenden Dossiers dargelegt, ließ sich aufgrund fehlender Evidenz für einen Vergleich mit der zVT kein belegbarer Zusatznutzen für Diflunisal im vorliegenden Anwendungsgebiet der ATTR-PN ableiten.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Zur Darstellung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurden hauptsächlich Übersichtsartikel herangezogen. Zur Ermittlung relevanter Publikationen wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Darüber hinaus wurden Fachinformationen zu den genannten Wirkstoffen ergänzend berücksichtigt.

Um die Prävalenz und Inzidenz der ATTRv-PN in Deutschland zu ermitteln, wurde der vom IQWiG geprüfte Ansatz zur Bestimmung der Prävalenz- und Inzidenzzahlen aus der Nutzenbewertung von Eplontersen (2025-05-01-D-1144) herangezogen. Hierbei basieren die Angaben zur Prävalenz auf den Studien von Waddington-Cruz *et al.* (2019), Hund *et al.* (2018) sowie dem Beschluss des G-BA vom 16.05.2024 zum Wirkstoff Patisiran. Für die Berechnung des Anteils erwachsener Patienten an der Gesamtbevölkerung und an den in der GKV-

Versicherten wurden Daten des Bundesgesundheitsministeriums und des Statistischen Bundesamtes verwendet [121].

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. 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.
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. Liz, M. A., Mar, F. M., Franquinho, F. & Sousa, M. M. 2010. Aboard transthyretin: From transport to cleavage. *IUBMB Life*, 62, 429–35.
4. Sekijima, Y. 2015. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86, 1036–43.
5. Buxbaum, J. N. & Reixach, N. 2009. Transthyretin: the servant of many masters. *Cell Mol Life Sci*, 66, 3095–101.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Colon, W. & Kelly, J. W. 1992. Partial denaturation of transthyretin is sufficient for amyloid fibril formation in vitro. *Biochemistry*, 31, 8654–60.
11. 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.
12. 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.
13. Bezerra, F., Saraiva, M. J. & Almeida, M. R. 2020. Modulation of the Mechanisms Driving Transthyretin Amyloidosis. *Front Mol Neurosci*, 13, 592644–.

14. Ando, Y., Coelho, T., Berk, J. L., Cruz, M. W., Ericzon, B.-G., Ikeda, S.-i., 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.
15. Merlini, G. & Bellotti, V. 2003. Molecular mechanisms of amyloidosis. *New England Journal of Medicine*, 349, 583–96.
16. Stevens\*, F. & Kisilevsky, R. 2000. Immunoglobulin light chains, glycosaminoglycans, and amyloid. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 57, 441–9.
17. Yan, S. D., Zhu, H., Zhu, A., Golabek, A., Du, H., Roher, A., Yu, J., Soto, C., Schmidt, A. M. & Stern, D. 2000. Receptor-dependent cell stress and amyloid accumulation in systemic amyloidosis. *Nature medicine*, 6, 643–51.
18. Tozza, S., Severi, D., Spina, E., Iovino, A., Aruta, F., Ruggiero, L., Dubbioso, R., Iodice, R., Nolano, M. & Manganelli, F. 2021. The neuropathy in hereditary transthyretin amyloidosis: a narrative review. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 26, 155–9.
19. Koike, H., Ikeda, S., Takahashi, M., Kawagashira, Y., Iijima, M., Misumi, Y., Ando, Y., Ikeda, S.-i., Katsuno, M. & Sobue, G. 2016. Schwann cell and endothelial cell damage in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*, 87, 2220–9.
20. Murakami, T. & Sunada, Y. 2019. Transthyretin amyloid neuropathy: the Schwann cell hypothesis. *Myelin: Basic and Clinical Advances*, 371–8.
21. Nunes, R. J., De Oliveira, P., Lages, A., Becker, J. D., Marcelino, P., Barroso, E., Perdigoto, R., Kelly, J. W., Quintas, A. & Santos, S. C. R. 2013. Transthyretin proteins regulate angiogenesis by conferring different molecular identities to endothelial cells. *Journal of Biological Chemistry*, 288, 31752–60.
22. Suhr, O. B., Wixner, J., Anan, I., Lundgren, H.-E., Wijayatunga, P., Westermark, P. & Ihse, E. 2019. Amyloid fibril composition within hereditary Val30Met (p. Val50Met) transthyretin amyloidosis families. *PLoS One*, 14, e0211983.
23. Benson, M. D., Teague, S. D., Kovacs, R., Feigenbaum, H., Jung, J. & Kincaid, J. C. 2011. Rate of Progression of Transthyretin Amyloidosis. *The American Journal of Cardiology*, 108, 285–9.
24. Hund, E., Kristen, A., Auer-Grumbach, M., Geber, C., Birklein, F., Schulte-Mattler, W., Sommer, C., Schmidt, H. & Röcken, C. 2018. Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose): Empfehlungen zum Management in Deutschland und Österreich. *Aktuelle Neurologie*, 45, 605–16.
25. Parmar, Y., Adams, D., Obici, L., Galán, L., Guergueltcheva, V., Suhr, O. B., Coelho, T. & European Network for, T.-F. 2016. 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. *Current opinion in neurology*, 29 Suppl 1, S3–S13.
26. Planté-Bordeneuve, V. & Said, G. 2011. Familial amyloid polyneuropathy. *The Lancet Neurology*, 10, 1086–97.
27. Swiecicki, P. L., Zhen, D. B., Mauermann, M. L., Kyle, R. A., Zeldenrust, S. R., Grogan, M., Dispenzieri, A. & Gertz, M. A. 2015. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid*, 22, 123–31.
28. Waddington-Cruz, M., Schmidt, H., Botteman, M. F., Carter, J. A., Stewart, M., Hopps, M., Fallet, S. & Amass, L. 2019. Epidemiological and clinical characteristics of symptomatic hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: a global case series. *Orphanet J Rare Dis*, 14, 34–.

29. Coelho, T., Maurer, M. S. & Suhr, O. B. 2013. THAOS—The Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Current medical research and opinion*, 29, 63–76.
30. Gertz, M. A. 2017. Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges. *Am J Manag Care*, 23, S107–S12.
31. Hawkins, P. N., Ando, Y., Dispenzeri, A., Gonzalez-Duarte, A., Adams, D. & Suhr, O. B. 2015. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Ann Med*, 47, 625–38.
32. Schmidt, H. H., Waddington-Cruz, M., Botteman, M. F., Carter, J. A., Chopra, A. S., Hopps, M., Stewart, M., Fallet, S. & Amass, L. 2018. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve*, 57, 829–37.
33. Conceição, I., González-Duarte, A., Obici, L., Schmidt, H. H. J., Simoneau, D., Ong, M.-L. & Amass, L. 2016. "Red-flag" symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*, 21, 5–9.
34. 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.
35. Sipe, J. D., Benson, M. D., Buxbaum, J. N., Ikeda, S.-i., Merlini, G., Saraiva, M. J. M. & Westermark, P. 2016. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*, 23, 209–13.
36. Rapezzi, C., Quarta, C. C., Obici, L., Perfetto, F., Longhi, S., Salvi, F., Biagini, E., Lorenzini, M., Grigioni, F., Leone, O., Cappelli, F., Palladini, G., Rimessi, P., Ferlini, A., Arpesella, G., Pinna, A. D., Merlini, G. & Perlini, S. 2013. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *European Heart Journal*, 34, 520–8.
37. Gertz, M. A., Benson, M. D., Dyck, P. J., Grogan, M., Coelho, T., Cruz, M., Berk, J. L., Plante-Bordeneuve, V., Schmidt, H. H. J. & Merlini, G. 2015. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 66, 2451–66.
38. Hund, E. 2012. Familial amyloidotic polyneuropathy: current and emerging treatment options for transthyretin-mediated amyloidosis. *The application of clinical genetics*, 5, 37–41.
39. Kim, D. H., Zeldenrust, S. R., Low, P. A. & Dyck, P. J. 2009. Quantitative sensation and autonomic test abnormalities in transthyretin amyloidosis polyneuropathy. *Muscle Nerve*, 40, 363–70.
40. Castaño, A., Drachman, B. M., Judge, D. & Maurer, M. S. 2015. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart Fail Rev*, 20, 163–78.
41. Damy, T., Jaccard, A., Guellich, A., Lavergne, D., Galat, A., Deux, J.-F., Hittinger, L., Dupuis, J., Frenkel, V. & Rigaud, C. 2016. Identification of prognostic markers in transthyretin and AL cardiac amyloidosis. *Amyloid*, 23, 194–202.
42. Ruberg, F. L. & Berk, J. L. 2012. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*, 126, 1286–300.
43. Damy, T., Judge, D. P., Kristen, A. V., Berthet, K., Li, H. & Aarts, J. 2015. Cardiac findings and events observed in an open-label clinical trial of tafamidis in patients with

- non-Val30Met and non-Val122Ile hereditary transthyretin amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res*, 8, 117–27.
44. Mohty, D., Damy, T., Cosnay, P., Echahidi, N., Casset-Senon, D., Virot, P. & Jaccard, A. 2013. Cardiac amyloidosis: Updates in diagnosis and management. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 106, 528–40.
45. Sattianayagam, P. T., Hahn, A. F., Whelan, C. J., Gibbs, S. D. J., Pinney, J. H., Stangou, A. J., Rowczenio, D., Pflugfelder, P. W., Fox, Z., Lachmann, H. J., Wechalekar, A. D., Hawkins, P. N. & Gillmore, J. D. 2011. Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. *European Heart Journal*, 33, 1120–7.
46. Wixner, J., Mundayat, R., Karayal, O. N., Anan, I., Karling, P., Suhr, O. B. & investigators, T. 2014. THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*, 9, 61–.
47. Carroll, A., Dyck, P. J., de Carvalho, M., Kennerson, M., Reilly, M. M., Kiernan, M. C. & Vucic, S. 2022. Novel approaches to diagnosis and management of hereditary transthyretin amyloidosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 93, 668–78.
48. Lobato, L. & Rocha, A. 2012. Transthyretin Amyloidosis and the Kidney. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 7, 1337–46.
49. Ferraro, P. M., D'Ambrosio, V., Di Paolantonio, A., Guglielmino, V., Calabresi, P., Sabatelli, M. & Luigetti, M. 2021. Renal involvement in hereditary transthyretin amyloidosis: an Italian single-centre experience. *Brain sciences*, 11, 980.
50. Douglass, C., Suvarna, K., Reilly, M. M., Hawkins, P. N. & Hadjivassiliou, M. 2007. A novel amyloidogenic transthyretin variant, Gly53Ala, associated with intermittent headaches and ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78, 193–5.
51. Maia, L. F., Magalhaes, R., Freitas, J., Taipa, R., Pires, M. M., Osorio, H., Dias, D., Pesseguero, H., Correia, M. & Coelho, T. 2015. CNS involvement in V30M transthyretin amyloidosis: clinical, neuropathological and biochemical findings. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86, 159–67.
52. Jin, K., Sato, S., Takahashi, T., Nakazaki, H., Date, Y., Nakazato, M., Tominaga, T., Itoyama, Y. & Ikeda, S. 2004. Familial leptomeningeal amyloidosis with a transthyretin variant Asp18Gly representing repeated subarachnoid haemorrhages with superficial siderosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75, 1463–6.
53. Shin, S. C. & Robinson-Papp, J. 2012. Amyloid neuropathies. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*, 79, 733–48.
54. Adams, D. 2016. Optimizing the management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Europe: early diagnosis and effective care. *Current opinion in neurology*, 29, S1–S2.
55. Dohrn, M. F., Röcken, C., Bleecker, J. L., Martin, J.-J., Vorgerd, M., Bergh, P. Y., Ferbert, A., Hinderhofer, K., Schröder, J. M., Weis, J., Schulz, J. B. & Claeys, K. G. 2013. Diagnostic hallmarks and pitfalls in late-onset progressive transthyretin-related amyloid-neuropathy. *Journal of Neurology*, 260, 3093–108.
56. Cortese, A., Vegezzi, E., Lozza, A., Alfonsi, E., Montini, A., Moglia, A., Merlini, G. & Obici, L. 2017. Diagnostic challenges in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: avoiding misdiagnosis of a treatable hereditary neuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 88, 457–8.

57. Sekijima, Y. & Nakamura, K. 2024. Hereditary Transthyretin Amyloidosis. In: GeneReviews® (ed.) *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle: University of Washington, Seattle.
58. Luigetti, M., Romano, A., Di Paolantonio, A., Bisogni, G. & Sabatelli, M. 2020. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR) polyneuropathy: current perspectives on improving patient care. *Therapeutics and clinical risk management*, 109–23.
59. Yilmaz, A., Bauersachs, J., Bengel, F., Büchel, R., Kindermann, I., Klingel, K., Knebel, F., Meder, B., Morbach, C. & Nagel, E. 2021. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clinical Research in Cardiology*, 110, 479–506.
60. Gillmore, J. D., Damy, T., Fontana, M., Hutchinson, M., Lachmann, H. J., Martinez-Naharro, A., Quarta, C. C., Rezk, T., Whelan, C. J. & Gonzalez-Lopez, E. 2018. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *European heart journal*, 39, 2799–806.
61. Adams, D., Polydefkis, M., González-Duarte, A., Wixner, J., Kristen, A. V., Schmidt, H. H., Berk, J. L., López, I. A. L., Dispensieri, A. & Quan, D. 2021. Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. *The Lancet Neurology*, 20, 49–59.
62. Dyck, P. J. B., González-Duarte, A., Obici, L., Polydefkis, M., Wiesman, J., Antonino, I., Litchy, W. & Dyck, P. J. 2019. Development of measures of polyneuropathy impairment in hATTR amyloidosis: from NIS to mNIS+ 7. *Journal of the neurological sciences*, 405, 116424.
63. Tashima, K., Ando, Y., Ando, E., Tanaka, Y., Ando, M. & Uchino, M. 1997. Heterogeneity of clinical symptoms in patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP TTR Met30). *Amyloid*, 4, 108–11.
64. Vinik, E. J., Vinik, A. I., Paulson, J. F., Merkies, I. S., Packman, J., Grogan, D. R. & Coelho, T. 2014. Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 19, 104–14.
65. Vinik, E. J., Paulson, J. F., Ford-Molvik, S. L. & Vinik, A. I. 2008. German-translated Norfolk quality of life (QOL-DN) identifies the same factors as the English version of the tool and discriminates different levels of neuropathy severity. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2, 1075–86.
66. Pruppers, M. H. J., Merkies, I. S. J., Faber, C. G., Da Silva, A. M., Costa, V. & Coelho, T. 2015. The <scp>Val30Met</scp> familial amyloid polyneuropathy specific Rasch-built overall disability scale (<scp>FAP-RODS</scp><sup>©</sup></scp>). *Journal of the Peripheral Nervous System*, 20, 319–27.
67. Wuehr, M., Schniepp, R., Schlick, C., Huth, S., Pradhan, C., Dieterich, M., Brandt, T. & Jahn, K. 2014. Sensory loss and walking speed related factors for gait alterations in patients with peripheral neuropathy. *Gait & posture*, 39, 852–8.
68. Middleton, A., Fritz, S. L. & Lusardi, M. 2015. Walking speed: the functional vital sign. *Journal of aging and physical activity*, 23, 314–22.
69. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019. Highly specialised technologies guidance: Patisiran for treating hereditary transthyretin amyloidosis (HST10). <https://www.nice.org.uk/guidance/hst10>.

70. Coelho, T., Maia, L. F., Da Silva, A. M., Cruz, M. W., Planté-Bordeneuve, V., Suhr, O. B., Conceição, I., Schmidt, H. H.-J., Trigo, P. & Kelly, J. W. 2013. Long-term effects of tafamidis for the treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Journal of neurology*, 260, 2802–14.
71. Coelho, T., Vinik, A., Vinik, E. J., Tripp, T., Packman, J. & Grogan, D. R. 2017. Clinical measures in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve*, 55, 323–32.
72. Sullivan, P. W., Lawrence, W. F. & Ghushchyan, V. 2005. A national catalog of preference-based scores for chronic conditions in the United States. *Medical care*, 43, 736–49.
73. Yarlas, A., Gertz, M. A., Dasgupta, N. R., Obici, L., Pollock, M., Ackermann, E. J., Lovley, A., Kessler, A. S., Patel, P. A. & White, M. K. 2019. Burden of hereditary transthyretin amyloidosis on quality of life. *Muscle Nerve*, 60, 169–75.
74. Acaster, S., Lo, S. H. & Nestler-Parr, S. 2023. A survey exploring caregiver burden and health-related quality of life in hereditary transthyretin amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis*, 18, 17.
75. Chen, G., Rikner, K., Grandy, S., Wittbrodt, E. T., Huang, J., Wright, J. & Williamson, S. 2025. HSD76 A Real-World Study on Healthcare Resource Utilisation and Patient Care for People With Transthyretin Amyloid Polyneuropathy. *Value in Health*, 28, S239–S40.
76. Purpose Pharma 2025. Fachinformation - Attrogy 250 mg Filmtabletten - Stand der Information: 28.08.2025.
77. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. 2023. Fachinformation - Tegsedi® 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze - Stand der Information: November 2023.
78. Alnylam Netherlands B. V. 2024. Fachinformation - Onpattro® 2 mg/ml Filmtabletten Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand der Information: Mai 2024.
79. Alnylam Netherlands B.V. 2025. Fachinformation - Amvuttra® 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze - Stand der Information: Juni 2025.
80. Pfizer 2023. Fachinformation Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln - Stand der Information: August 2023.
81. AstraZeneca GmbH 2025. Fachinformation - Wainzua® 45 mg Injektionslösung im Fertigpen - Stand der Information: März 2025.
82. Hund, E. 2014. Hereditary transthyretin amyloidosis. *Der Nervenarzt*, 85, 1291–7.
83. Liepnieks, J. J., Zhang, L. Q. & Benson, M. D. 2010. Progression of transthyretin amyloid neuropathy after liver transplantation. *Neurology*, 75, 324–7.
84. Okamoto, S., Zhao, Y., Lindqvist, P., Backman, C., Ericzon, B.-G., Wijayatunga, P., Henein, M. Y. & Suhr, O. B. 2011. Development of cardiomyopathy after liver transplantation in Swedish hereditary transthyretin amyloidosis (ATTR) patients. *Amyloid*, 18, 200–5.
85. Suhr, O. B., Larsson, M., Ericzon, B.-G. & Wilczek, H. E. 2016. Survival after transplantation in patients with mutations other than Val30Met: extracts from the FAP world transplant registry. *Transplantation*, 100, 373–81.
86. Adams, D. 2013. Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 6, 129–39.
87. Adams, D., Samuel, D., Goulon-Goeau, C., Nakazato, M., Costa, P. M., Feray, C., Planté, V., Ducot, B., Ichai, P. & Lacroix, C. 2000. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain*, 123, 1495–504.

88. Bispo, M., Marcelino, P., Freire, A., Martins, A., Mourão, L. & Barroso, E. 2009. High incidence of thrombotic complications early after liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy. *Transplant International*, 22, 165–71.
89. Habtemariam, B. A., Karsten, V., Attarwala, H., Goel, V., Melch, M., Clausen, V. A., Garg, P., Vaishnaw, A. K., Sweetser, M. T. & Robbie, G. J. 2021. Single-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of transthyretin targeting N-acetylgalactosamine–small interfering ribonucleic acid conjugate, vutrisiran, in healthy subjects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 109, 372–82.
90. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Patisiran - Vom 22. März 2019. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3718/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Patisiran\\_D-391\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3718/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_BAnz.pdf).
91. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Vutrisiran (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2)) - Vom 6. April 2023. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5953/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Vutrisiran\\_D-877\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5953/2023-04-06_AM-RL-XII_Vutrisiran_D-877_BAnz.pdf).
92. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Patisiran (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie [Stadium 1 oder 2]) - Vom 16. Mai 2024. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6609/2024-05-16\\_AM-RL-XII\\_Patisiran\\_D-993\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6609/2024-05-16_AM-RL-XII_Patisiran_D-993_BAnz.pdf).
93. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Patisiran (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Mio. Euro Grenze: Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2)) - Vom 16. Mai 2024. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10496/2024-05-16\\_AM-RL-XII\\_Patisiran\\_D-993\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10496/2024-05-16_AM-RL-XII_Patisiran_D-993_TrG.pdf).
94. Pfizer & FDA 2019. Prescribing Information for Vyndaqel and Vyndamax - Stand der Information: Mai 2019. <https://www.fda.gov/media/126283/download>.
95. European Medicines Agency (EMA) 2019. Assessment report - Vyndaqel - International nonproprietary name: Tafamidis - Procedure No. EMEA/H/C/002294/X/0049/G. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vyndaqel-h-c-2294-x-0049-g-epar-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vyndaqel-h-c-2294-x-0049-g-epar-assessment-report_en.pdf).
96. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tafamidis Meglumin - Vom 7. Juni 2012. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1498/2012-06-07\\_AM-RL-XII\\_Tafamidis\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1498/2012-06-07_AM-RL-XII_Tafamidis_BAnz.pdf).
97. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage

- XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V  
Tafamidis Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro  
Grenze (Amyloidose mit Polyneuropathie) - Vom 20. Mai 2021. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4833/2021-05-20\\_AM-RLXII\\_Tafamidis-ATTR-PN\\_D-611\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4833/2021-05-20_AM-RLXII_Tafamidis-ATTR-PN_D-611_BAnz.pdf).
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. European Medicines Agency (EMA) 2025. Assessment report - Attrgoy International non-proprietary name: diflunisal - Procedure No. EMEA/H/C/006248 - 28 August 2025 - EMA/153788/2025 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
102. Merck & CO., I. 2007. Fachinformation - DOLOBID® 250 mg/500 mg Filmtabletten - Stand der Information: Januar 2007.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. Simin, D., Milutinović, D., Turkulov, V. & Brkić, S. 2019. Incidence, severity and risk factors of peripheral intravenous cannula-induced complications: An observational prospective study. *J Clin Nurs*, 28, 1585–99.
107. Ungerer, M. N., Hund, E., Purrucker, J. C., Huber, L., Kimmich, C., aus dem Siepen, F., Hein, S., Kristen, A. V., Hinderhofer, K. & Kollmer, J. 2021. Real-world outcomes in non-endemic hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: a 20-year German single-referral centre experience. *Amyloid*, 28, 91–9.
108. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tafamidis - Vom 20. Mai 2021.
109. Lauer-Taxe® 2025. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/LTO40/LTO40-DEMO/1.aspx> [Zugriff am 02.10.2025].
110. 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.
111. Stewart, M., Shaffer, S., Murphy, B., Loftus, J., Alvir, J., Cicchetti, M. & Lenderking, W. R. 2018. Characterizing the High Disease Burden of Transthyretin Amyloidosis for Patients and Caregivers. *Neurol Ther*, 7, 349–64.
112. Calabria, S., Ronconi, G., Dondi, L., Dondi, L., Dell'Anno, I., Piccinni, C., Esposito, I., Addesi, A., Gnesi, M. & Cosentino, N. 2025. A retrospective observational analysis of the real-world care pathway of people with hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy in Italy. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 25, 535–42.
113. AstraZeneca GmbH 2025. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Eplontersen (Wainzua®) - Modul 3A - Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 - Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, Prüfungsteilnehmer im Geltungsbereich des SGB V - Stand: 23.04.2025.
114. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2025. IQWiG-Berichte - Nr. 2044 - Eplontersen (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Projekt: A25-52 - Version: 1.0 - Stand: 11.07.2025
115. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2024. Statistischer Bericht - Bevölkerungsfortschreibung auf Basis Zensus 2022 - Berichtsjahr 2024.
116. Alnylam Germany GmbH 2023. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Patisiran (Onpattro®) - Alnylam Germany GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Alnylam Netherlands B.V. - Modul 3 A - Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 - Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung - Stand: 29.11.2023.
117. Alnylam Germany GmbH 2022. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Vutrisiran (Amvuttra®) - Alnylam Germany GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Alnylam Netherlands B.V. - Modul 3 A - Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 - Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung - Stand: 13.10.2022.
118. Akcea Therapeutics Germany GmbH 2018. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Inotersen (Tegsedi®) - Akcea Therapeutics Germany GmbH - Modul 3 A - Hereditäre Transthyretin - Amyloidose mit Polyneuropathie - Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung - Stand: 27.09.2018.
119. Pfizer Pharma GmbH 2020. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Tafamidis (Vyndaqel®) - Modul 3A - Behandlung der Transthyretin-Amyloidose bei

erwachsenen Patienten mit symptomatischer Polyneuropathie im Stadium 1 - Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung - Stand: 19.11.2020.

120. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der ArzneimittelRichtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tafamidis Meglumin - Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Vom 7. Juni 2012. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-0607\\_AM-RL-XII\\_Tafamidis\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1943/2012-0607_AM-RL-XII_Tafamidis_TrG.pdf).
121. Purpose Pharma International AB 2025. Epidemiologische Berechnungen.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Diflunisal (ATTROGY®)	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin-vermittelter Amyloidose (hATTR-Amyloidose [ATTRv]) mit Polyneuropathie (ATTRv-PN) der Stadien 1 oder 2	Kontinuierlich, 2 × täglich	365	1	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Vutrisiran (Amvuttra®)	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin-vermittelter Amyloidose (hATTR-Amyloidose [ATTRv]) mit Polyneuropathie (ATTRv-PN) der Stadien 1 oder 2	Kontinuierlich, Verabreichung an Tag 1 eines 3-Monats-Zyklus	4 Zyklen	1 Tag pro Zyklus	4
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Tabelle 3-7 stellt den Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels Diflunisal und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vutrisiran bei Patienten mit ATTRv-PN der Stadien 1 oder 2 dar. Die Informationen zu den Arzneimitteln wurden den entsprechenden aktuellen Fachinformationen entnommen [1; 2].

### Zu bewertendes Arzneimittel

*Diflunisal (ATTROGY®)*

Auf der Fachinformation basierend wird Diflunisal kontinuierlich, zweimal täglich oral eingenommen. Die Einnahme sollte vorzugsweise zusammen mit einer Mahlzeit erfolgen. Auf 1 Jahr bezogen ergeben sich somit 365 Behandlungstage [2].

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

*Vutrisiran (Amvuttra®)*

Basierend auf der Fachinformation zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 (hATTR-PN) wird die Fertigspritze Vutrisiran kontinuierlich, subkutan einmal alle drei Monate injiziert. Bezogen auf 1 Jahr ergeben sich 4 Behandlungstage [1].

#### **3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-8: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Diflunisal (ATTROGY®)	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin-vermittelter Amyloidose (hATTR-Amyloidose [ATTRv]) mit Polyneuropathie (ATTRv-PN) der Stadien 1 oder 2	365	2 × 250 mg (2 × FTA à 250 mg)	182.500 mg (730 FTA à 250 mg)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Vutrisiran (Amvuttra®)	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin-vermittelter Amyloidose (hATTR-Amyloidose [ATTRv]) mit Polyneuropathie (ATTRv-PN) der Stadien 1 oder 2	4	1 × 25 mg (1 × Fertigspritze à 25 mg)	100 mg (4 Fertigspritzen à 25 mg)
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Dosierung und Anwendungsfrequenz der jeweiligen Wirkstoffe, die für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs in Tabelle 3-8 notwendig sind, basieren auf den

entsprechenden Angaben in der jeweiligen Fachinformation und den anhand der Therapiedauer berechneten Behandlungstagen pro Patient und Jahr in Tabelle 3-7.

Der Jahress durchschnittsverbrauch wird in Milligramm und Filmt abletten beziehungsweise Fertigspritzen angegeben.

## **Zu bewertendes Arzneimittel**

### *Diflunisal (ATTROGY®)*

Gemäß Fachinformation beträgt die empfohlene Dosierung von Diflunisal eine zweimal tägliche, orale Einnahme von 250 mg je Behandlungstag. Daraus ergibt sich ein Gesamtjahresverbrauch von 182.500 mg, da gemäß der Dosierungsempfehlung pro Jahr 730 Filmt abletten à 250 mg Diflunisal benötigt werden [2].

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

### *Vutrisiran (Amvuttra®)*

Vutrisiran wird entsprechend der empfohlenen Dosierung einmal alle 3 Monate subkutan mit jeweils 25 mg injiziert. Bei 4 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein Gesamtjahresverbrauch von 100 mg. Dies entspricht einem Verbrauch von 4 Fertigspritzen à 25 mg Vutrisiran [1].

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Diflunisal (ATTROGY®)	250 mg Filmtabletten 100 Stück   250 mg Diflunisal PZN: 19 881 405 AVP: 13.490,10 €	12.721,20 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 767,13 € <sup>b</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Vutrisiran (Amvuttra®)	25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze 1 Stück   25 mg Vutrisiran PZN: 18 111 007 AVP: 79.799,01 €	75.240,50 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 4.556,74 € <sup>b</sup> ]

a: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 bis 1a SGB V  
b: Herstellerrabatt nach § 130a Abs 1 SGB V  
Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive

Die Preisinformationen und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-9 genannten Arzneimittel wurden, mit Ausnahme des zu bewertenden Arzneimittels, aus der Lauer-Taxe basierend auf dem Stand vom 01.10.2025 entnommen. Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte werden zur Ermittlung der realen Kosten von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 bis 1a SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V

Die aufgeführten Abschläge werden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt.

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten werden nur die zum Stichtag in der Lauer-Taxe gelisteten Packungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb sind, sowie Krankenhauspackungen und (Re)Importe werden ausgeschlossen. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird jeweils die

für die GKV kostengünstigste Packung herangezogen, die zur Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist. Mit den in Tabelle 3-9 angeführten Preisen werden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

### Zu bewertendes Arzneimittel

#### *Diflunisal (ATTROGY®)*

Als Grundlage für die Berechnung der Kosten, die der GKV für Diflunisal entstehen, wurde der Apothekenverkaufspreis in Höhe von 13.490,10 € herangezogen. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 € sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V (767,13 €) für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel ergibt sich eine Vergütung in Höhe von 12.721,20 € aus der Perspektive der GKV.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### *Vutrisiran (Amvuttra®)*

Als Grundlage für die Berechnung der Kosten, die der GKV für Vutrisiran entstehen, wurde der Apothekenverkaufspreis in Höhe von 79.799,01 € herangezogen. Nach Abzug des Apothekenrabatts von 1,77 € sowie des Herstellerrabatts nach § 130a SGB V (4.556,74 €) für nicht festbetragsgebundene Arzneimittel ergibt sich eine Vergütung in Höhe von 75.240,50 € aus der Perspektive der GKV.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie,*

jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Diflunisal (ATTROGY®)	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin-vermittelter Amyloidose (hATTR-Amyloidose [ATTRv]) mit Polyneuropathie (ATTRv-PN) der Stadien 1 oder 2	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Vutrisiran (Amvuttra®)	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin-vermittelter Amyloidose (hATTR-Amyloidose [ATTRv]) mit Polyneuropathie (ATTRv-PN) der Stadien 1 oder 2	Nicht zutreffend <sup>a</sup>	Nicht zutreffend <sup>a</sup>	Nicht zutreffend <sup>a</sup>
<p>a: Gemäß der Fachinformation von Vutrisiran wird zur Supplementierung von Vitamin A geraten [1]. Da Vitamin A nicht durch die GKV erstattungsfähig ist, wird es nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung angesehen.</p> <p>Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen an, wenn entsprechend der Fachinformation regelmäßige Unterschiede zwischen dem zu bewertendem Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen. Darüber hinaus sind gemäß den Vorgaben des G-BA lediglich Kosten anzusetzen, die mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang

stehen. Nicht berücksichtigt werden ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelmäßige Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen.

Unter Berücksichtigung dieser genannten Voraussetzungen ergeben sich weder für das zu bewertendes Arzneimittel Diflunisal noch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Vutrisiran zusätzlich notwendige GKV-Leistungen [1; 2]. Die Supplementierung mit Vitamin A während einer Behandlung mit Vutrisiran ist laut den tragenden Gründen zum Verfahren (2022-10-15-D-877) nicht erstattungsfähig. Die jeweiligen Positionen in Tabelle 3-10 entfallen dementsprechend [3].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Sowohl für das zu bewertende Arzneimittel Diflunisal als auch die zweckmäßige Vergleichstherapie Vutrisiran fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Folglich entfallen die Positionen in der Tabelle 3-11.

*Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-11 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen - Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Diflunisal (ATTROGY®)	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin-vermittelter Amyloidose (hATTR-Amyloidose [ATTRv]) mit Polyneuropathie (ATTRv-PN) der Stadien 1 oder 2	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Vutrisiran (Amvuttra®)	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin-vermittelter Amyloidose (hATTR-Amyloidose [ATTRv]) mit Polyneuropathie (ATTRv-PN) der Stadien 1 oder 2	Nicht zutreffend <sup>a</sup>	Nicht zutreffend <sup>a</sup>

a: Gemäß der Fachinformation von Vutrisiran wird zur Supplementierung von Vitamin A geraten [1]. Da Vitamin A nicht durch die GKV erstattungsfähig ist, wird es nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung angesehen.

Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-13 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-13: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Diflunisal (ATTROGY®)	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin-vermittelter Amyloidose (hATTR-Amyloidose [ATTRv]) mit Polyneuropathie (ATTRv-PN) der Stadien 1 oder 2	92.864,76 €	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	92.864,76 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Vutrisiran (Amvuttra®)	Erwachsene Patienten mit hereditärer Transthyretin-vermittelter Amyloidose (hATTR-Amyloidose [ATTRv]) mit Polyneuropathie (ATTRv-PN) der Stadien 1 oder 2	300.962,00 €	Nicht zutreffend <sup>a</sup>	Nicht zutreffend <sup>a</sup>	300.962,00 €

a: Gemäß der Fachinformation von Vutrisiran wird zur Supplementierung von Vitamin A geraten [1]. Da Vitamin A nicht durch die GKV erstattungsfähig ist, wird es nicht als zusätzlich notwendige GKV-Leistung angesehen.

Für die Erläuterung der Abkürzungen wird auf das Abkürzungsverzeichnis verwiesen.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene

*Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambularem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

### **Derzeitige Versorgungssituation**

Derzeitig stehen zur Behandlung der ATTRv-PN abgesehen von Diflunisal noch Patisiran, Vutrisiran, Inotersen, Eplontersen und Tafamidis (nur Stadium 1) zur Verfügung [1; 2; 4-7]. Diese etablierten Wirkstoffe weisen jedoch verschiedene Limitationen hinsichtlich ihrer pharmakologischen Wirkprinzipien, Darreichungsformen und Nebenwirkungen auf, was den Bedarf an neuen Therapieoptionen verdeutlicht. Dementsprechend sind für dieses Patientenkollektiv neue Behandlungsoptionen notwendig, die das Therapiespektrum bei dieser heterogenen Erkrankung im Sinne einer patientenindividuellen Therapiestrategie erweitern. Mit dem Wirkstoff Diflunisal ist ein TTR-stabilisierender Wirkstoff im Arzneimittelwirkstoffgruppenverzeichnis (AWG) zugelassen. Dieser erfüllt die Therapieziele der Behandlung der ATTRv-PN. Diflunisal ist in seiner oralen Verabreichungsform einfach einzunehmen und ersetzt somit andere Applikationen, die mit wesentlich mehr Aufwand verbunden sind. Dadurch können größere Anreisewege zur Arztpraxis/dem Zentrum, welche eine hohe Belastung für die Patienten darstellen, vermieden werden. Da die Art der Anwendung im Rahmen dieser schwerwiegenden Erkrankung ein Entscheidungskriterium im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung ist, stellt Diflunisal eine bedeutsame neue Therapieoption in der Behandlungsstrategie von Patienten mit einer ATTRv-PN dar und erweitert die bisherigen Therapieoptionen.

### **Kontraindikation**

Diflunisal ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C), eingeschränkter Nierenfunktion ( $\text{GFR} \leq 30 \text{ ml/min}$ ) oder während des dritten Trimesters der Schwangerschaft kontraindiziert. Es bestehen keine Kontraindikationen, die über die Hinweise in der Fachinformation hinausgehen.

### **Versorgungsbereich**

Es wird davon ausgegangen, dass Diflunisal aufgrund der Darreichungsform fast vollständig im Rahmen der ambulanten Versorgung verabreicht wird. Aus diesem Grund wird an dieser Stelle nicht zwischen einer ambulanten und einer stationären Versorgung unterschieden.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Aktuell ist eine verlässliche Schätzung der Anteile der verschiedenen Behandlungsformen nicht möglich, weshalb auch keine plausiblen Aussagen zu Veränderungen der Jahrestherapiekosten getroffen werden können. Aufgrund der derzeitigen Versorgungslage, der Einschränkungen der Therapieoptionen im AWG und der durch Diflunisal abgedeckten therapeutischen Versorgung

wird angenommen, dass Diflunisal eine wichtige neue Behandlungsoption in der Therapie dieser Patientengruppe darstellt.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels Diflunisal und der zVT basieren jeweils auf der aktuellen Fachinformation [1; 2]. Die Preise der Therapien wurden der Lauer-Taxe entnommen und die für die GKV entstehenden Kosten wurden unter Berücksichtigung der anzuwendenden Rabatte (Herstellerrabatt und Apothekenrabatt gemäß § 130a Absatz 1 SGB V; bzw. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V zwischen GKV-Spitzenverband und Deutschem Apothekerverband vom 20.07.2013) berechnet [8]. Die Berechnungen finden sich einer Excel-Datei zum Nachweis der Berechnungen [9].

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Alnylam Netherlands B.V. 2025. Fachinformation - Amvuttra® 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze - Stand der Information: Juni 2025.

2. Purpose Pharma 2025. Fachinformation - Attrogy 250 mg Filmtabletten - Stand der Information: 28.08.2025.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Vutrisiran (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2)) - Vom 6. April 2023.
4. Akcea Therapeutics Ireland Ltd. 2023. Fachinformation - Tegsedi® 284 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze - Stand der Information: November 2023.
5. Alnylam Netherlands B. V. 2024. Fachinformation - Onpattro® 2 mg/ml Filmtabletten Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Stand der Information: Mai 2024.
6. AstraZeneca GmbH 2025. Fachinformation - Wainzua® 45 mg Injektionslösung im Fertigpen - Stand der Information: März 2025.
7. Pfizer 2023. Fachinformation Vyndaqel® 20 mg Weichkapseln - Stand der Information: August 2023.
8. Lauer-Taxe® 2025. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/LTO40/LTO40-DEMO/1.aspx> [Zugriff am 02.10.2025].
9. Purpose Pharma International AB 2025. Kosten Berechnungen.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Im Folgenden werden die Anforderungen, die sich für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben, anhand der entsprechenden Angaben aus der Fachinformation von Diflunisal (ATTROGY®) dargestellt [1].

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

#### 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 ( $\geq 65$  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 (GFR  $\leq 30$  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 (GFR  $\leq$  30 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.

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 overten 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 Antikoagulanzien 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.

##### ***Antikoagulanzien***

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 Antikoagulanzien (DOAK, z. B. Rivaroxaban). Es kann eine Anpassung der Dosierung oraler Antikoagulanzien erforderlich sein.

##### ***Indometacin***

Diflunisal reduziert die renale Clearance und die Glucuronidierung von Indometacin, was zu einem erheblichen Anstieg der Indometacin-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, Indometacin 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 Indometacin 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 Prostaglandinsynthetasehemmer 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 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,	Vertigo, Schwindel, Parästhesie	

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten
		Somnolenz, Schlaflosigkeit		
Augenerkrankungen		Okuläre Hypertonie	Vorübergehende Sehstörungen, einschließlich verschwommenen Sehens	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus		
Herzerkrankungen		Herzinsuffizienz	Palpitationen, Synkope	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie		Allergische Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe	Rhinitis, Asthma
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dyspepsie	Gastrointestinale Schmerzen, Diarröh, 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, Diarröhö, 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.

#### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Angaben zu Bedingungen für das Inverkehrbringen von Diflunisal sind dem Anhang II der Produktinformation und dem EPAR entnommen [2].

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

### **Periodische Sicherheitsberichte**

Die Anforderungen für die Einreichung periodischer Sicherheitsberichte für dieses Arzneimittel sind in der Liste der Referenzdaten der Union (EURD-Liste) festgelegt, die in Artikel 107c(7) der Richtlinie 2001/83/EG und in allen nachfolgenden Aktualisierungen, die im europäischen Arzneimittelportal veröffentlicht werden, vorgesehen ist.

Der Inhaber der Marktzulassung muss den ersten periodischen Sicherheitsbericht für dieses Produkt innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung einreichen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### **Risikomanagementplan (RMP)**

Der Inhaber der Marktzulassung (MAH) muss die erforderlichen Pharmakovigilanzaktivitäten und Interventionen durchführen, die im vereinbarten RMP, das in Modul 1.8.2 der Marktzulassung präsentiert wird, sowie in allen vereinbarten nachfolgenden Aktualisierungen des RMP, detailliert sind.

Ein aktualisierter RMP sollte eingereicht werden:

- Auf Anfrage der Europäischen Arzneimittel-Agentur.

- Wann immer das Risikomanagementsystem geändert wird, insbesondere als Ergebnis neuer Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Profils führen können, oder als Ergebnis eines wichtigen (Pharmakovigilanz- oder Risikominderungs-) Meilensteins, der erreicht wurde.

Tabelle 3-14: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	Keine
Fehlende Information	Keine
Quellen: [3]	

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Diflunisal basieren auf der Fachinformation, dem EPAR und RMP [1-3].

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Purpose Pharma 2025. Fachinformation - Attrogy 250 mg Filmtabletten - Stand der Information: 28.08.2025.
2. European Medicines Agency (EMA) 2025. Assessment report - Attrogy International non-proprietary name: diflunisal - Procedure No. EMEA/H/C/006248 - 28 August 2025 - EMA/153788/2025 - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
3. European Medicines Agency (EMA) 2025. EU Risk Management Plan for Attrogy 250 mg film-coated tablets (diflunisal) - RMP Version number: 1.0 - Data lock point for this RMP: 25 July 2025 - Date of final sign-off: 28 July 2025.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-10 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-15: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend.			

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

28.08.2025

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-10, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-10 bei.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

EBM Stand: 4. Quartal 2025 [1].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

### 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2025. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand 4. Quartal 2025.

### 3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezuglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

*Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den*

*Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.*

Tabelle 3-16: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studien-titel	Name des Studienre-gisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer an deutschen Prüf-stellen
1	H-23750 (IND 68092) Berk <i>et al.</i>	NCT00294 671	abgesc hlossen		ja	[1]	130	0
<b>Gesamt</b>							130	0
<b>In Prozent (%)</b>							100	0
<sup>a</sup> Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

### 3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Purpose Pharma 2023. SAS-Auszug: INVESTIGATORS AND STUDY ADMINISTRATIVE STRUCTURE - Enrolled subjects per site.