

# **Diflunisal**

## **(hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie)**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

### **DOSSIERBEWERTUNG**



Projekt: A25-144    Version: 1.0    Stand: 05.02.2026    IQWiG-Berichte – Nr. 2186

DOI: 10.60584/A25-144

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Diflunisal (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie) – Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

14.11.2025

## **Interne Projektnummer**

A25-144

## **DOI-URL**

<https://doi.org/10.60584/A25-144>

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [info@iqwig.de](mailto:info@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

## **Zitievorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Diflunisal (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-144>.

## **Schlagwörter**

Diflunisal, Amyloidneuropathien, Nutzenbewertung

## **Keywords**

Diflunisal, Amyloid Neuropathies, Benefit Assessment

**Medizinisch-fachliche Beratung**

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

**Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung wurden keine Betroffenen eingebunden.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Markus Herkt
- Christiane Balg
- Annalena Dunkel
- Moritz Felsch
- Lukas Gockel
- Michaela Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Daniela Preukschat
- Pamela Wronski

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1</b>	<b>Hintergrund.....</b>
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet.....
1.2	Verlauf des Projekts.....
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung .....
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....
<b>Teil I: Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.1</b>
<b>Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....</b>	<b>II.1</b>

## 1 Hintergrund

### 1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

### 1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Diflunisal gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.11.2025 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Zudem war grundsätzlich die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener bzw. Patientenorganisationen verzichtet.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des

G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

#### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 bis II 3	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> <li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)</li> </ul>
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.5
I 2 Fragestellung .....	I.7
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.8
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.9
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.10
I 6 Literatur .....	I.11
I Anhang A Suchstrategien .....	I.12
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.13

# I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Diflunisal.....	I.5
Tabelle 3: Diflunisal – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Diflunisal.....	I.7
Tabelle 5: Diflunisal – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.10

# I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
hATTR-Amyloidose	hereditäre Transthyretin-Amyloidose
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Diflunisal gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 14.11.2025 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Diflunisal im Vergleich mit Vutrisiran als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Diflunisal

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Vutrisiran <sup>b</sup>

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation (wie Herzinsuffizienz und / oder Polyneuropathie) unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung hATTR-Amyloidose durchgeführt und als Begleitbehandlung dokumentiert wird.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; hATTR-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

### Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurde keine relevante RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich von Diflunisal mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulässt. Es liegen somit keine Daten zur Bewertung von Diflunisal im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

## Ergebnisse zum Zusatznutzen

Es liegen keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Diflunisal im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Diflunisal gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Diflunisal.

Tabelle 3: Diflunisal – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Vutrisiran <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation (wie Herzinsuffizienz und / oder Polyneuropathie) unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung hATTR-Amyloidose durchgeführt und als Begleitbehandlung dokumentiert wird.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; hATTR-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Diflunisal im Vergleich mit Vutrisiran als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Diflunisal

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Vutrisiran <sup>b</sup>

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation (wie Herzinsuffizienz und / oder Polyneuropathie) unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung hATTR-Amyloidose durchgeführt und als Begleitbehandlung dokumentiert wird.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; hATTR-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Diflunisal (Stand zum 25.08.2025)
- bibliografische Recherche zu Diflunisal (letzte Suche am 25.08.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Diflunisal (letzte Suche am 25.08.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Diflunisal (letzte Suche am 28.05.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Diflunisal (letzte Suche am 26.11.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde keine relevante RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich von Diflunisal gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulässt.

Der pU stellt in Modul 4 A seines Dossiers die Zulassungsstudie H-23750, eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie, supportiv zur Beschreibung des medizinischen Nutzens dar [2]. Die Therapie im Vergleichsarm der Studie H-23750 entspricht mit der Gabe von Placebo nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegen insgesamt keine geeigneten Daten zum Vergleich von Diflunisal mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

#### I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Es liegen keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Diflunisal im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Diflunisal gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Diflunisal im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Diflunisal – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	Vutrisiran <sup>b</sup>	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Es wird vorausgesetzt, dass in beiden Studienarmen eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle adäquate Behandlung der jeweiligen Organmanifestation (wie Herzinsuffizienz und / oder Polyneuropathie) unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung hATTR-Amyloidose durchgeführt und als Begleitbehandlung dokumentiert wird.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; hATTR-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Berk JL, Suhr OB, Obici L et al. Repurposing Diflunisal for Familial Amyloid Polyneuropathy: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2013; 310(24): 2658-2667.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2013.283815>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### *Suche zu Diflunisal*

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[BasicSearch](diflunisal OR MK-647)

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
diflunisal OR "MK 647" OR MK-647 OR MK647

##### **3. Clinical Trials Information System (CTIS)**

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
diflunisal, MK 647, MK-647, MK647 [contain any of these terms]

## I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Alle nachfolgenden Informationen sind der Fachinformation entnommen.“*

### **Anwendungsgebiete**

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

### **Dosierung und Art der Anwendung**

#### **Dosierung**

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

#### **Spezielle Patientengruppen**

##### **Ältere Patienten**

*Diflunisal sollte bei älteren Patienten, die anfälliger für Nebenwirkungen sind, mit Vorsicht angewendet werden. Bei älteren Patienten ( $\geq 65$  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 ≤ 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 gastrointestinale 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.*

#### *Indomethacin*

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

#### *Methotrexat*

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

#### *Andere NSAR und Acetylsalicylsäure*

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

#### *Corticosteroide*

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

#### *Tacrolimus*

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

*Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) Bei gleichzeitiger Anwendung mit NSAR besteht ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen.*

#### ***Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen oder Dosisanpassungen erfordern:***

#### *Antacida*

*Die gleichzeitige Anwendung von Aluminiumhydroxid verringert die Resorption von Diflunisal.*

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

### *Ciclosporin*

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

### *Antihypertensiva*

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

### *Herzglykoside*

*Bei gleichzeitiger Anwendung von Acetylsalicylsäure, 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 Prostaglandinsynthesehemmer dazu führen, dass der Fötus Folgendem ausgesetzt wird:*

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

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

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

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

### ***Stillzeit***

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

## **Fertilität**

*Die Anwendung von Diflunisal kann die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird bei Frauen, die versuchen, schwanger zu werden, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten 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, Hypersensitivitätsaskulitis, Überempfindlichkeitssyndrom	
Psychiatrische Erkrankungen			Depression, Halluzinationen, Nervosität, Verwirrtheit	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Somnolenz, Schlaflosigkeit	Vertigo, Schwindel, Parästhesie	

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten
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, Diarröe, 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 anzugeben.*

#### *Überdosierung*

*Die häufigsten Anzeichen und Symptome, die bei einer Überdosierung beobachtet wurden, sind Benommenheit, Schwindelgefühl, Erbrechen, Übelkeit, epigastrischer Schmerz, gastrointestinale Blutung, Diarröh, 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.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....</b>	<b>II.9</b>
<b>II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....</b>	<b>II.10</b>
<b>II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....</b>	<b>II.10</b>
<b>II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.11</b>
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.12</b>	
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6).....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 4 Literatur .....</b>	<b>II.17</b>

## II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.11
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.14

## II Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.7
---	------

## II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
hATTR-Amyloidose	hereditäre Transthyretin-Amyloidose
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Erkrankung der hereditären Transthyretin-Amyloidose (hATTR-Amyloidose) mit Polyneuropathie stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Diflunisal [1]. Demnach wird Diflunisal bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 zur Behandlung der hATTR-Amyloidose angewendet.

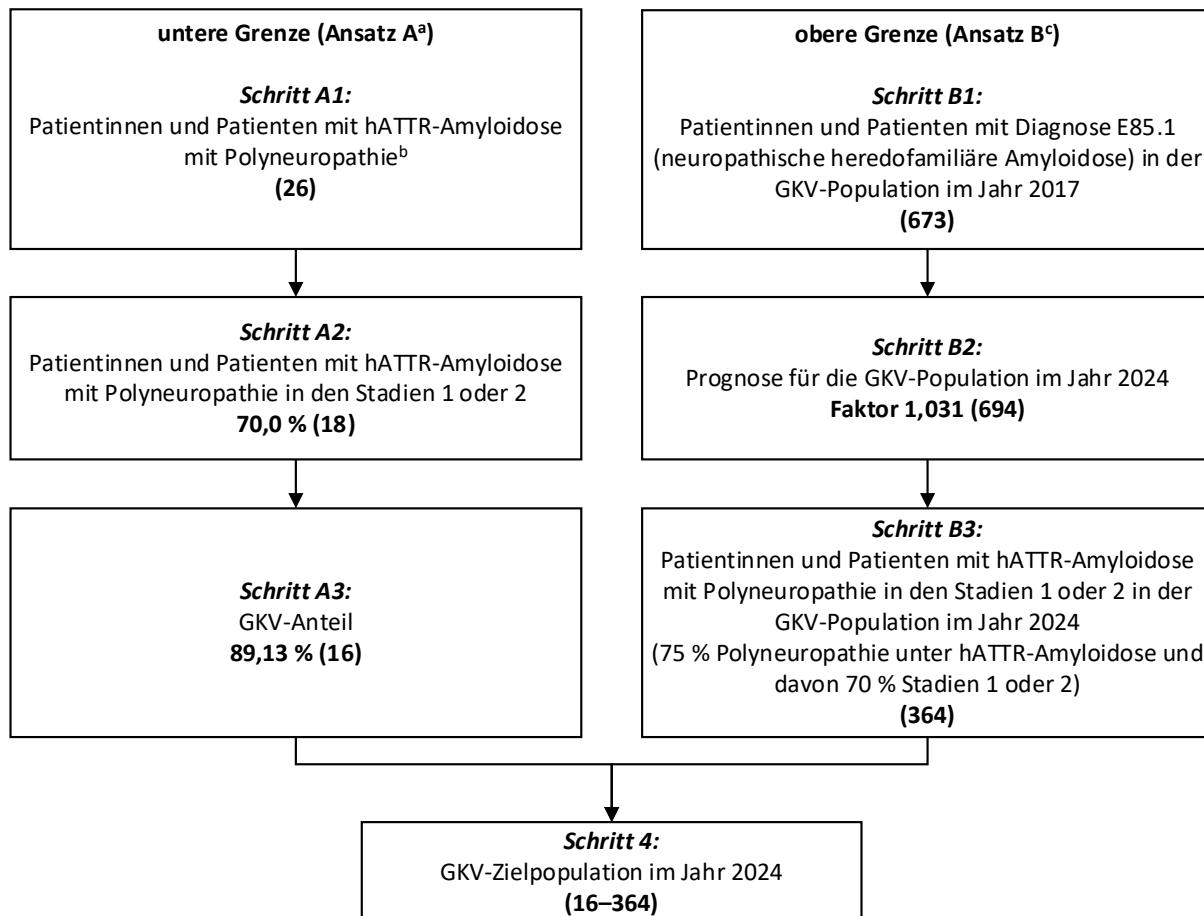
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Laut pU besteht für Patientinnen und Patienten mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 trotz verfügbarer moderner Therapien weiterhin ein therapeutischer Bedarf an Wirkstoffen mit nachgewiesener Stabilisierung des Transthyretin-Tetramers. Dies gelte insbesondere für Patientinnen und Patienten, bei denen eine Transthyretin-Suppression aufgrund von Kontraindikationen oder unerwünschten Arzneimittelwirkungen nicht infrage kommt.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Der pU orientiert sich bei seinem Vorgehen an den Ansätzen A (Literaturansatz) und B (Routinedatenansatz) aus dem Verfahren zu Eplontersen aus dem Jahr 2025 [2] im gleichen Anwendungsgebiet. Hierbei verwendet er aktuellere Angaben zu Bevölkerungszahlen und zur Anzahl der GKV-Versicherten. Zudem rechnet er nach eigenen Angaben mit ungerundeten Werten.



a. Literaturansatz

b. Veranschlagung einer Prävalenzrate von 0,032 pro 100 000 Personen [3,4], multipliziert mit einer Gesamtbevölkerung von 83 577 140 Personen gemäß der Bevölkerungsfortschreibung des Statistischen Bundesamtes zum Stichtag 31.12.2024 [3]

c. Routinedatenansatz

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; hATTR-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose;  
pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU bildet aus den beiden Ansätzen A und B eine Spanne. Im Folgenden werden die Ansätze nacheinander beschrieben.

#### Ansatz A: Literaturansatz

Der pU übernimmt zur Bestimmung der unteren Grenze Angaben zur Prävalenz aus dem Dossier zu Eplontersen aus dem Jahr 2025 [2], die dort auf Basis einer orientierenden Literaturrecherche ermittelt wurden. Laut den Angaben im Dossier zu Eplontersen [2] wurde die niedrigste publizierte Prävalenz für den deutschen Versorgungskontext herangezogen.

***Schritt A1: Patientinnen und Patienten mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie***

In der vom pU herangezogenen Übersichtsarbeit von Waddington-Cruz et al. (2019) [4] wurden 26 Fälle von Patientinnen und Patienten mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie in Deutschland angegeben. Hieraus berechnet der pU eine Prävalenzrate von 0,032 pro 100 000 Personen, basierend auf einer Gesamtbevölkerung in Deutschland von 82 521 653 Personen gemäß der Bevölkerungsfortschreibung des Statistischen Bundesamtes zum Stichtag 31.12.2016 [3]. Der pU multipliziert diese Prävalenzrate mit der Anzahl von 83 577 140 Personen zum Stichtag 31.12.2024 [3], die er ebenfalls der Bevölkerungsfortschreibung entnimmt. Der pU ermittelt so eine Anzahl von 26 Patientinnen und Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie für die untere Grenze.

***Schritt A2: Patientinnen und Patienten mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie in den Stadien 1 oder 2***

Der pU zieht eine Studie von Hund et al. (2018) [5] heran zur Bestimmung eines Anteils von 70 % der Patientinnen und Patienten mit Polyneuropathiestadium 1 oder 2. In dieser Studie wurden Angaben zu Patientinnen und Patienten mit hATTR-Amyloidose aus Behandlungszentren in Deutschland und Österreich ausgewertet. Er gibt somit als untere Grenze eine Anzahl von 18 Patientinnen und Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 an.

***Schritt A3: GKV-Anteil***

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils von 89,13 % ermittelt der pU für die untere Grenze eine Anzahl von 16 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

***Ansatz B: Routinedatenansatz***

Der pU übernimmt analog zum Vorgehen im Dossier zu Eplontersen für den Ansatz B Patientenzahlen, die aus dem Dossier zu Patisiran aus dem Jahr 2023 [6] im gleichen Anwendungsgebiet stammen.

***Schritt B1: Patientinnen und Patienten mit Diagnose E85.1 (neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) in der GKV-Population im Jahr 2017***

In den Tragenden Gründen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu Patisiran aus dem Jahr 2019 wurde mittels einer Routinedatenanalyse des GKV-Spitzenverbandes die Prävalenz der Erkrankung neu abgeschätzt [7].

In der Routinedatenanalyse mit Bezug auf das Jahr 2017 wurde eine Anzahl von 673 Patientinnen und Patienten in der GKV ermittelt, die mindestens eine gesicherte ambulante oder stationäre Diagnose E85.1 (neuropathische heredofamiliäre Amyloidose) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) aufwiesen. Es wurde

davon ausgegangen, dass diese Patientinnen und Patienten größtenteils an einer hATTR-Amyloidose erkrankt sind.

### ***Schritt B2: Prognose für die GKV-Population im Jahr 2024***

Der pU aktualisiert die Anzahl aus Schritt B1 durch Multiplikation mit einer Verhältniszahl der GKV-Versichertenzahl aus den Jahren 2024 [8] und 2017 [6]. Das Verhältnis der 74 489 400 gesetzlich Versicherten im Jahr 2024 zu den 72 228 741 gesetzlich Versicherten im Jahr 2017 ergibt einen Faktor von ca. 1,031, woraus sich eine Anzahl von 694 Patientinnen und Patienten in der GKV im Jahr 2024 ergibt.

### ***Schritt B3: Patientinnen und Patienten mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie in den Stadien 1 oder 2 in der GKV-Population im Jahr 2024***

Der pU nutzt die vom G-BA in den Tragenden Gründen zu Patisiran [7] herangezogene Studie von Hund et al. (2018) [5] – wie in Schritt A2 – zur näheren Eingrenzung der Zielpopulation. Dort wird zunächst von den Patientinnen und Patienten mit einer Transthyretin-Mutation der Anteil mit Polyneuropathie auf 75 % geschätzt. Von diesen Patientinnen und Patienten entfallen 70 % auf die Polyneuropathiestadien 1 und 2. Hieraus ergibt sich eine Gesamtzahl von 364 Patientinnen und Patienten mit einer hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2 für das Jahr 2024 in der GKV.

### **Schritt 4: GKV-Zielpopulation**

Der pU veranschlagt eine Spanne von 16 (Ansatz A) bis 364 (Ansatz B) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

#### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Der pU orientiert sich bei seiner Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation – abgesehen von der Verwendung aktualisierter Bevölkerungs- und GKV-Versichertenzahlen – am Vorgehen aus dem Dossier zu Eplontersen [2]. Daher gelten die Aspekte der entsprechenden Bewertung [9] auch im vorliegenden Fall und werden nachfolgend dargestellt. Anschließend erfolgt eine Einordnung gegenüber dem Verfahren zu Eplontersen.

#### **Zu Ansatz A (untere Grenze)**

Es ist unklar, wie in der Publikation von Waddington-Cruz et al. (2019) [4] die Anzahl von 26 Fällen zustande kam, da das Vorgehen zur Bestimmung der Fälle in der Quelle nicht ausreichend beschrieben ist. In der Gesamtschau wird insbesondere wegen der Ergebnisse der Routinedatenanalyse davon ausgegangen, wie auch vom pU selbst angemerkt, dass die Patientenzahl näher an der oberen Grenze (siehe unten) liegt und diese zu bevorzugen ist.

## **Zu Ansatz B (obere Grenze)**

Die Anzahl von 364 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, deren Schätzung auf die Tragenden Gründe zu Patisiran aus dem Jahr 2019 [7] zurückgeht, ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet [9-11]. Wesentliche Gründe [9] hierfür sind:

- inzwischen potenziell höhere Anzahl identifizierter Patientinnen und Patienten u. a. aufgrund neuer Therapieoptionen und einer damit verbundenen Bekanntheit der Erkrankung im klinischen Alltag; siehe dazu beispielsweise eine Studie von Skrahina et al. (2021) [12], welche mittels genetischer Analyse bei Patientinnen und Patienten u. a. mit Polyneuropathie die Anzahl an Personen mit einer Transthyretin-Mutation bestimmt
- einerseits Unklarheit, inwieweit hATTR-Amyloidose über einen anderen ICD-10-GM-Code dokumentiert wird; andererseits Unklarheit darüber, wie hoch der Anteil weiterer Diagnosen ist, die mit dem herangezogenen ICD-10-GM-Code (E85.1) dokumentiert werden
- keine Validierung der Diagnosen über z. B. Vorliegen der Diagnose in mindestens 2 Quartalen

## **Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren**

Dem Beschluss zu Eplontersen [13] ist eine Anzahl von ca. 360 Patientinnen und Patienten zu entnehmen. Dies entspricht in der Größenordnung der oberen Grenze im vorliegenden Dossier ( $n = 364$ ). Die geringe Abweichung ergibt sich durch aktualisierte Zahlen für die Gesamtbevölkerung in Deutschland und die GKV-Population vom Jahr 2022 auf das Jahr 2024. Trotz der Unsicherheiten (siehe „Zu Ansatz B“) wird in der vorliegenden wie auch in der damaligen Bewertung [9] weiterhin davon ausgegangen, dass die Patientenzahl näher an der oberen Grenze liegt und sie somit bevorzugt wird gegenüber der vom pU zusätzlich herangezogenen unteren Grenze.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU erläutert, dass die Entwicklung der GKV-Zielpopulation vor allem von der Entwicklung der Bevölkerungszahl und Diagnoseprävalenz in den kommenden 5 Jahren abhängt. Laut pU sei weder eine verlässliche Prognose der Bevölkerungszahl möglich noch konnte er belastbare

Daten zur Diagnoseprävalenz finden. Daher sei eine Aussage über die zukünftige Veränderung der GKV-Zielpopulation in den nächsten 5 Jahren nicht möglich.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Diflunisal	Erwachsene mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	16–364	Es wird in der Gesamtschau davon ausgegangen, dass die Patientenzahl – trotz Unsicherheiten – näher an der oberen Grenze liegt.

a. Angabe des pU

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; hATTR-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose;  
pU: pharmazeutischer Unternehmer

## II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Diflunisal die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Vutrisiran

### II 2.1 Behandlungsdauer

Da in den Fachinformationen von Diflunisal [1] und Vutrisiran [14] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,14]. Demnach wird Diflunisal 2-mal täglich [1] und Vutrisiran 1-mal alle 3 Monate verabreicht [14].

### II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,14].

Demnach beträgt die Dosis je Gabe für Diflunisal 250 mg (1 Tablette per oral) [1] und für Vutrisiran 25 mg (1 Fertigspritze als subkutane Injektion) [14].

### II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Diflunisal geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2025, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2025 wieder.

### II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen [1,14] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

### II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Diflunisal Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 92 864,76 € und für Vutrisiran in Höhe von 300 962,00 €.

Für beide Therapien beinhalten die Jahrestherapiekosten ausschließlich Arzneimittelkosten, da keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben sind für beide Therapien plausibel.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Diflunisal	Erwachsene mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	92 864,76	0	0	92 864,76	Die Angaben des pU sind plausibel.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Vutrisiran	Erwachsene mit hATTR-Amyloidose mit Polyneuropathie der Stadien 1 oder 2	300 962,00	0	0	300 962,00	Die Angaben des pU sind plausibel.
a. Angaben des pU						
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; hATTR-Amyloidose: hereditäre Transthyretin-Amyloidose; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

## II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen. Er gibt an, dass Diflunisal insbesondere aufgrund seiner oralen Darreichungsform eine bedeutsame neue Therapieoption in der Behandlungsstrategie von Patientinnen und Patienten mit einer hATTR-Amyloidose darstellt. Zudem verweist er auf Kontraindikationen gemäß der Fachinformation [1].

Der pU geht davon aus, dass Diflunisal fast vollständig im ambulanten Versorgungsbereich eingesetzt wird.

**II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des Sozialgesetzbuch (SGB) V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU gibt den Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V mit 0 % an. Diese Angabe ist nachvollziehbar.

## II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Purpose Pharma. Atrogy 250 mg Filmtabletten [online]. 07.2025 [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025612/attrogy-250-mg-filmtabletten>.
2. AstraZeneca. Eplontersen (Wainzua); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 19.08.1015]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1209/#dossier>.
3. Statistisches Bundesamt. Statistischer Bericht - Bevölkerungsfortschreibung auf Basis Zensus 2022 - Berichtsjahr 2024. 2024.
4. Waddington-Cruz M, Schmidt H, Botteman MF et al. Epidemiological and clinical characteristics of symptomatic hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: a global case series. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14(1): 34–34. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1000-1>.
5. Hund E, Kristen A, Auer-Grumbach M et al. Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose): Empfehlungen zum Management in Deutschland und Österreich. *Aktuelle Neurologie* 2018; 45(08): 605–616. <https://doi.org/10.1055/a-0649-0724>.
6. Alnylam Germany. Patisiran (Onpattro); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 09.04.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1021/#dossier>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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 [online]. 2019 [Zugriff: 20.11.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5647/2019-03-22\\_AM-RL-XII\\_Patisiran\\_D-391\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5647/2019-03-22_AM-RL-XII_Patisiran_D-391_TrG.pdf).
8. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2024 [online]. 2025 [Zugriff: 21.11.2025]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2024.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2024.pdf).
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Eplontersen (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 04.08.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-52>.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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)) [online]. 2024 [Zugriff: 02.12.2025]. URL: [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).

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Patisiran (hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 06.03.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-118>.

12. Skrahina V, Grittner U, Beetz C et al. Hereditary transthyretin-related amyloidosis is frequent in polyneuropathy and cardiomyopathy of no obvious aetiology. Ann Med 2021; 53(1): 1787-1796. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1988696>.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Eplontersen (Hereditäre Transthyretin-Amyloidose mit Polyneuropathie (Stadium 1 oder 2)) [online]. 2025 [Zugriff: 23.10.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7472/2025-10-16\\_AM-RL-XII\\_Eplontersen\\_D-1144\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7472/2025-10-16_AM-RL-XII_Eplontersen_D-1144_BAnz.pdf).

14. Alnylam Netherlands. Fachinformation - Amvuttra 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze - Stand der Information: Juni 2025. 2025.