



über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Fampridin

Vom 2. August 2012

Inhalt

| | |
|---|-----------|
| A. Tragende Gründe und Beschluss | 3 |
| 1. Rechtsgrundlage | 3 |
| 2. Eckpunkte der Entscheidung | 3 |
| 3. Verfahrensablauf | 8 |
| 4. Beschluss | 10 |
| 5. Anhang | 15 |
| 5.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger | 15 |
| B. Bewertungsverfahren | 20 |
| 1. Bewertungsgrundlagen | 20 |
| 2. Bewertungsentscheidung..... | 20 |
| 2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 20 |
| 2.2 Nutzenbewertung | 22 |
| 2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 22 |
| 2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen..... | 23 |
| 2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 24 |
| 2.2.4 Therapiekosten..... | 24 |
| C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens..... | 25 |
| 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens | 26 |
| 2. Ablauf der mündlichen Anhörung..... | 28 |
| 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen | 29 |
| 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung..... | 29 |
| 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens..... | 31 |
| 5.1 Stellungnahme der Biogen Idec GmbH | 31 |
| 5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft | 133 |
| 5.3 Stellungnahme der NeuroTransConcept | 143 |

| | | |
|-----------|--|------------|
| 5.4 | Stellungnahme Prof. Ralf Gold..... | 152 |
| 5.5 | Stellungnahme Prof. Dr. Mathias Mäurer und Prof. Dr. Klaus Pfeifer | 155 |
| 5.6 | Stellungnahme des Ärztlicher Beirat der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V. | 163 |
| 5.7 | Stellungnahme Prof. Dr. Volker Limmroth | 167 |
| 5.8 | Stellungnahme Prof. Dr. med. Thomas Henze..... | 173 |
| 5.9 | Stellungnahme Prof. Dr. Tjalf Ziemssen..... | 181 |
| 5.10 | Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH | 201 |
| 5.11 | Stellungnahme PD Dr. Michael Haupts | 208 |
| 5.12 | Stellungnahme des vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. | 212 |
| 5.13 | Stellungnahme Prof. Dr. Bernd Kieseier, Prof. Dr. Hans-Peter Hartung..... | 221 |
| 5.14 | Stellungnahme Prof. Dr. Bernhard Hemmer..... | 228 |
| D. | Anlagen..... | 232 |
| 1. | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung | 232 |
| 2. | Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 260 |

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Zum Wirkstoff Fampridin wurde nach der Übergangsregelung gemäß § 10 Abs. 1 und 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) am 1. Februar 2012 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2012 auf den Internetseiten des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Fampridin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick

auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) ist Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie (einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika).

Begründung

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse 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.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Dementsprechend wurden diese Kriterien bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Wirkstoff Fampridin angewendet. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Zu 1. Für die Indikation „zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS)“ sind in Deutschland derzeit keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Gangstörungen, die aufgrund einer Spastik bestehen, könnten gegebenenfalls durch Spasmolytika positiv beeinflusst werden. Diese sind jedoch nicht in allen Fällen geeignet die Gehfähigkeit zu verbessern. Spasmolytika können Bestandteil einer optimalen, patientenindividuell angepassten Standardtherapie von Patienten mit MS sein.

Zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption stehen krankengymnastische Maßnahmen zur Auswahl, die im Rahmen des Heilmittelkataloges vergütet werden. Diese um-

fassen Krankengymnastik auf neurophysiologischer Grundlage sowie spezielle Methoden zur Behandlung zentraler Bewegungsstörungen nach Vollendung des 18. Lebensjahres, wie zum Beispiel Behandlungsverfahren nach Bobath, Vojta oder Propriozeptive Neuromuskuläre Faszilitation (PNF). Die verschiedenen Methoden werden zwischen Therapeut und Patient entsprechend der Ausprägung der Gangstörungen individuell abgestimmt, sodass in der Regel kein standardisierter sondern ein individuell erstellter Behandlungsplan zur Anwendung kommt. Krankengymnastik ist als ein Behandlungskonzept zu verstehen, welches auf die unterschiedlichen Komponenten des Bewegungsapparates und dessen Koordination einwirkt und somit das Gangbild und die Gehfähigkeit mit beeinflusst.

Zu 3. Bezogen auf das Anwendungsgebiet liegt bislang keine Bewertung des G-BA zum patientenrelevanten Nutzen für bestimmte Therapien vor.

Zu 4. In der Gesamtschau liegt die best verfügbare Evidenz hinsichtlich einer Verbesserung der Gehfähigkeit bei MS-Patienten für die Bewegungstherapie vor. Für weitere therapeutische Maßnahmen liegen keine Studien für dieses Anwendungsgebiet vor.

Zu 5. Das Kriterium der Auswahl der wirtschaftlicheren Therapie entfällt, da nicht mehrere vergleichbar wirksame Behandlungsoptionen zur Auswahl stehen.

Der G-BA stellt unter Berücksichtigung der genannten Kriterien fest, dass patientenindividuell festzulegende krankengymnastische Maßnahmen eine in der praktischen Anwendung bewährte und nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Behandlung zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose ist. Im klinischen Alltag wird Fampridin üblicherweise zusätzlich zu den die Gehfähigkeit des Patienten positiv beeinflussenden Maßnahmen eingesetzt werden und die Anwendung von Krankengymnastik nicht ersetzen, da Krankengymnastik in der Regel Teil einer bestmöglichen Therapie zur Behandlung von Gangstörungen der Patienten ist.

Eine optimale Behandlung der Grunderkrankung Multiple Sklerose, inklusive einer gegebenenfalls symptomatischen Therapie, wird vorausgesetzt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

Begründung:

Sinn und Zweck der Bewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist es, den therapeutischen Wert eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zu der etablierten Standardtherapie in der GKV in dem Anwendungsgebiet zu ermitteln. Dieser Zwecksetzung entspricht es, die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Kriterien zu ermitteln, die sich aus den Versorgungsstandard der GKV prägenden Vorschriften in §§ 2, 12 SGB V ableiten lassen und in § 6 AM-NutzenV ihren Niederschlag gefunden haben.

In Einklang mit den Einwänden der Stellungnehmer geht der G-BA davon aus, dass Fampridin zusätzlich zu den bisher eingesetzten Maßnahmen zur Verbesserung der Gehfähigkeit angewendet wird. Für die in Deutschland relevante Versorgungssituation wird für die ganz überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit Gangstörungen regelhaft Krankengymnastik als Behandlungsoption entsprechend den Leitlinien (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Stand: 27.06.2012) zu Verfügung gestellt. Demnach sind vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier die Nachweise für diese Patientenpopulation so führen,

dass der Zusatznutzen von Fampridin als zusätzliche Therapie zur Krankengymnastik im Vergleich zu Krankengymnastik allein gezeigt wird.

In der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung herangezogenen Zulassungsstudie von Fampridin wurden für etwa 16 % der Patienten und Patientinnen physiotherapeutische Maßnahmen dokumentiert. Die Gesamtpopulation der Zulassungsstudie entspricht nicht dem deutschen Versorgungskontext, da der weitaus überwiegende Teil der Studienpopulation keine Krankengymnastik erhalten hat. Eine Auswertung der entsprechenden Untergruppe der Patientinnen und Patienten, die Krankengymnastik und Fampridin oder Krankengymnastik und Placebo erhalten haben, wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier oder in der Stellungnahme nicht vorgelegt. Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich von Fampridin alleine (und nicht als zusätzliche Therapie zur Krankengymnastik) gegenüber Krankengymnastik alleine ist methodisch nicht geeignet, die Fragestellung des G-BA zu beantworten und die fehlende Analyse der Untergruppe zu ersetzen.

In Bezug auf die Darstellung und Auswertung der relevanten Informationen der Zulassungsstudie bewertet der G-BA daher das Dossier als inhaltlich unvollständig. Damit gilt ein Zusatznutzen von Fampridin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt.

Nach § 35a Abs. 5b SGB V (neu), in der nach dritter Beratung des Bundestages verabschiedeten Fassung eines Zweiten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften, BT-Drucks. 17/10156, kann ein pharmazeutischer Unternehmer nach einem bis zum 31. Dezember 2012 veröffentlichten Beschluss nach § 35a Abs.3 SGB V abweichend von § 35a Abs. 5 jederzeit eine erneute Nutzenbewertung beantragen, wenn der Zusatznutzen als nicht belegt gilt, weil die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt wurden. Der G-BA entscheidet über den Antrag innerhalb eines Monats.

Dessen ungeachtet wären im Dossier detailliertere Auswertungen zu den Nebenwirkungen von Fampridin wünschenswert. Im Dossier liegen lediglich zusammenfassende Daten zu der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und zu Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen vor. In der Fachinformation zu Fampridin wurde jedoch explizit auf bestimmte ausgewählte Nebenwirkungen von besonderem Interesse eingegangen, beispielsweise Krampfanfälle sowie Infektionen oder parasitäre Erkrankungen. Detaillierte Daten zu diesen Endpunkten wurden nicht vorgelegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden, insbesondere hinsichtlich eines Nutzens von Fampyra, der über die Wirkungen auf die Gehgeschwindigkeit hinausgeht und in Bezug auf die frühe Erkennung von Respondern. Es wird eine Studie durchgeführt werden, um dies zu untersuchen.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

2.4 Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Fampridin wird kontinuierlich gemäß Fachinformation zwei Mal täglich eingenommen.

Für die Anwendung von Krankengymnastik sind keine definierten Vorschriften über Frequenz und Dauer der Anwendung festgelegt.

Die meisten Patienten benötigen eine Behandlung mit zwei bis drei Therapieeinheiten pro Woche, was bei Behandlung entsprechend dem Regelfall zu einer Gesamtzahl von 60 bis 84 Therapieeinheiten pro Jahr und bei einer durchgehenden Behandlung außerhalb des Regelfalls zu einer Gesamtzahl zwischen 104 und 156 Therapieeinheiten pro Jahr führen würde.

Es kann durchaus auch Patienten geben, für die eine Heilmitteltherapie in der laut Heilmittel-Katalog empfohlenen Mindestfrequenz des Regelfalls (d.h. 42 Therapieeinheiten p.a.) ausreichend ist, bzw. die im Durchschnitt über das Jahr einmal täglich eine TE benötigen (d.h. 260 Therapieeinheiten p.a.).

Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.

Kosten:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für den Wirkstoff Fampridin der Stand der Lauer-Taxe vom 1. Juni 2012 zugrunde gelegt.

Für die Berechnung der Kosten für die Krankengymnastik wird der Durchschnittswert für KG-ZNS nach Bobath, Vojta oder PNF der Gesetzlichen Krankenversicherungen zugrunde gelegt. (HIS (Heilmittelinformationssystem)- Bundesbericht 2011, S. 13)

3. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer Biogen Idec hat mit Schreiben vom 1. Juni 2011 eingegangen am 3. Juni 2011, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. Juli 2011 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 28. Juni 2011 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 11. Januar 2012 ein Dossier zur formalen Vorprüfung auf Vollständigkeit gemäß 5. Kapitel, § 11 Absatz 2 VerFO vorgelegt. Das abschließende Dossier wurde vom pharmazeutischen Unternehmer am 1. Februar 2012 beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Februar 2012 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Fampridin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. April 2012 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Mai 2012 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2012.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Juni 2012 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. Juli 2012 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. August 2012 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|--|--|
| AG § 35a | 15. Juni 2011 5. Juli 2011 15. Juli 2011 | Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und die weiteren Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV |
| Unterausschuss Arzneimittel | 27. Juli 2011 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| AG § 35a | 5. Juni 2012 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 12. Juni 2012 | Durchführung der mündlichen Anhörung |
| AG § 35a | 19. Juni 2012 3. Juli 2012 17. Juli 2012 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 24. Juli 2012 | Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 2. August 2012 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 2. August 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

4. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Vom 2. August 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 2. August 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009, zuletzt geändert am 21. Juni 2012 (BAnz AT 10.08.2012 B5) wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Fampridin wie folgt ergänzt:

Fampridin

Beschluss vom: 2. August 2012

In Kraft getreten am: 2. August 2012

BAnz AT 21.08.2012 B3, BAnz AT 14.09.2012 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Fampyra[®] ist zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) mit Gehbehinderung indiziert (EDSS 4-7).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) ist Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie (einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie/ der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca.: 43.100 – 49.900 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Fampyra[®] (Wirkstoff: Fampridin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff am 25.07.2012):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002097/WC500109956.pdf

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden, insbesondere hinsichtlich eines Nutzens von Fampyra[®], der über die Wirkungen auf die Gehgeschwindigkeit hinausgeht und in Bezug auf die frühe Erkennung von Respondern. Es wird eine Studie durchgeführt werden, um dies zu untersuchen.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden. Folglich ist insbesondere der Stand der Fachinformation auf Aktualität zu überprüfen und Änderungen sind entsprechend zu berücksichtigen.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|---|--|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Fampridin (Fampyra®) | 2 x täglich 10 mg ¹ | kontinuierlich | 365 | 365 |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie ² | 2 - 3 Behandlungseinheiten wöchentlich (jeweils 12 Wochen Behandlungspause) ³ | 60 – 84 | | 60 – 156 |
| | – 2 - 3 Behandlungseinheiten wöchentlich kontinuierlich ⁴ | – 104 – 156 | – | |

¹gemäß Fachinformation

²KG-ZNS: neurophysiologische Techniken nach Bobath, Vojta oder PNF (Position Heilmittelkatalog: 20710-20712)

³Gesamtverordnungsmenge des Regelfalles, 2-3 Behandlungseinheiten pro Woche, behandlungsfreies Intervall ..von mindestens 12 Wochen zu beachten,

⁴Verordnungen außerhalb des Regelfalles, 2-3 Behandlungseinheiten pro Woche

Verwendete Abkürzungen : KG-ZNS = Krankengymnastik-Zentrales Nervensystem, PNF = Propriozeptive Neuromuskuläre Faszilitation

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie | Wirkstärke | Menge pro Packung | Durchschnittsverbrauch/ Jahr |
|---|------------|-------------------|-------------------------------|
| zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Fampridin (Fampyra®) | 10 mg | 56 Tabletten | 730 Tabletten |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie ¹ | – | – | 60 – 156 Behandlungseinheiten |

¹KG-ZNS: neurophysiologische Techniken nach Bobath, Vojta oder PNF (Position Heilmittelkatalog: 20710-20712)

Verwendete Abkürzungen : KG-ZNS = Krankengymnastik-Zentrales Nervensystem, PNF = Propriozeptive Neuromuskuläre Faszilitation

Kosten:

Kosten der Therapie:

| Bezeichnung der Therapie | Kosten/ Packung (Apothekenabgabepreis) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{1,2} |
|--|--|--|
| zu bewertendes Arzneimittel | | |
| Fampridin (Fampyra®) | 529,49 € | 461,76 € (2,05 € ¹ ; 65,68 € ²) |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | |
| | Kosten/ Behandlungseinheit | |
| Bobath (20710) Vojta (20711) PNF (20712) | 18,61 € (GKV-HIS 2011)* | |

¹Rabatt nach § 130 SGB V

²Rabatt nach § 130a SGB V

*Durchschnittswert für KG-ZNS nach Bobath, Vojta oder PNF der Gesetzlichen Krankenversicherungen, HIS (Heilmittelinformationssystem) - Bundesbericht 2011, S. 13

Stand Lauer-Taxe 1. Juni 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Jahrestherapiekosten:

| Bezeichnung der Therapie | Therapiekosten pro Patient / Jahr |
|---|-----------------------------------|
| zu bewertendes Arzneimittel | |
| Fampridin (Fampyra®) | 6002,88 € |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelinrichtlinie ^{1,2} | 1116,60 € - 2903,16 € |

¹KG-ZNS: neurophysiologische Techniken nach Bobath, Vojta oder PNF (Position Heilmittelkatalog: 20710-20712), Durchschnittswert für KG-ZNS nach Bobath, Vojta oder PNF der Gesetzlichen Krankenversicherungen, HIS (Heilmittelinformationssystem) - Bundesbericht 2011, S. 13

²Spannen unter Berücksichtigung der Versorgungsunter- und -obergrenzen bei 2 – 3 Therapieeinheiten pro Woche, entsprechend der Verordnungen im und außerhalb des Regelfalles

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 2. August 2012 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. August 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Anhang

5.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Fampridin**

Vom 2. August 2012

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 24. Juli 2012 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Juni 2012 (BAnz AT 10.08.2012 B5), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Fampridin wie folgt ergänzt:

Fampridin

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Fampyra® ist zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) mit Gehbehinderung indiziert (EDSS 4-7).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) ist Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie (einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie/der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca.: 43 100 – 49 900 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Fampyra® (Wirkstoff: Fampridin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff am 25. Juli 2012):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002097/WC500109956.pdf

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden, insbesondere hinsichtlich eines Nutzens von Fampyra®, der über die Wirkungen auf die Gehgeschwindigkeit hinausgeht und in Bezug auf die frühe Erkennung von Respondern. Es wird eine Studie durchgeführt werden, um dies zu untersuchen.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden. Folglich ist insbesondere der Stand der Fachinformation auf Aktualität zu überprüfen und Änderungen sind entsprechend zu berücksichtigen.

**4. Therapiekosten****Behandlungsdauer:**

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr | Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr |
|---|--|--|---------------------------------------|--------------------------------------|
| zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Fampridin (Fampyra [®]) | 2 x täglich 10 mg ¹ | kontinuierlich | 365 | 365 |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie ² | 2 – 3 Behandlungseinheiten wöchentlich (jeweils 12 Wochen Behandlungspause) ³ | 60 – 84 | | |
| | – | – | – | 60 – 156 |
| | 2 – 3 Behandlungseinheiten wöchentlich kontinuierlich ⁴ | 104 – 156 | | |

¹ gemäß Fachinformation² KG-ZNS: neurophysiologische Techniken nach Bobath, Vojta oder PNF (Position Heilmittelkatalog: 20710 – 20712)³ Gesamtverordnungsmenge des Regelfalles, 2 – 3 Behandlungseinheiten pro Woche, behandlungsfreies Intervall von mindestens 12 Wochen ist zu beachten⁴ Verordnungen außerhalb des Regelfalles, 2 – 3 Behandlungseinheiten pro Woche

Verwendete Abkürzungen: KG-ZNS = Krankengymnastik-Zentrales Nervensystem, PNF = Propriozeptive Neuromuskuläre Faszillation

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie | Wirkstärke | Menge pro Packung | Durchschnittsverbrauch/Jahr |
|---|------------|-------------------|-------------------------------|
| zu bewertendes Arzneimittel | | | |
| Fampridin (Fampyra [®]) | 10 mg | 56 Tabletten | 730 Tabletten |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | | |
| Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie ¹ | – | – | 60 – 156 Behandlungseinheiten |

¹ KG-ZNS: neurophysiologische Techniken nach Bobath, Vojta oder PNF (Position Heilmittelkatalog: 20710 – 20712)

Verwendete Abkürzungen: KG-ZNS = Krankengymnastik-Zentrales Nervensystem, PNF = Propriozeptive Neuromuskuläre Faszillation

Kosten:**Kosten der Therapie:**

| Bezeichnung der Therapie | Kosten/Packung (Apothekenabgabepreis) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ^{1,2} |
|--|---------------------------------------|--|
| zu bewertendes Arzneimittel | | |
| Fampridin (Fampyra [®]) | 529,49 € | 461,76 € (2,05 € ¹ ; 65,68 € ²) |
| zweckmäßige Vergleichstherapie | | |
| | Kosten/Behandlungseinheit | |
| Bobath (20710) Vojta (20711) PNF (20712) | 18,61 € (GKV-HIS 2011)* | |

¹ Rabatt nach § 130 SGB V² Rabatt nach § 130a SGB V

* Durchschnittswert für KG-ZNS nach Bobath, Vojta oder PNF der Gesetzlichen Krankenversicherungen, HIS (Heilmittelinformationssystem) – Bundesbericht 2011, S. 13

Stand Lauer-Taxe 1. Juni 2012

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt**Jahrestherapiekosten:**

| Bezeichnung der Therapie | Therapiekosten pro Patient/Jahr |
|------------------------------------|---------------------------------|
| zu bewertendes Arzneimittel | |
| Fampridin (Fampyra [®]) | 6 002,88 € |



| Bezeichnung der Therapie | Therapiekosten pro Patient/Jahr |
|--|---------------------------------|
| zweckmäßige Vergleichstherapie | |
| Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie ^{1, 2} | 1 116,60 € – 2 903,16 € |

¹ KG-ZNS: neurophysiologische Techniken nach Bobath, Vojta oder PNF (Position Heilmittelkatalog: 20710 – 20712), Durchschnittswert für KG-ZNS nach Bobath, Vojta oder PNF der Gesetzlichen Krankenversicherungen, HIS (Heilmittelinformationssystem) – Bundesbericht 2011, S. 13
² Spannen unter Berücksichtigung der Versorgungsunter- und -obergrenzen bei 2 – 3 Therapieeinheiten pro Woche, entsprechend der Verordnungen im und außerhalb des Regelalters

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses am 2. August 2012 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. August 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken



Bundesministerium für Gesundheit

**Berichtigung
der Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung
von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Fampridin**

Vom 29. August 2012

Die oben genannte Bekanntmachung vom 2. August 2012 (BAnz AT 21.08.2012 B3) wird berichtigt. Der Absatz 1 lautet richtig wie folgt:

„Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am **2. August 2012** beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Juni 2012 (BAnz AT 10.08.2012 B5), wie folgt zu ändern:“

Die geänderte Textstelle ist in verstärkter Schrift dargestellt.

Berlin, den 29. August 2012

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Juli 2011 ein Dossier zum Wirkstoff Fampridin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 4. Oktober 2011 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassene Anwendungsgebiete von Fampridin (Fampyra™) gemäß Fachinformation:

Keine.

Weitere für die Behandlung des Anwendungsgebietes zugelassene Wirkstoffe (gegebenenfalls nur für Teilgebiete):

Keine.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse 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.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Dementsprechend wurden diese Kriterien bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Wirkstoff Fampridin angewendet. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Zu 1. Für die Indikation „zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS)“ sind in Deutschland derzeit keine Arzneimitteltherapien zugelassen. Gangstörungen, die aufgrund einer Spastik bestehen, könnten gegebenenfalls durch Spasmolytika positiv beeinflusst werden. Diese sind jedoch nicht in allen Fällen geeignet die Gehfähigkeit zu verbessern. Spasmolytika können Bestandteil einer optimalen, patientenindividuell angepassten Standardtherapie von Patienten mit MS sein.

Zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption stehen krankengymnastische Maßnahmen zur Auswahl, die im Rahmen des Heilmittelkataloges vergütet werden. Diese umfassen Krankengymnastik auf neurophysiologischer Grundlage sowie spezielle Methoden zur Behandlung zentraler Bewegungsstörungen nach Vollendung des 18. Lebensjahres, wie zum Beispiel Behandlungsverfahren nach Bobath, Vojta oder Propriozeptive Neuromuskuläre Faszilitation (PNF). Die verschiedenen Methoden werden zwischen Therapeut und Patient entsprechend der Ausprägung der Gangstörungen individuell abgestimmt, sodass in der Regel kein standardisierter sondern ein individuell erstellter Behandlungsplan zur Anwendung kommt. Krankengymnastik ist als ein Behandlungskonzept zu verstehen, welches auf die unterschiedlichen Komponenten des Bewegungsapparates und dessen Koordination einwirkt und somit das Gangbild und die Gehfähigkeit mit beeinflusst.

Zu 3. Bezogen auf das Anwendungsgebiet liegt bislang keine Bewertung des G-BA zum patientenrelevanten Nutzen für bestimmte Therapien vor.

Zu 4. In der Gesamtschau liegt die best verfügbare Evidenz hinsichtlich einer Verbesserung der Gehfähigkeit bei MS-Patienten für die Bewegungstherapie vor. Für weitere therapeutische Maßnahmen liegen keine Studien für dieses Anwendungsgebiet vor.

Zu 5. Das Kriterium der Auswahl der wirtschaftlicheren Therapie entfällt, da nicht mehrere vergleichbar wirksame Behandlungsoptionen zur Auswahl stehen.

Der G-BA stellt unter Berücksichtigung der genannten Kriterien fest, dass patientenindividuell festzulegende krankengymnastische Maßnahmen eine in der praktischen Anwendung bewährte und nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Behandlung zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose ist. Im klinischen Alltag wird Fampridin üblicherweise zusätzlich zu den die Gehfähigkeit des Patienten positiv beeinflussenden Maßnahmen eingesetzt werden und die Anwendung von Krankengymnastik nicht ersetzen, da Krankengymnastik in der Regel Teil einer bestmöglichen Therapie zur Behandlung von Gangstörungen der Patienten ist.

Eine optimale Behandlung der Grunderkrankung Multiple Sklerose, inklusive einer gegebenenfalls symptomatischen Therapie, wird vorausgesetzt.

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

Begründung:

Sinn und Zweck der Bewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist es, den therapeutischen Wert eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zu der etablierten Standardtherapie in der GKV in dem Anwendungsgebiet zu ermitteln. Dieser Zwecksetzung entspricht es, die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Kriterien zu ermitteln, die sich aus den Versorgungsstandard der GKV prägenden Vorschriften in §§ 2, 12 SGB V ableiten lassen und in § 6 AM-NutzenV ihren Niederschlag gefunden haben.

In Einklang mit den Einwänden der Stellungnehmer geht der G-BA davon aus, dass Fampridin zusätzlich zu den bisher eingesetzten Maßnahmen zur Verbesserung der Gehfähigkeit angewendet wird. Für die in Deutschland relevante Versorgungssituation wird für die ganz überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit Gangstörungen regelhaft Krankengymnastik als Behandlungsoption entsprechend den Leitlinien (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Stand: 27.06.2012) zu Verfügung gestellt. Demnach sind vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier die Nachweise für diese Patientenpopulation so führen, dass der Zusatznutzen von Fampridin als zusätzliche Therapie zur Krankengymnastik im Vergleich zu Krankengymnastik allein gezeigt wird.

In der vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung herangezogenen Zulassungsstudie von Fampridin wurden für etwa 16 % der Patienten und Patientinnen physiotherapeutische Maßnahmen dokumentiert. Die Gesamtpopulation der Zulassungsstudie entspricht nicht dem deutschen Versorgungskontext, da der weitaus überwiegende Teil der Studienpopulation keine Krankengymnastik erhalten hat. Eine Auswertung der entsprechenden Untergruppe der Patientinnen und Patienten, die Krankengymnastik und Fampridin oder Krankengymnastik und Placebo erhalten haben, wurde vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier oder in der Stellungnahme nicht vorgelegt. Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich von Fampridin alleine (und nicht als zusätzliche Therapie zur Krankengymnastik) gegenüber Krankengymnastik alleine ist methodisch nicht geeignet, die Fragestellung des G-BA zu beantworten und die fehlende Analyse der Untergruppe zu ersetzen.

In Bezug auf die Darstellung und Auswertung der relevanten Informationen der Zulassungsstudie bewertet der G-BA daher das Dossier als inhaltlich unvollständig. Damit gilt ein Zusatznutzen von Fampridin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt.

Nach § 35a Abs. 5b SGB V (neu), in der nach dritter Beratung des Bundestages verabschiedeten Fassung eines Zweiten Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften, BT-Drucks. 17/10156, kann ein pharmazeutischer Unternehmer nach einem bis zum 31. Dezember 2012 veröffentlichten Beschluss nach § 35a Abs.3 SGB V abweichend von § 35a Abs. 5 jederzeit eine erneute Nutzenbewertung beantragen, wenn der Zusatznutzen als nicht belegt gilt, weil die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt wurden. Der G-BA entscheidet über den Antrag innerhalb eines Monats.

Dessen ungeachtet wären im Dossier detailliertere Auswertungen zu den Nebenwirkungen von Fampridin wünschenswert. Im Dossier liegen lediglich zusammenfassende Daten zu der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und zu Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen vor. In der Fachinformation zu Fampridin wurde jedoch explizit auf bestimmte ausgewählte Nebenwirkungen von besonderem Interesse eingegangen, beispielsweise Krampfanfälle sowie Infektionen oder parasitäre Erkrankungen. Detaillierte Daten zu diesen Endpunkten wurden nicht vorgelegt.

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

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Der G-BA legt die vom IQWiG in der Dossierbewertung angegebenen Patientenzahlen dem Beschluss zugrunde.

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden, insbesondere hinsichtlich eines Nutzens von Fampyra, der über die Wirkungen auf die Gehgeschwindigkeit hinausgeht und in Bezug auf die frühe Erkennung von Respondern. Es wird eine Studie durchgeführt werden, um dies zu untersuchen.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

2.2.4 Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Fampridin wird kontinuierlich gemäß Fachinformation zwei Mal täglich eingenommen.

Für die Anwendung von Krankengymnastik sind keine definierten Vorschriften über Frequenz und Dauer der Anwendung festgelegt.

Die meisten Patienten benötigen eine Behandlung mit zwei bis drei Therapieeinheiten pro Woche, was bei Behandlung entsprechend dem Regelfall zu einer Gesamtzahl von 60 bis 84 Therapieeinheiten pro Jahr und bei einer durchgehenden Behandlung außerhalb des Regelfalls zu einer Gesamtzahl zwischen 104 und 156 Therapieeinheiten pro Jahr führen würde.

Es kann durchaus auch Patienten geben, für die eine Heilmitteltherapie in der laut Heilmittel-Katalog empfohlenen Mindestfrequenz des Regelfalls (d.h. 42 Therapieeinheiten p.a.) ausreichend ist, bzw. die im Durchschnitt über das Jahr einmal täglich eine TE benötigen (d.h. 260 Therapieeinheiten p.a.).

Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.

Kosten:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für den Wirkstoff Fampridin der Stand der Lauer-Taxe vom 1. Juni 2012 zugrunde gelegt.

Für die Berechnung der Kosten für die Krankengymnastik wird der Durchschnittswert für KG-ZNS nach Bobath, Vojta oder PNF der Gesetzlichen Krankenversicherungen zugrunde gelegt. (HIS (Heilmittelinformationssystem)- Bundesbericht 2011, S. 13)

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fampridin - Gemeinsamer Bundesausschuss Page 1 of 2



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fampridin

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Fampridin
- **Handelsname:** Fampyra®
- **Therapeutisches Gebiet:** Multiple Sklerose
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Biogen Idec GmbH

Fristen:

- **Beginn des Verfahrens:** 29.07.2011
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.05.2012
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2012
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2012

Bemerkungen

unterliegt der Übergangsfrist nach § 10 AM-NutzenV

- **Stellungnahmeverfahren**

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2012
- **Mündliche Anhörung:** 12.05.2012

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt – bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/14/>

22.05.2012

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Fampridin - 2011-07-20-D-013*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(154.5 kB, Word\)](#)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 23.05.2012 elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Fampridin - 2011-07-20-D-013*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 12.06.2012 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 05.06.2012 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldedfrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August 2012). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 12.06.2012 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 04.06.2012

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Therapiekosten, auch im Vergleich zur jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation | Eingangsdatum |
|--|---------------|
| Biogen Idec GmbH | 23.05.2012 |
| AkdÄ | 23.05.2012 |
| NeuroTransConcept | 14.05.2012 |
| Prof. Ralf Gold, Neurolog. Universitätsklinik Bochum | 20.05.2012 |
| Prof. Dr. Mathias Mäurer und Prof. Dr. Klaus Pfeifer | 22.05.2012 |
| Ärztlicher Beirat der DMSG, Bundesverband e.V., Prof. Hohlfeld und Prof. Koehler | 22.05.2012 |
| Prof. Dr. Volker Limmroth, Klinikum Köln-Merheim | 22.05.2012 |
| Prof. Dr. med. Thomas Henze, Reha-Zentrum Nittenau | 22.05.2012 |
| Prof. Dr. Tjalf Ziemssen, TU Dresden | 23.05.2012 |
| Novartis Pharma GmbH | 23.05.2012 |
| PD Dr. Michael Haupts, Augustahospital Anholt | 23.05.2012 |
| vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. | 23.05.2012 |
| Prof. Dr. Bernd Kieseier, Prof. Dr. Hans-Peter Hartung, Universität Düsseldorf | 23.05.2012 |
| Prof. Dr. Bernhard Hemmer, TU München | 29.05.2012 |

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

| Organisation | Name |
|------------------------------------|--|
| Biogen Idec GmbH | Fr. Patel Hr. Dr. Putzki Hr. Dr. Wernsdörfer Fr. Böhm |
| AkdÄ | Fr. Prof. Gundert-Remy Hr. Dr. Strik |
| Neuro Trans Concept | Hr. Dr. Lang Hr. Prof. Braune |
| KH Bad Mergentheim | Hr. Prof. Dr. Mathias Mäurer |
| DMSG, Marianne-Strauss-Klinik Berg | Hr. Prof. Koehler |
| Klinikum Köln-Merheim | Hr. Prof. Limmroth |
| TU Dresden | Hr. Prof. Ziemssen |
| Novartis Pharma GmbH | Fr. Freyer Hr. Dr. Sauer |
| Augustahospital Anholt | Hr. Prof. Haupts |

| Organisation | Name |
|---|---------------------------------|
| Vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. | Fr. Dabisch Hr. Dr. Dintsios |
| Universitätsklinikum Düsseldorf | Hr. Prof. Kieseier |
| TU München | Hr. Prof. Hemmer |

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der Biogen Idec GmbH

| | |
|-------------------|--------------------|
| Datum | 23.05.2012 |
| Stellungnahme zu | Fampyra®/Fampridin |
| Stellungnahme von | Biogen Idec GmbH |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Allgemeine Anmerkung zur Nutzenbewertung</p> <p>Die vom IQWiG im Rahmen des Berichts Nr. 129 vorgenommene Bewertung des Dossiers und damit mittelbar der Substanz Fampridin (Fampyra®) von Biogen Idec im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wird von uns, Biogen Idec GmbH, nicht geteilt.</p> <p>Fampridin ist die erste zugelassene medikamentöse Behandlungsoption zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei MS-Patienten (EDSS 4-7). Fampridin weist einen neuartigen und einzigartigen Wirkmechanismus auf: Verbesserung der Nervenleistung. Dies setzt direkt an der pathologischen Ursache der Gehbehinderung an. Fampyra® ist zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) mit Gehbehinderung zugelassen (EDSS 4-7). (Biogen Idec Ltd 2011; European Medicines Agency 2011)</p> <p>Die aktuellen Multiple Sklerose Leitlinien auf S2e Niveau der Deutschen Gesellschaft für Neurologie empfehlen Fampridin zur Verbesserung der Gehfähigkeit und Gehstrecke (DGN 2012).</p> <p>MS ist die häufigste neurologische Ursache für Behinderung im frühen Erwachsenenalter (Pugliatti et al. 2006). Die klinische und ökonomische Belastung durch MS ist hoch (Multiple Sclerosis Society 2009). Gehbehinderung stellt dabei aus Sicht der MS-Patienten eine der schwerwiegendsten Belastung dar (Halper et al. 2010). Einschränkungen in der Mobilität und damit verbundene Einschränkungen im Alltag werden von Betroffenen als größte Bürde angesehen. Eine Behinderung nach EDSS Schweregrad 4 bedeutet ‚Gehfähig ohne Hilfe und Rast für mindestens 500 m. Aktiv während ca. 12 Stunden pro Tag trotz relativ schwerer Behinderung‘ – eine Behinderung nach EDSS 7 bedeutet ‚Unfähig, selbst mit Hilfe, mehr als 5 m zu gehen. Weitgehend an den Rollstuhl gebunden. Bewegt den Rollstuhl selbst und transferiert ohne Hilfe‘. Bereits diese Definitionen legen dar, wie dra-</p> | |

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>matisch die Auswirkungen der Erkrankung auf die Mobilität im Leben der Patienten sind (Kurtzke 1983).</p> <p>Als einzige zugelassene Therapie verbessert Fampridin die durch MS entstandenen neurologischen Funktionsausfälle ursächlich für Gehbehinderung. Bei Ansprechen auf Fampridin verbessert sich die Gehbehinderung in einem objektiven und subjektiv beträchtlichen Umfang. Dabei gilt der Gehstreckentest über 25 Fuß = 7,62 Meter (Timed 25 Foot-Walk - T25FW) als valides Instrument mit etablierter Schwelle klinisch bedeutsamer Veränderungen und guter Vorhersagekraft (Hutchinson et al. 2007; Kieseier et al. 2012).</p> <p>Der medizinische Nutzen von Fampridin im Vergleich zu Placebo wurde im Dossier von uns, der Biogen Idec GmbH, mittels Meta-Analyse der Zulassungsstudien dargelegt. Zusammenfassend zeigte sich in allen mit der Gehgeschwindigkeit verknüpften Endpunkten ein statistisch signifikanter Vorteil von Fampridin gegenüber Placebo. Die Analyse ergab für den primären Endpunkt „Kontinuierliche Response im Timed 25 Foot-Walk (T25FW)“ einen deutlichen, statistisch signifikanten Vorteil von Fampridin gegenüber Placebo (Odds Ratio [OR] [95%-Konfidenzintervall, 95%-KI]: 6,86 [4,02; 11,71]). Die mittlere Verbesserung der Gehgeschwindigkeit lag in dieser Gruppe bei 25%. Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Gehgeschwindigkeit um mindestens 20% zeigte einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied zugunsten von Fampridin (OR [95%KI]: 3,01 [1,88; 4,80]). Beide Analysen belegen eine als klinisch relevant beschriebene Verbesserung der Gehgeschwindigkeit (Kieseier et al. 2012).</p> <p>Der Patientennutzen in Bezug auf die verbesserte Gehfähigkeit wurde zusätzlich mit Hilfe der Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12), einem validierten Endpunkt zur Messung der Auswirkungen der Gehbehinderung auf alltägliche Aktivitäten des Patienten (Mittelwertdifferenz: -3,27 [-5,43;-1,12]) gezeigt. Ein signifikant größerer Anteil an Patienten in der Fampridin-Gruppe erreichte den klinisch bedeutsamen Unterschied von 6 Punkten (OR [95%-KI]: 1,85 [1,25; 2,76]) (Hobart 2010).</p> | <p>Die Einwände haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da ein Zusatznutzen im Rahmen der vergleichenden Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie dargelegt werden muss.</p> <p>Eine Bindungswirkung an die Zulassung besteht für den G-BA insoweit, als das die vom G-BA identifizierten Patientengruppen von dem zugelassenen Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels erfasst sein müssen.</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Allgemeine Anmerkung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Vom Gemeinsamen Bundesausschuss G-BA wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt eine ‚Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie (einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika)‘.</p> <p>Direkte randomisierte Vergleiche (Head-to-head-Studien) existieren in diesem Zusammenhang nicht und ständen auch vor erheblichen methodischen Schwierigkeiten. Physiotherapiebehandlungen werden fast immer patientenindividuell ausgestaltet und sind damit äußerst variabel in Bezug Dauer, Häufigkeit oder eingesetztem Therapiekonzept. Auch die deutsche Heilmittelrichtlinie bildet keinen vordefinierten, validierten Physiotherapieplan für die Behandlung von Gehbehinderung bei MS ab. Somit müsste dieser erst durch den pharmazeutischen Unternehmer definiert werden. Aus diesen Gründen und der Unfähigkeit aktive Physiotherapiebehandlungen zur Verbesserung der Gehfähigkeit effektiv zu „verblinden“, ist Biogen Idec nicht der Ansicht, dass es machbar bzw. angemessen ist, einen glaubwürdigen, direkten Vergleich der Wirkung von Fampyra® im Vergleich zu Physiotherapie auf die Gehfähigkeit von Patienten mit MS zu etablieren.</p> | <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind insbesondere die Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA zu berücksichtigen. Der G-BA stellt vor dem Hintergrund der genannten Kriterien fest, dass patientenindividuell festzulegende krankengymnastische Maßnahmen eine in der praktischen Anwendung bewährte und nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Behandlung zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose ist. Im klinischen Alltag wird Fampridin üblicherweise zusätzlich zu den die Gehfähigkeit des Patienten positiv beeinflussenden Maßnahmen eingesetzt werden und die Anwendung von Krankengymnastik nicht ersetzen, da Krankengymnastik in der Regel Teil einer bestmöglichen Therapie zur Behandlung von Gangstörungen der Patienten ist.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht maßgeblich, ob die Studienlage einen direkten oder indirekten Vergleich des zu bewer-</p> |

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Zusätzlich wurde von uns in einer umfangreichen Literaturanalyse dargelegt, dass sich im Schrifttum für die Vergleichstherapie ‚Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie - einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika‘ keine ausreichende Evidenz auf gleichem Level findet. Es ist unsere Ansicht, dass an eine zweckmäßige Vergleichstherapie der gleiche Evidenz-Maßstab wie an die zu bewertende Therapie anzulegen ist. Nach Wortlaut des § 6 AM-NutzenV muss die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Maßstäben bestimmt werden, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergibt.</p> <p>Da das IQWiG den von uns vorgelegten indirekten Vergleich und die zugrundeliegende Literatursuche kritisiert, haben wir eine den IQWiG-Kriterien entsprechende breitere Suche nochmals durchgeführt. Auch bei dieser Suche konnte keine Studie identifiziert werden, die den Anforderungen an eine zweckmäßige Vergleichstherapie zur Nutzenbewertung voll entspricht. (Report der Firma Biogen Idec GmbH, siehe Anlage I)</p> <p>Weder die vom IQWiG namentlich aufgeführten Studien noch andere identifizierte und überprüfte Publikationen zu Studien der Physiotherapie genügen der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Einige Studien erbringen zwar Anhaltspunkte auf einen Nutzen der ‚Physiotherapie‘, stellen aber keine valide auf gleichem Evidenzniveau stehende Vergleichsbasis für die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Die Physiotherapie in diesen Studienpopulationen entspricht nicht den ‚Heilmittel-Richtlinien unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie‘ oder es lagen andere Ausschluss-</p> | <p>tenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulässt, sondern vielmehr ist die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 für das Indikationsgebiet festzustellen.</p> <p>Damit korrespondiert der Sinn und Zweck der vergleichenden Nutzenbewertung. Sinn und Zweck der Bewertung eines Arzneimittels mit einem neuen Wirkstoff im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ist es, den therapeutischen Wert eines neuen Arzneimittels im Verhältnis zu der etablierten Standardtherapie in der GKV zu ermitteln. Dieser Zwecksetzung entspricht es, die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Kriterien zu ermitteln, die sich aus den Versorgungsstandard der GKV prägenden Vorschriften in §§ 2, 12 SGB V ableiten lassen und in § 6 AM-NutzenV ihren Niederschlag gefunden haben.</p> <p>In der Gesamtschau liegt die best verfügbare Evidenz hinsichtlich einer Verbesserung der Gehfähigkeit bei MS-Patienten für die Bewegungstherapie vor. Für weitere therapeutische Maßnahmen liegen keine Studien für dieses Anwendungsgebiet vor. Krankengymnastik ist eine in der praktischen Anwendung bewährte und nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Behandlung zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose.</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>gründe vor, wie z.B. dass andere Patientenpopulationen untersucht wurden.</p> <p>Es muss als Ergebnis festgehalten werden, dass es eine ganze Reihe von randomisierten Studien an in der Regel kleinen Patientenpopulationen mit einem nicht ‚Vergleichstherapie-konformen‘ Physiotherapie-Regime und zum Teil erheblichem Verzerrungspotential gibt, von denen aber keine den engen Evidenzkriterien des G-BA und dem § 6 AM-NutzenV entspricht. Diese Studien können aufgrund diverser methodischer Einschränkungen nur einen Anhaltspunkt auf einen Nutzen der ‚Physiotherapie insgesamt‘ erbringen, stellen aber keine valide zweckmäßige Vergleichstherapie für Fampridin dar, da die Physiotherapie nicht entsprechend ‚Heilmittel-Richtlinien unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie‘ angewendet wird.</p> <p>Der geforderte Vergleich mit der Physiotherapie entsprechend Heilmittel-Richtlinie kann folglich nicht gemäß der vom G-BA und dem IQWiG geforderten Methodik durchgeführt werden, da es für die Physiotherapie selbst in der Patientengruppe der erwachsenen MS-Patienten mit einem EDSS-Score von 4-7 zwar viele Schilderungen des unmittelbaren Patientennutzens gibt, aber keine den Standards der evidenzbasierten Medizin vergleichbare Evidenz vorgelegt werden kann.</p> <p>Wir werden im Teil 2 dieser Stellungnahme zu spezifischen Aspekten des IQWiG Bewertungsberichts detailliert darlegen, an welchen Punkten wir eine abweichende Sicht dazu einnehmen. Die neu eingereichten Publikationen und das erneute Sichten der Physiotherapie-Literatur helfen zu dokumentieren bzw. unterstreichen, dass</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. keine Studien vergleichbarer Evidenzklasse vorliegen, die eine zweckmäßige Vergleichstherapie ‚Krankengymnastik gemäß Heilmittelrichtlinie unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie (einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika)‘ beschreiben – somit die Anforderungen des G-BA gemäß § 6 AM-NutzenV auf Basis der existierenden Literatur | <p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption stehen krankengymnastische Maßnahmen zur Auswahl, die im Rahmen des Heilmittelkataloges von der GKV erstattet werden. Aufgrund dieses Kriteriums können keine Maßnahmen außerhalb des Heilmittelkataloges als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden.</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>nicht erfüllbar waren;</p> <p>2. die vorgelegten Zulassungsstudien es erlauben, den Nutzen der Therapie mit Fampridin als patientenrelevant anzusehen. Im Detail:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Bezogen auf den primären Endpunkt (kontinuierliche Response im Timed 25 Foot-Walk) waren durchschnittlich mehr als ein Drittel der Studienpatienten, die mit Fampridin behandelt wurden, sog. T25FW-Responder verglichen mit weniger als 10% der mit Placebo behandelten Patienten. Um als T25FW-Responder zu gelten, musste ein Patient bei drei von vier Visiten mit Fampridin jeweils schneller sein als bei den 5 Visiten ohne das Präparat. Statt einer prozentualen Schwelle steht bei dieser Definition die Kontinuität des Ansprechens im Vordergrund. (Goodman et al. 2008; Goodman et al. 2009; Goodman et al. 2010) – Bezieht man sich dagegen auf die Gehgeschwindigkeit, wird allgemein eine Schwelle von 20% Veränderung als klinisch relevant betrachtet. (Hoogerworst et al. 2004; Kaufman et al. 2000; Kragt et al. 2006; Schwied et al. 2002; van Winsen et al. 2010) <ul style="list-style-type: none"> ○ Durchschnittlich nahm die Gehgeschwindigkeit der T25FW-REsponder unter Fampridin im Vergleich zu den Ausgangswerten um etwa 25% zu. (Goodman et al. 2008; Goodman et al. 2009; Goodman et al. 2010) ○ Unabhängig vom Responderkriterium des primären Endpunkts weist | <p>Ein Zusatznutzen im Rahmen der vergleichenden Nutzenbewertung nach § 35a SGB V muss gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie dargelegt werden. In Bezug auf die Darstellung und Auswertung der relevanten Informationen der Zulassungsstudie bewertet der G-BA das Dossier als inhaltlich unvollständig. Damit gilt ein Zusatznutzen von Fampridin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt. Folglich haben die Ergebnisse zu den dargestellten Endpunkten keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung. Die Verpflichtung eines pharmazeutischen Unternehmers für die Zulassung eines Arzneimittels dessen Qualität, therapeutische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit nachzuweisen setzt nicht den Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber der in der GKV-Versorgung etablierten Standardtherapie voraus. Zum einen sind die maßgeblichen Bewertungskriterien der Zulassungsprüfung einerseits und der Nutzenbewertung andererseits weder wortgleich formuliert noch inhaltlich kongruent. Es fehlt in den Regelungen in § 6 AM-NutzenV, die das Nähere zu den Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie regelt, jeglicher Anhaltspunkt dafür, dass der G-BA bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie an die Zulassungsstudie gebunden sei.</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>etwa ein Drittel der Gesamtheit aller mit Fampridin behandelten Patienten eine um $\geq 20\%$ verbesserte durchschnittliche Gehgeschwindigkeit auf (verglichen mit 11-15% aller mit Placebo-behandelten Patienten). (Fampyra® 2011)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Somit erzielen sowohl auf Basis des primären Endpunkts sowie des 20% Schwellenwertes ca. ein Drittel der mit Fampridin behandelten Patienten eine durchschnittliche Verbesserung ihres Gehvermögens, die zahlreiche externe Studien als patientenrelevant definieren. <p>– MSWS-12-Verbesserungen von 4 - 6 Punkten werden ebenfalls als klinisch relevant betrachtet. (Hobart 2010)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Die durchschnittlichen Veränderungen der MSWS-12-Scores im Vergleich zu den Ausgangswerten unter Fampridin T25FW-Respondern betrug > 6 Punkte. (Hobart 2010) ○ Patienten mit klinisch relevanter Veränderung der Gehgeschwindigkeit ($\geq 20\%$) zeigten ebenfalls klinisch relevante Veränderungen des MSWS-12 von > 6 Punkte. (Hobart 2010; Biogen Idec UK and Ireland, Data on File) <ul style="list-style-type: none"> • Objektive Verbesserungen im T25FW waren assoziiert mit subjektiven Verbesserungen des allgemeinen Gehvermögens aus Patienten-Sicht gemessen mit dem MSWS-12. <p>3. Fampridin einen hohen (Zusatz-)Nutzen für MS-Patienten aufweist, weil die bei</p> | |

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Respondern durch die Therapie ausgelöste Verbesserung der Gehfähigkeit einer „Umkehr der natürlichen Krankheitsprogression“ dem Niveau der Gehfähigkeit ca. 2 Jahre zuvor entspricht. Dies ist für die betroffenen Patienten als ‚dramatischer Effekt‘ zu werten, der in hohem Maße patientenrelevant ist; und</p> <p>4. die für die Gruppe der Patienten mit Multipler Sklerose der EDSS-Schweregrade 4-7 vorliegenden Studien nahelegen, dass eine intensive Krankengymnastik mit einer kontinuierlichen Intervention (außerhalb des Regelfalls) erfolgen sollte;</p> <p>5. Zusätzlich wird die Berechnung zu der Anwendungsfrequenz und den Kosten der Physiotherapie adressiert und deren Ergebnis den neueren Daten angepasst. Im Einzelnen wird</p> <ul style="list-style-type: none">– die IQWiG Berechnung der Kosten mit den aktuell verfügbaren Zahlen aktualisiert, da vom IQWiG teilweise alte Vertragsunterlagen herangezogen wurden;– der kontinuierliche Bedarf außerhalb des Regelfalls nochmals dargestellt, der laut Heilmittel-Richtlinien keine Behandlungspause vorsieht,– und der laut Beratungsgespräch zumindest den Vorgaben der fortlaufenden Krankengymnastik entsprechen würde. | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------------------|---|--|
| S.16, Z. 2-4 Z. 19-22 | <p><i>„Die Suchstrategien in MEDLINE, EMBASE sowie der Cochrane Library wurden insgesamt nicht mit ausreichender Sensitivität umgesetzt.“ (IQWiG, Dossierbewertung Fampridin)</i></p> <p><i>„In der Publikation von Glanville ist für den ausgewählten Filter lediglich eine Sensitivität von 82,78 % angegeben. Zudem kann dieser Filter keine neueren Publikationen identifizieren, da er keine Freitextbegriffe enthält und daher nur indizierte Publikationen gefunden werden können.“ (IQWiG, Dossierbewertung Fampridin)</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Zur Beurteilung des Zusatznutzens einer Behandlung mit Fampridin im Vergleich mit der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde initial eine Literaturrecherche durchgeführt, deren Sensitivität und Aktualität aufgrund der gewählten Methodik vom IQWiG kritisiert wird. Es ist demnach zu klären, ob durch die vom IQWiG geforderte breitere Suche (weitere) Publikationen identifiziert werden können, die sich als Vergleichsbasis für einen evidenzbasierten und IQWiG-Methoden-konformen Vergleich der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Fampridin eignen.</p> <p>Zu diesem Zweck haben wir eine breitere bibliografische Literaturrecherche durchgeführt, die den vom IQWiG herausgestellten Kriterien und der Fragestellung „Identifikation von Studien (RCT) zum Nutzen der Methoden der Physiotherapie entsprechend Heilmittel-Richtlinie zur Verbesserung der Gehfähigkeit von MS-Patienten der EDSS Schweregrade 4-7 – unter Voraussetzung einer opti-</p> | <p>Die nachgereichte Literaturrecherche hat keine Auswirkung auf die konkrete Nutzenbewertung, da ein Zusatznutzen im Rahmen der vergleichenden Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie dargelegt werden muss. Dazu liefert die vorgelegte Literaturrecherche keine weitere Evidenz.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist es nicht maßgeblich, ob die Studienlage einen direkten oder indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel zulässt oder nicht.</p> |

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>mierten Standardtherapie“ genügt, und die die zuvor eingereichte Recherche ergänzt. Damit sollten eventuell existierende neuere und andere Publikationen identifiziert werden, die Vergleiche mit der zu bewertenden Therapie ermöglichen.</p> <p>Die Recherchen wurden gemäß Verfahrensordnung G-BA und Methodenpapier IQWiG mit hoher Sensitivität gemäß Glanville (Glanville et al. 2006) durchgeführt. Zu der genutzten sequentiellen und individuell adaptierten bibliografischen Literaturrecherche in den Datenbanken</p> <ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE, • EMBASE, • Cochrane Central Register of Controlled Trials, • Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), • Database of Abstracts of Reviews of Effects (CDAR), • Health Technology Assessment Database (INAHTA) und • NHS Economic Evaluation Database (NHSEED) <p>und zur Selektion der Studien auf Basis von Abstracts bzw. Volltexten gibt der anhängende Report zur bibliographischen Literaturrecherche detailliert Auskunft. (Report der Firma Biogen Idec GmbH siehe Anlage I).</p> <p>Ergebnisse der zusätzlichen Literaturrecherche:</p> <p>Die umfassende bibliografische Literaturrecherche erzielte insgesamt 653 relevante Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n=225) wurden die verbleibenden 428 Publikationen auf Grundlage des Titels</p> | |

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>und – sofern verfügbar – der Abstracts nach den definierten Kriterien eingegrenzt. Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract konnten so 400 Publikationen begründet anhand der Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 8 , Einschluss- / Ausschlusskriterien‘ im Report der Firma Biogen Idec GmbH Anlage 1) als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen werden. Eine nicht sichere Beurteilung aufgrund der Informationen aus Titel und Abstract führte zur Überprüfung von 28 Publikationen im Volltext (siehe Abbildung 1 Flussdiagramm im Report der Firma Biogen Idec GmbH Anlage I). Alle 28 Publikationen von durchgeführten Studien lassen begründet darauf schließen, dass die in den zu Grunde liegenden Studien untersuchte Physiotherapie nicht den Anforderungen des G-BA entsprach. Deshalb mussten auch diese Studien letztlich begründet ausgeschlossen werden. (siehe Anlage 1 im Report der Firma Biogen Idec GmbH Anlage I).</p> <p>Aus Sicht der beiden unabhängigen Gutachter verdienen insgesamt 4 Studien eine detaillierte Einzelbetrachtung, von denen das IQWiG eine zumindest namentlich in einem anderen Kontext erwähnt hat. Diese werden im Rahmen von CONSORT-Extraktionen (siehe Anlage 2 – 5 im Report der Firma Biogen Idec GmbH Anlage I). detailliert berichtet, weil die in den Publikationen verfügbaren Informationen zumindest aus RCT zur Physiotherapie in einem Behandlungsschema oder einer Patientengruppe stammen, die den genannten G-BA Vorgaben inhaltlich „nahe kommen“. Folgende vier Studien werden in einer Kurzübersicht kontrastiert:</p> | |

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | | | | | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|---|---|--------------------------------|--|---|------------------|---|-----------------------|---|---|---------------------------|--|---|---------------------|--|---|--------------|--|---|--|--|--|--|--|--|
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="275 531 412 667">Studie</th> <th data-bbox="412 531 546 667">Anzahl Patienten [n]</th> <th data-bbox="546 531 719 667">Physiotherapie gemäß HMR</th> <th data-bbox="719 531 887 667">optimierte MS-Standardtherapie</th> <th data-bbox="887 531 1072 667">Vergleichsgruppe</th> <th data-bbox="1072 531 1328 667">Kommentar</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="275 667 412 1161">(Armutlu et al. 2001)</td> <td data-bbox="412 667 546 1161">26 (je 13 pro Intervention und Kontrolle)</td> <td data-bbox="546 667 719 1161">Ja, PNF in Kombination mit Frenkel Methode 4 Wochen 3 mal wöchentlich plus angeleitetes Heimtraining</td> <td data-bbox="719 667 887 1161">Nein (Ausschlussgrund)</td> <td data-bbox="887 667 1072 1161">gleiches Training zusätzlich mit Johnstone Luftpolsterschienen</td> <td data-bbox="1072 667 1328 1161">Als symptomatische Therapie wurde Amantadin eingesetzt, welches in Deutschland bei der Behandlung von MS-Patienten ‚Off-label‘ ist. Ausschlussgrund: Keine optimierte Standardtherapie</td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 1161 412 1394">(Hayes et al. 2011)</td> <td data-bbox="412 1161 546 1394">19 (10 Intervention + 10 Interventionen)</td> <td data-bbox="546 1161 719 1394">Nein, Standard-Trainingsprogramm (Aerobic Einheiten,</td> <td data-bbox="719 1161 887 1394">Keine Angabe</td> <td data-bbox="887 1161 1072 1394">Gleiches Training zusätzlich mit Ergometer: 4 Wochen 3 mal wöchentlich</td> <td data-bbox="1072 1161 1328 1394">In dieser Studie wurde Übungstraining mit einem Ausdauertraining auf einem Ergometer kombiniert in einer vergleich-</td> </tr> </tbody> </table> | Studie | Anzahl Patienten [n] | Physiotherapie gemäß HMR | optimierte MS-Standardtherapie | Vergleichsgruppe | Kommentar | (Armutlu et al. 2001) | 26 (je 13 pro Intervention und Kontrolle) | Ja, PNF in Kombination mit Frenkel Methode 4 Wochen 3 mal wöchentlich plus angeleitetes Heimtraining | Nein (Ausschlussgrund) | gleiches Training zusätzlich mit Johnstone Luftpolsterschienen | Als symptomatische Therapie wurde Amantadin eingesetzt, welches in Deutschland bei der Behandlung von MS-Patienten ‚Off-label‘ ist. Ausschlussgrund: Keine optimierte Standardtherapie | (Hayes et al. 2011) | 19 (10 Intervention + 10 Interventionen) | Nein, Standard-Trainingsprogramm (Aerobic Einheiten, | Keine Angabe | Gleiches Training zusätzlich mit Ergometer: 4 Wochen 3 mal wöchentlich | In dieser Studie wurde Übungstraining mit einem Ausdauertraining auf einem Ergometer kombiniert in einer vergleich- | | | | | | |
| Studie | Anzahl Patienten [n] | Physiotherapie gemäß HMR | optimierte MS-Standardtherapie | Vergleichsgruppe | Kommentar | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (Armutlu et al. 2001) | 26 (je 13 pro Intervention und Kontrolle) | Ja, PNF in Kombination mit Frenkel Methode 4 Wochen 3 mal wöchentlich plus angeleitetes Heimtraining | Nein (Ausschlussgrund) | gleiches Training zusätzlich mit Johnstone Luftpolsterschienen | Als symptomatische Therapie wurde Amantadin eingesetzt, welches in Deutschland bei der Behandlung von MS-Patienten ‚Off-label‘ ist. Ausschlussgrund: Keine optimierte Standardtherapie | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| (Hayes et al. 2011) | 19 (10 Intervention + 10 Interventionen) | Nein, Standard-Trainingsprogramm (Aerobic Einheiten, | Keine Angabe | Gleiches Training zusätzlich mit Ergometer: 4 Wochen 3 mal wöchentlich | In dieser Studie wurde Übungstraining mit einem Ausdauertraining auf einem Ergometer kombiniert in einer vergleich- | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | | | | | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|---|--------------|--|---|---|
| | | tionen und Ergo-meter) | Dehn-übungen, Gleichgewichts-training) 4 Wochen 3 mal wöchentlich 45-60 Minuten | | chentlich 45-60 Minuten plus angeleitetes Heimtraining | bar schwer erkrankten Patientengruppe. Ausschlussgrund Therapie nicht gem. HMR | |
| | (Lord et al. 1998) | 23 Je 10 mit Fazilitation und Aufgabenorientiertem Programm | Unklar für Fazilitation Individuell: aktive als auch passive Techniken, Steigerung bei Verbesserung der Einschränkung Ca. 3 x 3 h pro Woche / 16-19 1 h-Einheiten | Keine Angabe | Übungen mit Fokus auf Gehen und funktionelle Mobilität (Treppensteigen, Gehen in verschiedene Richtungen oder auf einem Laufband) Ca. 3 x 3 h pro Woche / 15-19 1 h-Einheiten | In dieser Studie wurden die primär subjektiven Studienendpunkte bei offenem Design von nur einem Untersucher/Therapeuten bestimmt. Laut IQWiG Methodik ist aus derart erhobenen Endpunkten kein Nutzen ableitbar. Kein Placeovergleich. Ausschlussgrund: | |

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | | | | | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|----------------------------|--|--------------|--|---|---|
| | | | über 5-7 Wochen | | über 5-7 Wochen | keine Information über optimierte Standardtherapie plus Bias in der Erhebung der Ergebnisse. | |
| | (Wiles et al. 2001) | 43 – davon 40 ausgewertet. | Ja, Physiotherapie ambulant im Krankenhaus, individualisierter Ansatz mit Fokus auf Entlastungstechniken. 8 Wochen je 2 x 45 min Einheiten | Keine Angabe | Physiotherapie zu Hause, individualisierter Ansatz mit Fokus auf spezielle funktionale Aktivitäten. 8 Wochen je 2 x 45 min Einheiten | In dieser Studie wurde eine ambulante Krankenhaus-therapie mit einer Therapie zu Hause verglichen. Kein Placebovergleich. Ausschlussgrund: keine Information über optimierte Standardtherapie. Empfehlung der Autoren für kontinuierliche Therapie, da die Intensität der angewendeten Therapie als zu gering für dauerhaften | |

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

| | | | | | | |
|---|--|--|--|--|---------------------------------------|---|
| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | | | | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
| | | | | | Behandlungserfolg eingeschätzt wurde. | <p>Einwand hat keine Auswirkung auf die konkrete Nutzenbewertung. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht maßgeblich, ob die Studienlage einen direkten oder indirekten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulässt, sondern vielmehr ist die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 für das Indikationsgebiet festzustellen.</p> <p>Anhand der vorliegenden Evidenzrecherche (siehe Anhang) wurde seitens des G-BA ausreichend Evidenz gesehen, dass Physiotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet festzustellen ist.</p> |
| Tabelle 1: Kurzübersicht Studien ,nahe‘ G-BA Vorgaben | | | | | | |
| Die berichteten Studien können zwar nicht als Basis eines indirekten Vergleichs herangezogen werden, beschreiben aber zumindest Einzelaspekte von Physiotherapieregimen in einem kontrollierten Setting. | | | | | | |
| Vorgeschlagene Änderung: | | | | | | |
| Insgesamt konnten weder aus der initialen noch aus der erneuten, aktualisierten Recherche Publikationen zu RCT identifiziert werden, die Ergebnisse einer „Physiotherapie zur Verbesserung der Gehfähigkeit von MS-Patienten der EDSS Schweregrade 4-7 entsprechend der Heilmittel-Richtlinie – unter Voraussetzung einer optimierten Standardtherapie“ berichten. Auch das IQWiG hat in seiner Bewertung keine derartigen Publikationen/Studien identifiziert. Somit ist für einen Vergleich mit der ‚zweckmäßigen Vergleichstherapie‘ keine Evidenz gemäß AM-NutzenV vorhanden. | | | | | | |
| Es stellt sich für uns die Frage, ob angesichts der dokumentierten Studienlage die Vergleichstherapie die Kriterien internationaler Standards evidenzbasierter Medizin einer ‚ zweckmäßigen Vergleichstherapie‘ nach § 35a SGB V wirklich erfüllt. | | | | | | |

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-------------------|---|--|
| S. 15 Z. 19-22 | <p><i>„In mehreren dieser ausgeschlossenen Studien wurden Messinstrumente verwendet, die sich nur marginal vom T25FW-Test unterscheiden [11-13] und somit für eine rein qualitative Bewertung des Zusatznutzens von Fampridin infrage gekommen wären (siehe Abschnitt 2.7.2.6.1).“ (IQWiG, Dossierbewertung Fampridin)</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG erwähnt in seinem Bewertungsdossier, dass bei der Literatursuche zur Vergleichstherapie möglicherweise auch Studien aufgrund einer falschen Methodik unter anderem ausgeschlossen wurden wegen nicht vergleichbarer Endpunkte. Studien, die andere als in den Zulassungsstudien zu Fampridin verwendete Instrumente zur Gehfähigkeit herangezogen haben, wurden von uns, der Biogen Idec GmbH, ausgeschlossen, da eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse aus unserer Sicht nicht möglich erschien. Namentlich erwähnt das IQWiG die drei Studien von Barrett (Barrett et al. 2009), Fuller (Fuller et al. 1996) und Lord (Lord et al. 1998), die aus IQWiG-Sicht potentiell für einen qualitativen Vergleich interessant sein könnten.</p> <p>Alle drei Studien erfüllen aus unserer Sicht nicht die vom G-BA aufgestellten Kriterien an die zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>Wie bereits in der Tabelle 1 dargestellt, muss die Studie von Lord (Lord et al. 1998) ausgeschlossen werden, da sie keinerlei Informationen zur optimierten MS-Standardtherapie enthält, und da zudem der alleinige Untersucher zugleich Therapeut aller Patienten beider Studienarme als auch Erheber/ Bewerter der Ergebnisse gewesen ist, welche die Autorengruppe als potentielle Schwäche</p> | <p>Der Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung, da es nicht maßgeblich ist, ob die Studienlage eine Bewertung zulässt oder nicht.</p> |

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>selbst anerkennt. Diese methodische Schwäche führt laut IQWiG Methodenpapier zu einer eingeschränkten Verwendbarkeit der Aussagen.</p> <p>Die Arbeit von Fuller (Fuller et al. 1996), beschreibt die stationäre Rehabilitation, die auch Physiotherapie umfasst, und die für durchschnittlich ca. 7 Stunden pro Woche stationär angewendet wird. Und die Arbeit von Barrett (Barrett et al. 2009) vergleicht 1-2 mal tägliche körperliche Übungen von 30 Minuten als Übungen zu Hause mit täglicher Elektrostimulation der Nerven.</p> <p>Das IQWiG hat diese ursprünglich von uns ausgeschlossenen Studien primär benannt, um auf die Nicht-Validität des von uns zuvor verwendeten Ausschlusskriteriums bei einem rein qualitativen Vergleich hinzuweisen. Gleichwohl erscheinen die Arbeiten in zwei Fällen ungeeignet (Fuller: ausgeschlossen wegen nicht passendem Studientyp; Barrett: ausgeschlossen wegen nicht passender Intervention), und in einem Fall nur stark eingeschränkt geeignet (Lord: ausgeschlossen wegen nicht passender CO-Medikation bzw. keine Angaben), Informationen zu einer möglichen Vergleichstherapie bereit zu stellen.</p> <p>Nebenbemerkung:</p> <p>Die identifizierten inhaltlich verwandten Studien beschreiben Therapien, die mit kontinuierlicher Anwendungsintensität durchgeführt wurden. Wiles (2001) mahnt auf Grund des direkt nach Interventionsende verschwindenden Effekts eine kontinuierliche Therapie an (Wiles et al. 2001). Van den Berg et al. (2006) äußern sich ähnlich (van den Berg et al. 2006).</p> | |

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|--|
| S. 15 Z. 14 S.20, Z. 7- 15 | <p><i>„Da der pU jedoch rein qualitativ vergleichende Aussagen zum Zusatznutzen von Fampridin trifft, ist der Ausschluss von Studien, in denen Messinstrumente zur Beurteilung der Gehfähigkeit verwendet werden, die eine hohe Vergleichbarkeit zum T25FW- und dem MSWS-12-Test aufweisen, aus Sicht des Instituts nicht nachvollziehbar [...] In mehreren dieser ausgeschlossenen Studien wurden Messinstrumente verwendet, die sich nur marginal vom T25FW-Test unterscheiden [...] und somit für eine rein qualitative Bewertung des Zusatznutzens von Fampridin infrage gekommen wären [...].“ (IQWiG, Dossierbewertung Fampridin)</i></p> <p><i>„Vor diesem Hintergrund ist unklar, aus welchem Grund nur Studien für den indirekten Vergleich relevant sind, in denen die Gehfähigkeit mit den Instrumenten T25FW und MSWS-12 erhoben wurde. Tatsächlich hat der pU 32 Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der in den Studien verwendeten Messinstrumente ausgeschlossen (siehe Anhang 4-C des Dossiers). Rein qualitative vergleichende Aussagen hätten aus Sicht des Instituts auch auf anderen Messinstrumenten beruhen können. So wurden in mehreren ausgeschlossenen Studien Messinstrumente verwendet, in denen die Patienten eine kurze Gehstrecke zurücklegen sollten und die sich somit nur marginal vom T25FW-Test unterscheiden [11-13].“ (IQWiG, Dossierbewertung Fampridin)</i></p> <p>Anmerkung: In den Studien mit Fampridin wurde die Gehfähigkeit vor allem anhand der im T25FW erzielten Gehgeschwindigkeit und des MSWS-12 beurteilt. Beide Instrumente gelten als Goldstandard für die quantitative Erfassung der Gehfähig-</p> | <p>In Bezug auf die Darstellung und Auswertung der relevanten Informationen der Zulassungsstudie bewertet der G-BA das Dossier als inhaltlich unvollständig. Damit gilt ein Zusatznutzen von Fampridin gegenüber der</p> |

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>keit bei Patienten mit MS und sind als einzige Verfahren vollständig in der Zielpopulation validiert.</p> <p>Der T25FW Test ist ein validiertes und standardisiertes Instrument zur Beurteilung der Gehfähigkeit in der Zielpopulation. Er liefert präzise Informationen über die Gehbeeinträchtigung des Patienten, erlaubt die Diskriminierung von Unterschieden zwischen Patienten und die Erfassung therapeutischer Effekte (Cohen et al. 2002; Dobkin 2006; Polman et al. 2010; Schwid et al. 2002). Die Gehstreckenmessung über kurze Distanz – 25 Fuß entsprechen ca. 7,6 Metern – kann von allen Patienten der Zielpopulation für Fampridin (MS-Patienten mit EDSS 4-7) bewältigt werden, inklusiv Patienten, die auf Gehhilfen angewiesen sind.</p> <p>Die Gehgeschwindigkeit hat, als nicht lineare Transformation der Gehzeit, hinsichtlich ihrer Verteilung bessere Eigenschaften und reagiert weniger sensitiv auf extreme Werte. Die maximale Gehgeschwindigkeit über eine kurze Distanz gilt als geeignet, sowohl die Qualität des Gehens als auch die Ausdauer des Patienten festzustellen, insbesondere bei aufgrund von MS stark behinderten Patienten (European Medicines Agency 2011). Verbesserungen der Gehgeschwindigkeit auch über kurze Distanz haben für den einzelnen MS-Patienten eine offensichtliche Relevanz für den Alltag, z. B. die Bewältigung einer Straßenüberquerung innerhalb einer Grünphase der Fußgängerampel.</p> <p>In den klinischen Studien mit Fampridin wurde der T25FW Test aus dem Stand heraus durchgeführt, d. h. Patienten standen mit beiden Füßen an der Startlinie. Die Zeitmessung begann, sobald ein Teil des Fußes die Startlinie passierte, und wurde beendet, sobald ein Teil des Fußes des Patienten die Ziellinie überquerte. Patienten wurden aufgefordert, so schnell wie möglich zu gehen; erforderliche</p> | <p>zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt. Folglich haben die Ergebnisse zu den dargestellten Endpunkten keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Gehhilfen waren erlaubt.</p> <p>Die MSWS-12 basiert auf einem 12 Fragen umfassenden Patientenfragebogen (Hobart et al. 2003). Sie gilt im klinischen Alltag und in der Fachliteratur als eine zuverlässige und valide Skala zur Verlaufskontrolle und zur patienteneigenen Bewertung der Wirksamkeit von Interventionen in Bezug auf die Verbesserung der Gehfähigkeit und wurde von der Scientific Advisory Group (SAG) der EMA als bestes verfügbares Messinstrument bewertet (European Medicines Agency 2011; Gijbels et al. 2010; Hobart 2010; McGuigan et al. 2004). Der MSWS-12 ist eine spezifische Messung in Bezug auf die Gehfähigkeit, die Einfluss auf die Lebensqualität hat. Dabei untermauert die MSWS-12 die objektive Bewertung der Gehgeschwindigkeit (T25FW) durch Elemente wie beispielsweise Gleichgewicht, Ausdauer und Gehstrecke, Anstrengung beim Gehen, etwaige Notwendigkeit von Hilfsmitteln beim Gehen sowie erhöhte Konzentration beim Gehen (Hobart et al. 2003). Die MSWS-12 gibt die subjektive, vom Patienten empfundene Verbesserung der Gehfähigkeit wieder und ist somit patientenrelevant. Als Kriterium für die Response eines einzelnen Patienten im MSWS-12 wurde eine Verbesserung von 6 Punkten auf der MSWS-12-Skala im Vergleich zum Ausgangswert herangezogen (Hobart 2010).</p> <p>In den drei folgenden vom IQWiG genannten Studien wurden Gehfähigkeit und Mobilität anhand der folgenden Parameter bewertet, allerdings genügt keiner dieser Endpunkte den Validierungskriterien, die für den T25FW und den MSWS-12 erfüllt sind:</p> <p>(1) Gehgeschwindigkeit im 10-Meter-Gehtest (mit 1 m Beschleunigungs- und Bremsstrecke) in einer vom Patienten selbst gewählten Geschwindigkeit. Ein</p> | |

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

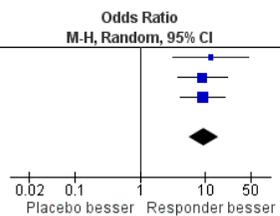
| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>weiterer Parameter war die innerhalb von 3 Minuten zurückgelegte Gehstrecke (Barrett et al. 2009).</p> <p>(2) Gehgeschwindigkeit im 5-Meter-Gehtest in einer vom Patienten selbst gewählten Geschwindigkeit, Rivermead Mobility Index u. a. (Fuller et al. 1996).</p> <p>(3) Gehgeschwindigkeit im 10-Meter-Gehtest: Patienten wurden aufgefordert, in ihrer normalen Geschwindigkeit zu gehen; Hilfsmittel und Orthosen waren erlaubt. Weitere Parameter waren Rivermead Mobility Index, Schrittlänge und Rivermead Visual Gait Assessment (Lord et al. 1998).</p> <p>Im Gegensatz zum T25FW, wurde der 10-Meter-Gehtest nie für Patienten mit MS validiert. Es bestehen methodologisch relevante Unterschiede in der Durchführung. Anders als der T25FW wird der 10-Meter-Gehtest mit „fliegendem“ Start durchgeführt, d. h. die Zeitmessung beginnt bzw. endet nach der Beschleunigungsphase bzw. vor dem Abbremsen (jeweils 1 oder 2 m), sodass die Patienten eine Strecke von deutlich mehr als 10 m zurücklegen. Trotz hoher Korrelation in Querschnittsstudien ist nicht bekannt (Gijbels et al. 2010), ob Änderungen ebenfalls eine hohe Korrelation aufweisen. Daher ist eine Gleichstellung des 10-Meter-Gehtests mit dem T25FW methodologisch nicht adäquat.</p> <p>Bezüglich der patientenseitigen Bewertung hat sich in erster Linie der MSWS-12 bewährt (European Medicines Agency 2011; Hobart 2010; Hobart et al. 2003). Der in den oben genannten Studien angewendete Rivermead Mobility Index hat in Patienten mit moderater MS (EDSS 4,5-6,5) keine signifikante Vorhersagekraft (Gijbels et al. 2010).</p> | |

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|--|
| | <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine</p> | |
| <p>S. 19 Z. 33-36 S. 20, Z. 1-3</p> | <p><i>„Diesem Begründungsansatz kann im Grundsatz gefolgt werden, wobei darauf hinzuweisen ist, dass ein nicht adjustierter indirekter Vergleich keine valide Methode zum Nachweis eines Zusatznutzens darstellt [4] und nur in Ausnahmefällen (dramatischer Effekt) als Hinweis auf einen Effekt gewertet werden kann. Der pU beschreibt jedoch kein methodisches Vorgehen, ob und wie ggf. vorliegende dramatische Effekte interpretiert werden sollen, und beschreibt auch keine dramatischen Effekte in den von ihm eingeschlossenen Studien.“ (IQWiG, Dossierbewertung Fampridin)</i></p> <p>Anmerkung: Das IQWiG zieht in seiner Dossierbewertung keine Schlussfolgerungen auf der Basis der vorgelegten nicht adjustierten indirekten Vergleiche. Das Institut betont, dass nicht adjustierte indirekte Vergleiche in der Regel für die Nutzenbewertung keine valide Analysemethoden darstellen. Wir, die Biogen Idec GmbH, möchten betonen, dass man sich durchaus des Mangels an Beweissicherheit eines solchen Vergleichs bewusst war. Im Dossier begründen wir, die Biogen Idec GmbH, die aus der Zwangslage entstandene Wahl des vorgelegten Nutzenbelegs. Als Begründung wurde</p> <p>(1) die allgemeine Schwierigkeit des Vergleichs einer medikamentösen gegenüber einer nicht medikamentösen Intervention,</p> | <p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich von Fampridin alleine (und nicht als zusätzliche Therapie zur Krankengymnastik) gegenüber Krankengymnastik alleine ist methodisch nicht geeignet, die Fragestellung des G-BA zu beantworten und die fehlende Analyse der Untergruppe zu ersetzen.</p> <p>In Bezug auf die Darstellung und Auswertung der relevanten Informationen der Zulassungsstudie bewertet der G-BA daher das Dossier als inhaltlich unvollständig. Damit gilt ein Zusatznutzen von Fampridin gegen-</p> |

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>(2) das Fehlen von direkt randomisierten Vergleichen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und</p> <p>(3) das Fehlen eines geeigneten Brückenkomparators auch vom IQWiG als nachvollziehbar akzeptiert.</p> <p>Es gibt Situationen, in denen die Entscheidungen über medizinische Interventionen auf Schlussfolgerungen beruhen, die nicht auf RCT basieren. Selbst Nutzenbelege lassen sich auf der Basis unkontrollierter Studien oder nicht adjustierter indirekter Vergleiche ableiten, nämlich dann, wenn ein dramatischer Effekt vorliegt (IQWiG 2011). Charakteristika eines dramatischen Effektes sind neben der Stärke des Effektes und der Schnelligkeit des Wirkungseintritts die biologische Plausibilität (Glasziou et al. 2007) .</p> <p>Das IQWiG definiert einen dramatischen Effekt anhand der folgenden Kriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) sicherer oder nahezu sicher vorhersagbarer Verlauf einer Erkrankung (2) es bestehen keine Behandlungsoptionen zur Beeinflussung dieses Verlaufs (3) ausreichend sichere Dokumentation des schicksalhaften Verlaufs der Erkrankung in der Literatur und der Diagnosestellung bei den Patientinnen und Patienten in der zu bewertenden Studie (4) Operationalisierung nach Glasziou (Glasziou et al. 2007): beobachtetes relatives Risiko von 5 bis 10 <p>Die Diagnosestellung bei MS ist trotz krankheitsmodifizierender Medikamente schicksalhaft. Auch wenn MS als die ‚Krankheit mit den 1000 Gesichtern‘ als</p> | <p>über der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt.</p> |

| <p>Seite, Zeile</p> | <p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> | <p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------|---|---|-----------|------------|---------------|---------------------|----------------------|------------|--|--------|-------|--------|-------|---------------------|---------------------|---------|----|----|---|----|-------|-------|---------------|---------|----|----|---|----|-------|------|---------------|---------|----|----|----|-----|-------|------|---------------|-----------------------|--|------------|--|------------|---------------|-------------|----------------------|--------------|----|--|----|--|--|--|--|--|
| | <p>heterogen beschrieben ist, so ist dennoch der schicksalhafte Verlauf der Erkrankung im Schrifttum wohl dokumentiert. Der Effekt, der bei den Fampridin-Respondern gesehen wird, ist in seiner Effektstärke so groß, dass von einem signifikanten und sprachlich sicher dramatischen Effekt gesprochen werden kann (Meta-Analyse der RCT mit Fampridin). Das Odds Ratio (OR) für die Verbesserung der Gehfähigkeit der Fampridin-Responder gegenüber Placebo anhand der 20%-igen Verbesserung der Gehgeschwindigkeit beträgt OR [95%-KI]: 9.58 [5.60, 16.39] bzw. OR [99%-KI]: 9.53 [4.69, 19.37] und weist somit einen (auch zum Niveau 1%) statistisch signifikanten dramatischen Vorteil von Fampridin aus.</p> <table border="1" data-bbox="273 925 1153 1141"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">Responder</th> <th colspan="2">Placebo</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Odds Ratio</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>M-H, Random, 95% CI</th> <th>M-H, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MS-F202</td> <td>11</td> <td>18</td> <td>5</td> <td>44</td> <td>16.4%</td> <td>12.26</td> <td>[3.25, 46.27]</td> </tr> <tr> <td>MS-F203</td> <td>41</td> <td>73</td> <td>8</td> <td>64</td> <td>37.8%</td> <td>8.97</td> <td>[3.75, 21.48]</td> </tr> <tr> <td>MS-F204</td> <td>30</td> <td>49</td> <td>15</td> <td>103</td> <td>45.8%</td> <td>9.26</td> <td>[4.19, 20.49]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td></td> <td>140</td> <td></td> <td>211</td> <td>100.0%</td> <td>9.58</td> <td>[5.60, 16.39]</td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td>82</td> <td></td> <td>28</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.16, df = 2 (P = 0.92); I² = 0% Test for overall effect: Z = 8.24 (P < 0.00001)</p>  <p>Abbildung 1: Meta-Analyse Verbesserung der Gehgeschwindigkeit anhand des Anteils der Patienten mit einer 20%-igen Verbesserung ihrer Gehgeschwindigkeit aus RCT; Responder versus Placebo</p> <p>Bei der MS Erkrankung ist überdies zu berücksichtigen, dass jegliche Veränderungen, im Positiven wie im Negativen, mit ‚dramatischen Auswirkungen‘ auf das</p> | Study or Subgroup | Responder | | Placebo | | Weight | Odds Ratio | | Events | Total | Events | Total | M-H, Random, 95% CI | M-H, Random, 95% CI | MS-F202 | 11 | 18 | 5 | 44 | 16.4% | 12.26 | [3.25, 46.27] | MS-F203 | 41 | 73 | 8 | 64 | 37.8% | 8.97 | [3.75, 21.48] | MS-F204 | 30 | 49 | 15 | 103 | 45.8% | 9.26 | [4.19, 20.49] | Total (95% CI) | | 140 | | 211 | 100.0% | 9.58 | [5.60, 16.39] | Total events | 82 | | 28 | | | | | |
| Study or Subgroup | Responder | | Placebo | | Weight | Odds Ratio | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Events | Total | Events | Total | | M-H, Random, 95% CI | M-H, Random, 95% CI | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MS-F202 | 11 | 18 | 5 | 44 | 16.4% | 12.26 | [3.25, 46.27] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MS-F203 | 41 | 73 | 8 | 64 | 37.8% | 8.97 | [3.75, 21.48] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MS-F204 | 30 | 49 | 15 | 103 | 45.8% | 9.26 | [4.19, 20.49] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Total (95% CI) | | 140 | | 211 | 100.0% | 9.58 | [5.60, 16.39] | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Total events | 82 | | 28 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>tägliche Leben der unter den über Jahre zunehmenden Behinderungen leidenden Patienten einhergehen können. Der beschriebene Effekt von Fampridin in diesem Kontext ist für den Patienten bedeutend.</p> <p>Die Prävention und/oder Modifikation von Krankheitsschüben wie auch die Prävention oder Verzögerung des Auftretens von Behinderungen als Folge von Schüben sind bedeutungsvolle Ziele der MS-Behandlung (European Medicines Agency 2006). Das Fortschreiten der Behinderung als Folge von Krankheitsschüben kann bisher nicht durch evaluierte Surrogatparameter ausgedrückt werden. Die Gehfähigkeit gemessen an der Gehgeschwindigkeit im T25FW als unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt nimmt in einer vergleichbar schwer erkrankten Patientenpopulation über zwei Jahre um ca. 19 % ab. (Cohen et al. 2002; Krishnan et al. 2012) (Information als Poster beim Kongress der American Academy of Neurology Meeting, New Orleans, 2012). Ein solcher Verlust an Gehgeschwindigkeit wird dabei faktisch umgekehrt auf den Stand ca. 2 Jahre zuvor. Dies wird zurückgeführt auf den anhaltenden positiven Effekt der Verbesserung der Gehfähigkeit bei den Respondern.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Umkehr des Verlusts an Gehfähigkeit auf den Stand ca. 2 Jahre zuvor kann dramatische Auswirkungen auf das tägliche Leben von MS-Patienten haben. Zahlreiche Studien belegen die Relevanz dieser Veränderungen für respondierende Patienten, auf dem objektivem wie auf dem subjektiven Endpunkt (T25FW, MSWS-12).</p> | |

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|---|
| <p>S. 22, Z. 32-34 u. S. 23, Z. 1-2 S. 23, Z. 17-22</p> | <p>„Für die Physiotherapie gibt der pU eine kontinuierliche Anwendungshäufigkeit an 365 Tagen im Jahr an. Dies entspricht nicht dem Regelfall nach Heilmittelrichtlinie des G-BA [27]. Hier werden nach definierten Verordnungsmengen behandlungsfreie Intervalle vorgesehen. Einen Ausnahmefall bildet die langfristige Genehmigung von Verordnungen außerhalb des Regelfalls.“ (IQWiG, Dossierbewertung Fampridin)</p> <p>„Demnach geht das Institut von einer unteren Versorgungsgrenze bei einer jährlichen Behandlungsfrequenz entsprechend dem Regelfall mit 120 Behandlungseinheiten (30 Behandlungseinheiten, danach 12 Wochen behandlungsfreies Intervall) aus. Weiterhin wird eine Versorgungsobergrenze außerhalb des in den Heilmittelrichtlinien beschriebenen Regelfalls von 260 Behandlungen jährlich (5 wöchentliche Behandlungen kontinuierlich) angenommen“. (IQWiG, Dossierbewertung Fampridin)</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Laut Heilmittelkatalog 2011 (Heilmittelkatalog 2011) und § 7 der Heilmittelrichtlinie des G-BA (Heilmittelrichtlinie 2011) liegt der Heilmittelverordnung ein definierter Regelfall zugrunde. „Dieser Regelfall geht von der Vorstellung aus, dass mit dem der Indikation zugeordneten Heilmittel im Rahmen der Gesamtverordnungsmenge des Regelfalls das angestrebte Therapieziel erreicht werden kann.“ (§ 7 (1) Satz 2 Heilm-RL) Zur Vermeidung von Sekundärfolgen und zur Verbesserung funktioneller Einschränkungen gehört laut den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie die ‚Krankengymnastik (DGN 2012). Dabei richtet</p> | |

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>sich die Verordnungsmenge nach dem medizinischen Erfordernis des Einzelfalls (§ 7 (3) 1. Halbsatz). Für den Fall, dass sich die Behandlung mit der im Heilmittelkatalog bestimmten Gesamtverordnungsmenge nicht abschließen lässt, sind weitere Verordnungen möglich, so genannte Verordnungen außerhalb des Regelfalls (§ 8 (1) Satz 1).</p> <p>Da Fampridin nur für die Behandlung von Patienten mit einer Behinderung des Schweregrads EDSS 4-7 zugelassen ist, sind bereits Patienten betroffen, die einen erhöhten Leidensdruck spüren. Deshalb sollten solche Patienten auch unter der HeilM-RL außerhalb des Regelfalls behandelt werden.</p> <p>Nach § 8 (1) der HeilM-RL ist festgelegt, dass die Verordnung außerhalb des Regelfalls, insbesondere längerfristige Verordnungen möglich sind, wenn „sich die Behandlung mit der nach Maßgabe des Heilmittelkatalogs bestimmten Gesamtverordnungsmenge nicht abschließen“ lässt. Eine Behandlung der Gehfähigkeit bei MS-Patienten fällt gemäß Heilmittelkatalog in den Indikationsschlüssel ZN2a, b, oder c mit einer Verordnungsmenge von 30 Einheiten pro Behandlungsintervall und anschließendem 12 wöchigen behandlungsfreiem Intervall (Heilmittelkatalog 2011).</p> <p>Für Patienten mit MS und Behinderungen gemäß der EDSS-Schweregrade 4-7 ist allerdings regelhaft davon auszugehen, dass sich die Behandlung nicht im Rahmen der Gesamtverordnungsmenge nicht innerhalb des Regelfalls nach HeilM-RL abschließen lässt. Die Verordnung von Physiotherapie zur Behandlung der Gehbehinderung bei MS-Patienten (EDSS 4-7) findet folglich regelhaft außerhalb des „Regelfalles“ (§ 8 HeilM-RL) statt.</p> | |

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Für diesen Fall legt die Heilmittel-Richtlinie in § 8 Absatz 2 explizit fest, dass „bei Verordnungen außerhalb des Regelfalls [...] nach vorausgegangenem Heilmittelanwendungen kein behandlungsfreies Intervall zu beachten ist.“ Es ist bei MS-Patienten mit einem EDSS Wert von 4-7 davon auszugehen, dass eine Verordnungspause regelhaft entfällt.</p> <p>Weiter wird im § 8 (Abs. 4, 5) geregelt, dass die Krankenkasse ein Genehmigungsverfahren etablieren kann, welches die Begründung der Verordnung außerhalb des Regelfalls prüft. In der Prüfungszeit wird die Kostenübernahme unabhängig vom Ergebnis der Prüfungsentscheidung gewährleistet. Uns, Biogen Idec GmbH, sind keine Unterlagen zugänglich, nach denen feststellbar ist, ob ein solches Prüfungsverfahren derzeit existiert. Wir gehen deshalb davon aus, dass die Krankenkassen auf ein Genehmigungsverfahren nach § 8 (Abs. 4 S. 3) verzichten, welches die gleiche Rechtswirkung hat wie eine erteilte Genehmigung. Des Weiteren gehen wir davon aus, dass bei Verordnungen außerhalb des Regelfalls, zu denen die Verordnungen von Physiotherapie bei MS-Patienten (EDSS 4-7) gehören, keine Behandlungspause einzuhalten ist.</p> <p>In der Niederschrift vom Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, (Gemeinsamer Bundesausschuss 2011) steht (S. 4): <i>„Seitens der Geschäftsstelle wird darauf hingewiesen, dass die Therapie mit Fampridin, entsprechend den Angaben aus der Beratungsanforderung, eine regelmäßige Einnahme des Medikamentes vorsieht. Somit sind bezüglich der Vergleichstherapie auch nur die Kosten der fortlaufenden Krankengymnastik zu berücksichtigen.“</i></p> <p>Da die Kosten für eine „fortlaufende“ Krankengymnastik zu berücksichtigen sind,</p> | <p>Für die Anwendung von Krankengymnastik sind keine definierten Vorschriften über Frequenz und Dauer der Anwendung festgelegt.</p> <p>Die meisten Patienten benötigen eine Behandlung mit zwei bis drei Therapieeinheiten pro Woche, was bei Behandlung entsprechend dem Regelfall zu einer Gesamtzahl von 60 bis 84 Therapieeinheiten pro Jahr und bei einer durchgehenden Behandlung außerhalb des Regelfalls zu einer Gesamtzahl zwischen 104 und 156 Therapieeinheiten pro Jahr führen würde.</p> <p>Es kann durchaus auch Patienten geben, für die eine Heilmitteltherapie in der laut Heilmittel-Katalog empfohlenen Mindestfrequenz des Regelfalls (d.h. 42 Therapieeinheiten p.a.) ausreichend ist, bzw. die im Durchschnitt über das Jahr einmal täglich eine TE benötigen (d.h. 260 Therapieeinheiten p.a.).</p> |

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | <p>gehen wir, Biogen Idec GmbH, davon aus, dass die Physiotherapie außerhalb des Regelfalls anzuwenden ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Daher ist der Behandlungsverbrauch für die zweckmäßige Vergleichstherapie, außerhalb des Regelfalls, auf 260 Behandlungen pro Jahr fest zu legen.</p> | <p>Für die Berechnung der Kosten für die Krankengymnastik wird der Durchschnittswert für KG-ZNS nach Bobath, Vojta oder PNF der Gesetzlichen Krankenversicherungen zugrunde gelegt. (HIS (Heilmittelinformationssystem)- Bundesbericht 2011, S. 13)</p> |
| S. 24, Z.6-8 | <p>„Nach Ansicht des Instituts ist hier eine Versorgungsober- und -untergrenze darzustellen und die Position 20501 „Krankengymnastische Behandlung auf neurophysiologischer Basis“ zu ergänzen.“ (IQWiG, Dossierbewertung Fampridin)</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG bemängelt, dass in der Berechnung der Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie die Positionsnummer 20501 „Krankengymnastische Behandlung auf neurophysiologischer Basis“ nicht aufgeführt worden ist. Da die Behandlung mit Fampridin nur für Patienten mit einem EDSS von 4-7 zugelassen ist, sind Patienten betroffen, die bereits einen erhöhten Leidensdruck spüren. Daher sollte diese Patientengruppe mit den speziell zur Behandlung von zentralen Bewegungsstörungen aufgeführten Behandlungsmethoden Bobath, Vojta und PNF (Propriozeptive Neuromuskuläre Fazilitation) mit den Positionsnummern 20710-20712 behandelt werden. Dies ist im Kern auch in den Definitionen des Heilmittelkataloges nachzulesen, die für die Position „KG-ZNS“ explizit defi-</p> | <p>Für die Berechnung der Kosten für die Krankengymnastik wird der Durchschnittswert für KG-ZNS nach Bobath, Vojta oder PNF der Gesetzlichen Krankenversicherungen zugrunde gelegt. (HIS (Heilmittelinformationssystem)- Bundesbericht 2011, S. 13).</p> |

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>niert: „Spezielle Krankengymnastik zur Behandlung von Erkrankungen des ZNS bzw. des Rückenmarks nach Vollendung des 18. Lebensjahrs unter Einsatz der neurophysiologischen Techniken nach Bobath, Vojta oder PNF (Propriozeptive Neuromuskuläre Fazilitation).“ (Heilmittelkatalog 2011). Die KG = Allgemeine Krankengymnastik laut Heilmittelkatalog erfüllt wegen der kurzen Zeitdauer nicht die Anforderungen der Literatur an eine nutzbringende Intervention. Insofern weist bereits die Leitlinie der DGN 2008 (DGN 2008) auch explizit darauf hin, dass in mehreren Studien gezeigt werden konnte, dass multidisziplinäre Rehabilitationsverfahren einen positiven Effekt auf die Besserung der Mobilität und Verminderung der Behinderung haben können (DGN 2008)</p> <p>Es ist daher nicht nachvollziehbar, dass das IQWiG zwar die Position 20501 der ‚Allgemeinen Krankengymnastik‘ zusätzlich aufführt, aber unerwähnt lässt, dass es auch standardisierte Kombinationen von drei oder mehr Maßnahmen der Physiotherapie bei Vorliegen komplexer Schädigungsbilder zur Erreichung eines therapeutisch zweckmäßigen Synergismus gibt, die in einem direkten zeitlichen Zusammenhang in derselben Praxis durchgeführt werden können. Der Schwerpunkt bei der ‚Standardisierten Heilmittelkombination D1‘ liegt insbesondere bei der Behandlung aktiver/passiver Bewegungs-einschränkungen mit Maßnahmen der Bewegungstherapie wie Krankengymnastik oder manueller Therapie vor. Da diese laut Leitlinie wie oben beschrieben im Rahmen der ‚optimierten Standardtherapie‘ (Text nach G-BA-Auftrag) bzw. Basisversorgung (Text nach Leitlinie) erbracht werden können, ist festzustellen, inwieweit nicht diese kombinierten Heilmittelkombinationen die tatsächliche zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen.</p> | |

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|---|
| | <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Als Behandlungsdauer für Physiotherapie / Krankengymnastik sind regelhaft mindestens 260 Tage pro Jahr anzusetzen.</p> <p>Als mögliche Abrechnungsziffern sind die Leitlinienkonformen Ziffern 20710 bis 20712 (spezielle Krankengymnastiken zur Behandlung von zentralen Bewegungsstörungen nach Bobath, Vojta und PNF, bei Patienten nach Vollendung des 18. Lebensjahres) anzuwenden.</p> <p>Die Kosten der krankengymnastischen Behandlung mit der Positionsnummer 20501 sollte nicht einbezogen werden, da bei MS-Patienten mit dem Schweregrad EDSS 4-7 eine intensive und professionelle Behandlung nach den Ziffern 20710, 20711 und 20712, durchgeführt von speziell ausgebildeten Physiotherapeuten, als zweckmäßiger zu werten ist.</p> | |
| S. 24, Z. 31-36 S. 25, Z. 1-2 | <p><i>„Die Vergütung der Behandlungseinheiten wird aus Sicht des Instituts als falsch (zu hoher Mittelwert) dargestellt. Des Weiteren wird eine kostengünstigere Position für eine Behandlungseinheit (Position 20501: Krankengymnastische Behandlung auf neurophysiologischer Basis) nicht aufgeführt (siehe 3.2.3). Das Institut berechnet eine Versorgungsobergrenze von 5145,40 € (Vergütung der Ersatzkassen in den alten Bundesländer, Positionen 20710 bis 20712) und eine Versorgungsuntergrenze von 1353,60 € (Vergütung der AOK in den neuen Bundesländern, Position 20501) [30,31]. Diese Vergütungssätze werden als Referenzwerte gewählt, um eine Spannbreite darzustellen.“ (IQWiG, Fampridin Nutzenbewertung)</i></p> | |

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | <p>Anmerkung:</p> <p>Die Darstellung der Kosten sowie der Budgetauswirkung ist durch das IQWiG in der Nutzenbewertung nicht anhand der aktuellen derzeit gültigen Vergütungsvereinbarungen vorgenommen worden. Das IQWiG stellt „den Wert für die Versorgungsobergrenze exemplarisch an der Vergütung der Ersatzkassen für die alten Bundesländer mit 19,79 € (Position 20710 bis 20712) dar...“ und bezieht sich als Quelle auf die Vergütungsvereinbarung der Ersatzkassen mit Verbänden von physiotherapeutischen Leistungserbringern aus dem Jahr 2009 (Vergütungsvereinbarung 2009). Diese Vergütungsvereinbarungen nach § 125 SGB V für die Abrechnung physiotherapeutischer Leistungen werden jedoch in der Regel jährlich zwischen den jeweiligen regionalen Vertragspartnern neu vereinbart. In der derzeit gültigen (ab 01.04.2012) Vergütungsvereinbarung der Ersatzkassen (Vergütungsvereinbarung 2012) beträgt der Wert für die Positionen 20710 bis 20712: 20,70 € bzw. in der bis zum 31.03.2012 gültigen Vereinbarung: 20,26 € (Vergütungsvereinbarung 2011).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Dadurch, dass die Position 20501 nicht zur Verbesserung der Gehfähigkeit von MS-Patienten mit einem EDSS von 4-7 geeignet ist und durch die Verwendung der aktuellen Vergütungsvereinbarungen ergeben sich die folgenden neuen</p> | <p>Für die Berechnung der Kosten für die Krankengymnastik wird der Durchschnittswert für KG-ZNS nach Bobath, Vojta oder PNF der Gesetzlichen Krankenversicherungen zugrunde gelegt. (HIS (Heilmittelinformationssystem)- Bundesbericht 2011, S. 13).</p> |

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|---|---|--|--|---|--|--------|-------|-----------------|-----------------|------------------|-----|-------|-------------|-------|-------|-------------|
| <p>Vergütungsgrenzen (Vergütungsvereinbarung 2011):</p> <table border="1" data-bbox="280 611 1281 1241"> <thead> <tr> <th data-bbox="280 611 454 954">Vergleichs- therapie Physiothe- rapie</th> <th data-bbox="454 611 629 954">Abrechen- bare Leis- tungen Po- sitions- nummern</th> <th data-bbox="629 611 806 954">Vergütung AOK / Er- satz-kassen in Euro</th> <th data-bbox="806 611 1037 954">Versorgungs- obergrenze Heilmittel- richtlinie außer- halb des Regel- falls AOK/ Er- satz-kassen in Euro</th> <th data-bbox="1037 611 1281 954">Versorgungs- untergrenze Heilmittel-richtlinie Regelfall AOK/Ersatz- kassen in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="280 954 454 1075">Bobath</td> <td data-bbox="454 954 629 1075">20710</td> <td data-bbox="629 954 806 1075">13,91/ 20,26</td> <td data-bbox="806 954 1037 1075" rowspan="3">3616,60/5267,60</td> <td data-bbox="1037 954 1281 1075" rowspan="3">1669,20/ 2431,20</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 1075 454 1161">PNF</td> <td data-bbox="454 1075 629 1161">20711</td> <td data-bbox="629 1075 806 1161">18,75/20,26</td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 1161 454 1241">Vojta</td> <td data-bbox="454 1161 629 1241">20712</td> <td data-bbox="629 1161 806 1241">18,75/20,26</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabelle 2: Vergütung Physiotherapie nach Vereinbarung für 2011</p> | | | Vergleichs- therapie Physiothe- rapie | Abrechen- bare Leis- tungen Po- sitions- nummern | Vergütung AOK / Er- satz-kassen in Euro | Versorgungs- obergrenze Heilmittel- richtlinie außer- halb des Regel- falls AOK/ Er- satz-kassen in Euro | Versorgungs- untergrenze Heilmittel-richtlinie Regelfall AOK/Ersatz- kassen in Euro | Bobath | 20710 | 13,91/ 20,26 | 3616,60/5267,60 | 1669,20/ 2431,20 | PNF | 20711 | 18,75/20,26 | Vojta | 20712 | 18,75/20,26 |
| Vergleichs- therapie Physiothe- rapie | Abrechen- bare Leis- tungen Po- sitions- nummern | Vergütung AOK / Er- satz-kassen in Euro | Versorgungs- obergrenze Heilmittel- richtlinie außer- halb des Regel- falls AOK/ Er- satz-kassen in Euro | Versorgungs- untergrenze Heilmittel-richtlinie Regelfall AOK/Ersatz- kassen in Euro | | | | | | | | | | | | | | |
| Bobath | 20710 | 13,91/ 20,26 | 3616,60/5267,60 | 1669,20/ 2431,20 | | | | | | | | | | | | | | |
| PNF | 20711 | 18,75/20,26 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vojta | 20712 | 18,75/20,26 | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | | | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|---|--|---|--|--|--|---|--|--------|-------|-----------------|----------------------|-------------------|-----|-------|-------------|-------|-------|-------------|
| Beziehungsweise gültig ab 01.04.2012 (Vergütungsvereinbarung 2012) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th>Vergleichs- therapie Physio- therapie</th> <th>Abrechen- bare Leis- tungen Po- sitions- nummern</th> <th>Vergütung AOK / Er- satz-kassen in Euro</th> <th>Versorgungs- obergrenze Heilmittel- richtlinie au- ßerhalb des Regelfalls AOK/Ersatzkas- sen in Euro</th> <th>Versorgungs- untergrenze Heil- mittelrichtlinie Re- gelfall AOK/Ersatz- kassen in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Bobath</td> <td>20710</td> <td>13,91/ 20,70</td> <td rowspan="3">3616,60 / 5382,00</td> <td rowspan="3">1669,20 / 2484,00</td> </tr> <tr> <td>PNF</td> <td>20711</td> <td>18,75/20,70</td> </tr> <tr> <td>Vojta</td> <td>20712</td> <td>18,75/20,70</td> </tr> </tbody> </table> | | | | | | Vergleichs- therapie Physio- therapie | Abrechen- bare Leis- tungen Po- sitions- nummern | Vergütung AOK / Er- satz-kassen in Euro | Versorgungs- obergrenze Heilmittel- richtlinie au- ßerhalb des Regelfalls AOK/Ersatzkas- sen in Euro | Versorgungs- untergrenze Heil- mittelrichtlinie Re- gelfall AOK/Ersatz- kassen in Euro | Bobath | 20710 | 13,91/ 20,70 | 3616,60 / 5382,00 | 1669,20 / 2484,00 | PNF | 20711 | 18,75/20,70 | Vojta | 20712 | 18,75/20,70 |
| Vergleichs- therapie Physio- therapie | Abrechen- bare Leis- tungen Po- sitions- nummern | Vergütung AOK / Er- satz-kassen in Euro | Versorgungs- obergrenze Heilmittel- richtlinie au- ßerhalb des Regelfalls AOK/Ersatzkas- sen in Euro | Versorgungs- untergrenze Heil- mittelrichtlinie Re- gelfall AOK/Ersatz- kassen in Euro | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Bobath | 20710 | 13,91/ 20,70 | 3616,60 / 5382,00 | 1669,20 / 2484,00 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PNF | 20711 | 18,75/20,70 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vojta | 20712 | 18,75/20,70 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tabelle 3: Vergütung Physiotherapie nach Vereinbarung für 2012 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | <p>„Für die Vergleichstherapie berechnet das Institut für die obere Versorgungsgrenze 231 964 200,00 € (Zielpopulation 43 100 x 5382,00 €) –268 561 800 € (Zielpopulation 49 900 x 5382,00 €)...“ bzw. laut Vergütungsvereinbarung gültig bis 31.03.2012 für die obere Versorgungsgrenze 227 033 560 € (Zielpopulation 43 100 x 5267,60 € - 262 853 240 € (Zielpopulation 49 900 x 5267,60 €) und für die untere Versorgungsgrenze 71 942 520,00 € (Zielpopulation 43 100 x 1669,20 €) – 83 293 080,00 € (Zielpopulation 49 900 x 1669,20 €).</p> | |
| | <p>Fazit zum speziellen Teil:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Es liegen für die Physiotherapie keine Studien gleicher Evidenzstufe wie für Fampridin vor und diese erfüllen außerdem nicht die Anforderungen des G-BA an eine zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß § 6 AM-NutzenV. 2. Die in den Fampridin Studien verwendeten Instrumente (T25FW, MSWS-12) zur Messung der Gehfähigkeit gelten beide als Goldstandard für die quantitative Erfassung der Gehfähigkeit bei MS-Patienten. Sie sind als einzige Verfahren vollständig validiert. 3. Der Effekt der Fampridin Responder ist in seiner Effektstärke so groß, dass von einem signifikanten und für den Patienten sicher dramatischen | <p>Siehe Ausführungen auf Seite 42</p> <p>Siehe Ausführungen auf Seite 46</p> <p>Siehe Ausführungen auf Seite 49</p> |

Stellungnehmer: Biogen Idec GmbH

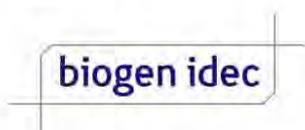
| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p>Effekt gesprochen werden kann. Dies bedeutet, dass es eine Umkehr auf den Stand der Gehfähigkeit ca. 2 Jahre zuvor für diese Patienten gibt.</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Im Beratungsgespräch wurde eine „fortlaufende Krankengymnastik“ zur Bestimmung der Kosten festgelegt und deswegen muss von einer kontinuierlichen Physiotherapie außerhalb des Regelfalls ausgegangen werden. 5. Als mögliche Abrechnungsziffer der Physiotherapie kommen die leitlinienkonformen Ziffern 20710-20712 zur Anwendung, da sie speziell zur Behandlung von zentralen Bewegungsstörungen nach Bobath, Vojta und PNF vorgesehen sind. 6. Die Kosten sollten auf Grund der Vergütungsvereinbarungen für 2012 angewendet werden. | <p>Siehe Ausführungen auf Seite 45</p> <p>Siehe Ausführungen auf S. 59</p> <p>Siehe Ausführungen auf S. 59</p> |

Report zur bibliografischen Literaturrecherche

Fragestellung:

„Identifikation von Studien (RCT) zum Nutzen der Methoden der Physiotherapie entsprechend Heilmittel-Richtlinie zur Verbesserung der Gehfähigkeit von MS-Patienten der EDSS Schweregrade 4-7 – unter Voraussetzung einer optimierten Standardtherapie“

angefertigt für:



Biogen Idec GmbH, Ismaning

durch:



SmartStep Consulting GmbH, Hamburg

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| 1. Fragestellung | 3 |
| 2. Datenbank-Recherche | 3 |
| 3. Einschluss- / Ausschlusskriterien | 11 |
| 4. Ergebnisse..... | 12 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1 - Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien zur Vergleichstherapie..... | 12 |
|--|----|

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1 - Suchstrategie MEDLINE 1950 bis heute: am 04.Mai 2012 | 4 |
| Tabelle 2 - Suchstrategie Embase 1974 bis heute: am 07.Mai 2012..... | 5 |
| Tabelle 3 - Suchstrategie Cochrane Central Register of Controlled Trials 1948 bis heute 04.Mai.2012 | 6 |
| Tabelle 4 - Suchstrategie Cochrane Database of Systematic Reviews 1995 bis heute 25.April.2012..... | 7 |
| Tabelle 5 - Suchstrategie Database of Abstracts of Reviews of Effects 2002 bis heute 25.April.2012... 8 | |
| Tabelle 6 - Suchstrategie Health Technology Assessment Database 2003 bis heute 25.April.2012..... | 9 |
| Tabelle 7 - Suchstrategie NHS Economic Evaluation Database 2003 bis heute 25.April.2012 | 10 |
| Tabelle 8 - Einschluss- / Ausschlusskriterien | 11 |
| Tabelle 9 - Im Volltext ausgeschlossene Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 17 |

Anlagenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Anlage 1: Im Volltext gesichtete Publikationen | 14 |
| Anlage 2: Studiendesign und –methodik / Armutlu, 2001..... | 18 |
| Anlage 3: Studiendesign und –methodik / Hayes, 2011 | 23 |
| Anlage 4: Studiendesign und –methodik / Lord, 1998..... | 31 |
| Anlage 5: Studiendesign und –methodik /Wiles, 2001 | 35 |
| Anlage 6: Gesichtete Publikationen | 41 |

1. Fragestellung

Zur Beurteilung der klinischen Wirksamkeit der ausgewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie im Vergleich zur Behandlung mit Fampridin wurde eine erneute bibliografische Literaturrecherche nach den in der Nutzenbewertung des IQWiG herausgestellten Kriterien unter der Fragestellung „Identifikation von Studien (RCT) zum Nutzen der Methoden der Physiotherapie entsprechend Heilmittel-Richtlinie zur Verbesserung der Gehfähigkeit von MS-Patienten der EDSS Schweregrade 4-7 – unter Voraussetzung einer optimierten Standardtherapie“ durchgeführt. Ziel dieser Literaturrecherche war es, RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren, die placebokontrolliert sind, oder einen indirekten Vergleich mit anderen potenziellen „Brückenkompargatoren“ ermöglichen. Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention. In dieser Recherche wurden daher nur RCTs gesucht und akzeptiert.

2. Datenbank-Recherche

Die bibliografischen Literaturrecherchen wurden in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (CDAR), Health Technology Assessment Database (INAHTA) und NHS Economic Evaluation Database (NHSEED) durchgeführt. Für jede einzelne Datenbank wurde eine sequentielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Bei der Suche nach Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials wurde mit Hilfe von validierten Filtern eine Einschränkung auf RCT vorgenommen. Die individuellen Suchstrategien sind folgend dargestellt und dokumentiert.

2.1. Suchstrategie für die Vergleichstherapie – Suche nach RCT

MEDLINE

Datenbankname: MEDLINE
 Suche im Kommandomodus beim Host DIMDI
 Datum der Suche: 04.05.2012
 Zeitsegment : 1950 – 2012
 Suchfilter: Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Glanville et al., 2006; „Cochrane Highly Sensitive Search Strategy“

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|----|--|------------|
| 1 | ME60 | 21.754.275 |
| 2 | CT D MULTIPLE SCLEROSIS OR CT D ENCEPHALOMYELITIS, ACUTE DISSEMINATED | 40.000 |
| 3 | MULTIPLE SCLEROSIS OR DISSEMINATED, ? SCLEROSIS. OR ENCEPHALOMYELITIS, ? DISSEMIN?. OR NEUROMYELITIS, OPTIC?. | 49.457 |
| 4 | UT=(MULTIPLE SCLEROSIS OR DISSEMINATED, ? SCLEROSIS. OR ENCEPHALOMYELITIS, ? DISSEMIN?. OR NEUROMYELITIS, ? OPTIC?.) | 748 |
| 5 | 2 OR 3 OR 4 | 50.591 |
| 6 | CT D PHYSICAL THERAPY MODALITIES OR CT D PHYSIOTHERAPY | 110.456 |
| 7 | CT D EXERCISE THERAPY OR CT D EXERCISE | 112.475 |
| 8 | CT D ISOMETRIC EXERCISE OR CT D KINESIOTHERAPY OR CT D MOVEMENT THERAPY | 92.677 |
| 9 | PHYSICAL THERAPY OR PHYSIOTHERAP? OR EXERCIS? OR JOINT MOBILI? OR MUSCLE TRAINING OR RESISTANCE TRAINING | 261.063 |
| 10 | BOBATH? OR VOJTA? OR PROPRIORECEPTIVE NEUROMUSCULAR FACILITATION OR MOVEMENT THERAPY OR KINESIOTHERAP? | 838 |
| 11 | UT=(PHYSICAL THERAPY OR PHYSIOTHERAP? OR EXERCIS? OR JOINT MOBILI? OR MUSCLE TRAINING OR RESISTANCE TRAINING) | 4.395 |
| 12 | UT=(BOBATH? OR VOJTA? OR PROPRIORECEPTIVE NEUROMUSCULAR FACILITATION OR MOVEMENT THERAPY OR KINESIOTHERAP?) | 0 |
| 13 | 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 | 343.387 |
| 14 | DT=CLINICAL TRIAL OR DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR DT=CONTROLLED CLINICAL TRIAL | 668.206 |
| 15 | RANDOMIZED/AB OR RANDOMLY/AB | 404.427 |
| 16 | PLACEBO/AB | 136.181 |
| 17 | TRIAL/TI | 104.739 |
| 18 | CT D CLINICAL TRIAL AS TOPIC | 250.882 |
| 19 | 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 | 1.048.669 |
| 20 | CT D ANIMALS NOT CT D HUMANS | 3.666.482 |
| 21 | 19 NOT 20 | 987.614 |
| 22 | 5 AND 13 AND 21 | 270 |

Tabelle 1 - Suchstrategie MEDLINE 1950 bis heute: am 04.Mai 2012

2.2. Suchstrategie für die Vergleichstherapie – Suche nach RCT

Embase

Datenbankname: Embase

Suche im Kommandomodus beim Host DIMDI

Datum der Suche: 07.05.2012

Zeitsegment: 1974 – 2012

Suchfilter: Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong, 2006;
„Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity“

| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
|----|--|------------|
| 1 | EM74 | 20.854.420 |
| 2 | CT D MULTIPLE SCLEROSIS OR CT D NEUROMYELITIS OPTICA OR CT D ENCEPHALOMYELITIS, ACUTE DISSEMINATED OR CT D ENCEPHALOMYELITIS DISSEMINATA | 54.961 |
| 3 | MULTIPLE SCLEROSIS OR DISSEMINATED, ? SCLEROSIS. OR ENCEPAHLOMYELITIS, ? DISSEMIN?. OR NEUROMYELITIS, ? OPTIC?. | 59.508 |
| 4 | 2 OR 3 | 60.454 |
| 5 | CT D PHYSICAL THERAPY OR CT D PHYSIOTHERAPY OR CT D PHYSICAL THERAPY MODALITIES | 39.785 |
| 6 | CT D KINESIOTHERAPY OR CT D EXERCISE OR CT D EXERCISE THERAPY OR CT D MOVEMENT THERAPY | 171.076 |
| 7 | PHYSICAL THERAPY OR PHYSIOTHERAP? OR EXERCIS? OR JOINT MOBILI? OR MUSCLE TRAINING OR RESISTANCE TRAINING | 324.585 |
| 8 | BOBATH? OR VOJTA? OR PROPRIORECEPTIVE NEUROMUSCULAR FACILITATION OR MOVEMENT THERAPY OR KINESIOTHERAP? | 18.936 |
| 9 | 5 OR 6 OR 7 OR 8 | 335.276 |
| 10 | RANDOM?/TI OR RANDOM?/AB | 638.761 |
| 11 | PLACEBO? | 261.091 |
| 12 | DOUBLE-BLIND?/TI OR DOUBLE-BLIND?/AB | 117.350 |
| 13 | 10 OR 11 OR 12 | 816.971 |
| 14 | 4 AND 9 AND 13 | 207 |

Tabelle 2 - Suchstrategie Embase 1974 bis heute: am 07.Mai 2012

2.3. Suchstrategie für die Vergleichstherapie – Suche ohne Suchfilter für RCT

Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname: Cochrane Central Register of Controlled Trials

Suche im Kommandomodus beim Host DIMDI

Datum der Suche: 04.05.2012

Zeitsegment: 1948 – 2012

Suchfilter: Kein Suchfilter für Studien verwendet

| # | Suchbegriff | Ergebnis |
|----|--|----------|
| 1 | CCTR93 | 671.312 |
| 2 | CT D MULTIPLE SCLEROSIS OR CT D ENCEPHALOMYELITIS, ACUTE DISSEMINATED | 1.489 |
| 3 | MULTIPLE SCLEROSIS OR DISSEMINATED, ? SCLEROSIS. OR ENCEPAHLOMYELITIS, ? DISSEMIN?. OR NEUROMYELITIS, ? OPTIC? | 2.631 |
| 4 | 2 OR 3 | 2.633 |
| 5 | CT D PHYSICAL THERAPY MODALITIES OR CT D PHYSIOTHERAPY | 11.876 |
| 6 | CT D EXERCISE THERAPY OR CT D EXERCISE | 16.203 |
| 7 | CT D ISOMETRIC EXERCISE OR CT D KINESIOTHERAPY OR CT D MOVEMENT THERAPY | 13.122 |
| 8 | PHYSICAL THERAPY OR PHYSIOTHERAP? OR EXERCIS? OR JOINT MOBILI? OR MUSCLE TRAINING OR RESISTANCE TRAINING | 34.093 |
| 9 | BOBATH? OR VOJTA? OR PROPRIORECEPTIVE NEUROMUSCULAR FACILITATION OR MOVEMENT THERAPY OR KINESIOTHERAP? | 433 |
| 10 | 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 | 39.562 |
| 11 | 4 AND 8 | 133 |

Tabelle 3 - Suchstrategie Cochrane Central Register of Controlled Trials 1948 bis heute 04. Mai 2012

2.4. Suchstrategie für die Vergleichstherapie – Suche ohne Suchfilter für RCT

Cochrane Database of Systematic Reviews

Datenbankname: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR 93)

Suche im Kommandomodus beim Host DIMDI

Datum der Suche: 25.04.2012

Zeitsegment: 1995 – 2012

Suchfilter: Kein Suchfilter für Studien verwendet

| # | Suchbegriff | Ergebnis |
|----|--|----------|
| 1 | CDSR93 | 7.272 |
| 2 | CT D MULTIPLE SCLEROSIS OR CT D ENCEPHALOMYELITIS, ACUTE DISSEMINATED | 34 |
| 3 | MULTIPLE SCLEROSIS OR DISSEMINATED, ? SCLEROSIS. OR ENCEPHALOMYELITIS, ? DISSEMIN?. OR NEUROMYELITIS, ? OPTIC? | 54 |
| 4 | 2 OR 3 | 54 |
| 5 | CT D PHYSICAL THERAPY MODALITIES OR CT D PHYSIOTHERAPY | 215 |
| 6 | CT D EXERCISE THERAPY OR CT D EXERCISE | 136 |
| 7 | CT D ISOMETRIC EXERCISE OR CT D KINESIOTHERAPY OR CT D MOVEMENT THERAPY | 80 |
| 8 | PHYSICAL THERAPY OR PHYSIOTHERAP? OR EXERCIS? OR JOINT MOBILI? OR MUSCLE TRAINING OR RESISTANCE TRAINING | 498 |
| 9 | BOBATH? OR VOJTA? OR PROPRIORECEPTIVE NEUROMUSCULAR FACILITATION OR MOVEMENT THERAPY OR KINESIOTHERAP? | 4 |
| 10 | 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 | 572 |
| 11 | 4 AND 8 | 8 |

Tabelle 4 - Suchstrategie Cochrane Database of Systematic Reviews 1995 bis heute 25. April 2012

2.5. Suchstrategie für die Vergleichstherapie – Suche ohne Suchfilter für RTC

Database of Abstracts of Reviews of Effect

Datenbankname: Database of Abstracts of Reviews of Effects (CDAR94)

Suche im Kommandomodus beim Host DIMDI

Datum der Suche: 25.04.2012

Zeitsegment: 2002 – 2012

Suchfilter: Kein Suchfilter für Studien verwendet

| # | Suchbegriff | Ergebnis |
|----|--|----------|
| 1 | CDAR94 | 17.084 |
| 2 | CT D MULTIPLE SCLEROSIS OR CT D ENCEPHALOMYELITIS, ACUTE DISSEMINATED | 54 |
| 3 | MULTIPLE SCLEROSIS OR DISSEMINATED, ? SCLEROSIS. OR ENCEPAHLOMYELITIS, ? DISSEMIN?. OR NEUROMYELITIS, ? OPTIC? | 96 |
| 4 | 2 OR 3 | 96 |
| 5 | CT D PHYSICAL THERAPY MODALITIES OR CT D PHYSIOTHERAPY | 922 |
| 6 | CT D EXERCISE THERAPY OR CT D EXERCISE | 762 |
| 7 | CT D ISOMETRIC EXERCISE OR CT D KINESIOTHERAPY OR CT D MOVEMENT THERAPY | 446 |
| 8 | PHYSICAL THERAPY OR PHYSIOTHERAP? OR EXERCIS? OR JOINT MOBILI? OR MUSCLE TRAINING OR RESISTANCE TRAINING | 1.678 |
| 9 | BOBATH? OR VOJTA? OR PROPRIORECEPTIVE NEUROMUSCULAR FACILITATION OR MOVEMENT THERAPY OR KINESIOTHERAP? | 23 |
| 10 | 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 | 1.919 |
| 11 | 4 AND 8 | 22 |

Tabelle 5 - Suchstrategie Database of Abstracts of Reviews of Effects 2002 bis heute 25. April 2012

2.6. Suchstrategie für die Vergleichstherapie – Suche ohne Suchfilter für RTC

Health Technology Assessment Database

Datenbankname: Health Technology Assessment Database (INHATA)

Suche im Kommandomodus beim Host DIMDI

Datum der Suche: 25.04.2012

Zeitsegment: 2003 – 2012

Suchfilter: Kein Suchfilter für Studien verwendet

| # | Suchbegriff | Ergebnis |
|----|--|----------|
| 1 | INAHTA | 11.176 |
| 2 | CT D MULTIPLE SCLEROSIS OR CT D ENCEPHALOMYELITIS, ACUTE DISSEMINATED | 69 |
| 3 | MULTIPLE SCLEROSIS OR DISSEMINATED, ? SCLEROSIS. OR ENCEPHALOMYELITIS, ? DISSEMIN?. OR NEUROMYELITIS, ? OPTIC? | 78 |
| 4 | 2 OR 3 | 78 |
| 5 | CT D PHYSICAL THERAPY MODALITIES OR CT D PHYSIOTHERAPY | 310 |
| 6 | CT D EXERCISE THERAPY OR CT D EXERCISE | 86 |
| 7 | CT D ISOMETRIC EXERCISE OR CT D KINESIOTHERAPY OR CT D MOVEMENT THERAPY | 43 |
| 8 | PHYSICAL THERAPY OR PHYSIOTHERAP? OR EXERCIS? OR JOINT MOBILI? OR MUSCLE TRAINING OR RESISTANCE TRAINING | 310 |
| 9 | BOBATH? OR VOJTA? OR PROPRIORECEPTIVE NEUROMUSCULAR FACILITATION OR MOVEMENT THERAPY OR KINESIOTHERAP? | 2 |
| 10 | 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 | 516 |
| 11 | 4 AND 8 | 1 |

Tabelle 6 - Suchstrategie Health Technology Assessment Database 2003 bis heute 25.April 2012

2.7. Suchstrategie für die Vergleichstherapie – Suche ohne Suchfilter für RTC

NHS Economic Evaluation Database

Datenbankname: NHS Economic Evaluation Database (NHSEED)

Suche im Kommandomodus beim Host DIMDI

Datum der Suche: 25.04.2012

Zeitsegment: 1995 – 2012

Suchfilter: Kein Suchfilter für Studien verwendet

| # | Suchbegriff | Ergebnis |
|----|--|----------|
| 1 | NHSEED | 11.886 |
| 2 | CT D MULTIPLE SCLEROSIS OR CT D ENCEPHALOMYELITIS, ACUTE DISSEMINATED | 35 |
| 3 | MULTIPLE SCLEROSIS OR DISSEMINATED, ? SCLEROSIS. OR ENCEPAHLOMYELITIS, ? DISSEMIN?. OR NEUROMYELITIS, ? OPTIC? | 41 |
| 4 | 2 OR 3 | 43 |
| 5 | CT D PHYSICAL THERAPY MODALITIES OR CT D PHYSIOTHERAPY | 205 |
| 6 | CT D EXERCISE THERAPY OR CT D EXERCISE | 151 |
| 7 | CT D ISOMETRIC EXERCISE OR CT D KINESIOTHERAPY OR CT D MOVEMENT THERAPY | 81 |
| 8 | PHYSICAL THERAPY OR PHYSIOTHERAP? OR EXERCIS? OR JOINT MOBILI? OR MUSCLE TRAINING OR RESISTANCE TRAINING | 2.611 |
| 9 | BOBATH? OR VOJTA? OR PROPRIORECEPTIVE NEUROMUSCULAR FACILITATION OR MOVEMENT THERAPY OR KINESIOTHERAP? | 1 |
| 10 | 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 | 2.730 |
| 11 | 4 AND 8 | 12 |

Tabelle 7 - Suchstrategie NHS Economic Evaluation Database 1995 bis heute 25. April 2012

3. Einschluss- / Ausschlusskriterien

Die Studien wurden nach den folgenden prädefinierten Einschlusskriterien selektiert:

| Kategorie | Prädefinierte Einschlusskriterien | Prädefinierte Ausschlusskriterien |
|--|---|---|
| Studientyp | Randomisierte kontrollierte Studien | Nicht randomisierte Studien, Review-Artikel, Meta-Analysen, <i>Case Reports</i> |
| Indikation | Multiple Sklerose | Patienten mit anderen neurodegenerativen Erkrankungen |
| Intervention | Ambulante Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie (einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika) zur Verbesserung der Gehfähigkeit. | Anwendungen, die nicht der Physiotherapie zugeordnet werden können wie Hilfsmittel (z. B. Orthesen, Lokomat), Elektrostimulation mit dem <i>foot drop Stimulator</i> o.ä. Einlagen |
| Kontrollgruppe | Placebo oder andere in Deutschland verfügbare medikamentöse oder nicht-medikamentöse Therapie-Optionen zur Verbesserung der Gehfähigkeit von MS-Patienten | |
| Patientenpopulation | Erwachsene Patienten mit MS und einem EDSS-Score von 4-7 (mindestens 80% der Studienpopulation) | |
| Publikationstyp | Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht Doppelpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden ausgeschlossen | Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar. |
| Co-Medikation | Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie (einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika). | Keine optimierte MS-Standardtherapie (einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika). |
| Studiendauer bzw. Dauer der Intervention | Keine Begrenzung | Keine Begrenzung |

Tabelle B - Einschluss- / Ausschlusskriterien

Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde von zwei unabhängigen Reviewern vorgenommen.

4. Ergebnisse

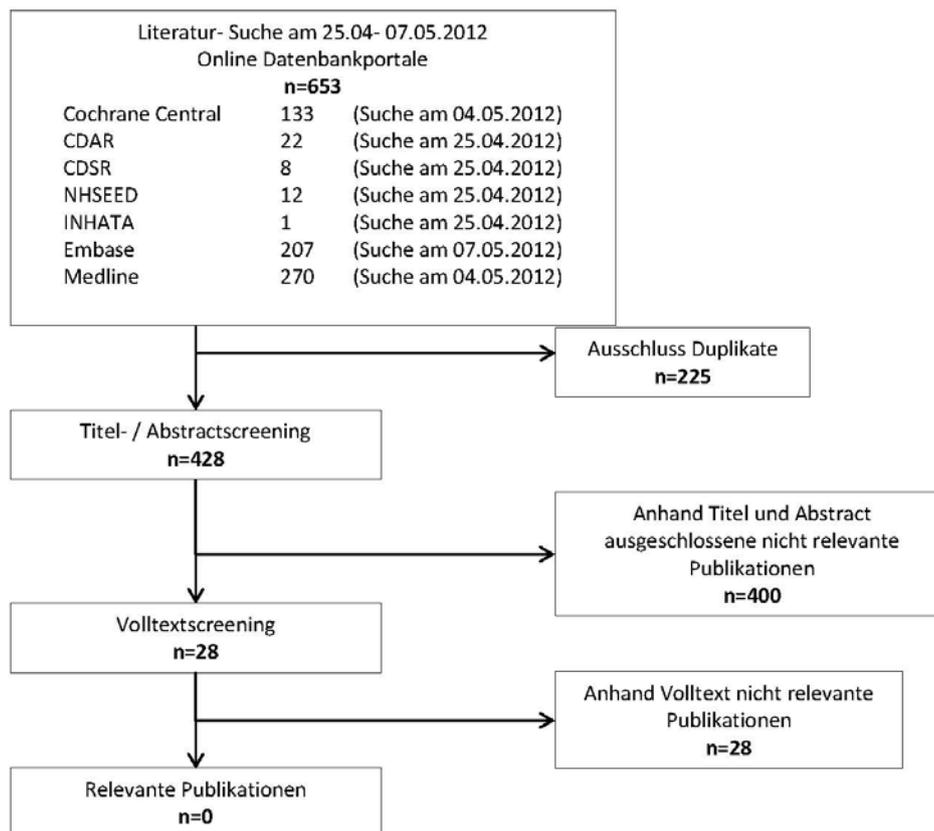


Abbildung 1 - Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien zur Vergleichstherapie

Die umfassende bibliografische Literaturrecherche im Zeitraum vom 25.04.-07.05.2012 erzielte insgesamt 653 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n=225) wurden die verbleibenden 428 Publikationen auf Grundlage des Titels und – sofern verfügbar – Abstracts nach den definierten Kriterien eingegrenzt. Bei dem Review wurden nur Humanstudien mit englischem oder deutschem Volltext berücksichtigt.

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract wurden 400 Publikationen begründet durch Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen (Anlage 6). Für die verbleibenden 28 Publikationen, deren Titel oder Abstract die Einschlusskriterien

erfüllten, wurde im Anschluss der Volltext hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Im Ergebnis entsprachen 28 Publikationen nicht den gesetzten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (Anlage 1).

Für ausgesuchte Publikationen wurden das Studiendesign und –methodik nach CONSORT zusammengefasst (Anlage 2 bis Anlage 5).

Anlage 1: Im Volltext gesichtete Publikationen

| # | Im Volltext ausgeschlossene Publikation | Grund |
|---|---|--|
| 1 | Armutlu, K., Karabudak, R., & Nurlu, G. 2001. Physiotherapy approaches in the treatment of ataxic multiple sclerosis: a pilot study. <i>Neurorehabilitation and neural repair</i> , 15, (3) 203-211 | Ausgeschlossen wegen nicht passender CO-Medikation bzw. keine Angaben/ Consort-Statement liegt vor |
| 2 | Barrett, C.L., Mann, G.E., Taylor, P.N., & Strike, P. 2009. A randomized trial to investigate the effects of functional electrical stimulation and therapeutic exercise on walking performance for people with multiple sclerosis. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 15, (4) 493-504 | Ausgeschlossen wegen nicht passender Intervention |
| 3 | Coote, S., Garrett, M., Hogan, N., Larkin, A., & Saunders, J. 2009. Getting the balance right: a randomised controlled trial of physiotherapy and Exercise Interventions for ambulatory people with multiple sclerosis. <i>BMC neurology</i> , 9, 34 | Ausgeschlossen wegen nicht passendem Studientyp |
| 4 | Craig, J., Young, C.A., Ennis, M., Baker, G., Boggild, M., Craig, J., Young, C.A., Ennis, M., Baker, G., & Boggild, M. 2003. A randomised controlled trial comparing rehabilitation against standard therapy in multiple sclerosis patients receiving intravenous steroid treatment. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i> , 74, (9) 1225-1230 | Ausgeschlossen wegen nicht passender Studienpopulation |
| 5 | Dalgas, U. & Dalgas, U. 2011. Rehabilitation and multiple sclerosis: Hot topics in the preservation of physical functioning. <i>Journal of the Neurological Sciences</i> , 311, (SUPPL. 1) 43-47 | Ausgeschlossen wegen nicht passendem Studientyp |
| 6 | Dalgas, U., Stenager, E., Jakobsen, J., Petersen, T., Overgaard, K., Ingemann-Hansen, T., Dalgas, U., Stenager, E., Jakobsen, J., Petersen, T., Overgaard, K., & Ingemann-Hansen, T. 2010. Muscle fiber size increases following resistance training in multiple sclerosis. <i>Multiple Sclerosis</i> , 16, (11) 1367-1376 | Ausgeschlossen wegen nicht passender Studienpopulation |

| | | |
|----|---|--|
| 7 | DeBolt, L.S. & McCubbin, J.A. 2004. The effects of home-based resistance exercise on balance, power, and mobility in adults with multiple sclerosis. <i>Archives of physical medicine and rehabilitation</i> , 85, (2) 290-297 | Ausgeschlossen wegen nicht passender Studienpopulation |
| 8 | Dettmers, C., Sulzmann, M., Ruchay-Ploessl, A., Guetler, R., & Vieten, M. 2009. Endurance exercise improves walking distance in MS patients with fatigue. <i>Acta neurologica Scandinavica</i> , 120, (4) 251-257 | Ausgeschlossen wegen nicht passender Studienpopulation |
| 9 | Dodd, K.J., Taylor, N.F., Shields, N., Prasad, D., McDonald, E., Gillon, A., Dodd, K.J., Taylor, N.F., Shields, N., Prasad, D., McDonald, E., & Gillon, A. 2011. Progressive resistance training did not improve walking but can improve muscle performance, quality of life and fatigue in adults with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. <i>Multiple Sclerosis</i> , 17, (11) 1362-1374 | Ausgeschlossen wegen nicht passender Studienpopulation |
| 10 | Filipi, M.L., Kucera, D.L., Filipi, E.O., Ridpath, A.C., & Leuschen, M.P. 2011. Improvement in strength following resistance training in MS patients despite varied disability levels. <i>NeuroRehabilitation</i> , 28, (4) 373-382 | Ausgeschlossen wegen nicht passender Studienpopulation |
| 11 | Fuller, K. J., Dawson, K., & Wiles, C. M. Physiotherapy in chronic multiple sclerosis: A controlled trial. <i>Clinical rehabilitation</i> 10[3], 195-204. 1996. | Ausgeschlossen wegen nicht passendem Studientyp |
| 12 | Hayes, H.A., Gappmaier, E., & Lastayo, P.C. 2011. Effects of high-intensity resistance training on strength, mobility, balance, and fatigue in individuals with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. <i>Journal of neurologic physical therapy : JNPT</i> , 35, (1) 2-10 | Ausgeschlossen wegen nicht passender Intervention/ Consort-Statement liegt vor |
| 13 | Hicks, A. L. Study of Alternative Exercise Therapies for Progressive Multiple Sclerosis (MS). ClinicalTrials Gov, National Institutes of Health +AFs- http://www.clinicaltrials.gov +AF0- . 2010. | Ausgeschlossen wegen nicht passendem Studientyp |

| | | |
|----|--|--|
| 14 | Johnson, K. B. Exercise, drug treatment, and the optimal care of multiple sclerosis patients. <i>Annals of neurology</i> 39[4], 422-423. 1996. UNITED STATES. | Ausgeschlossen wegen nicht passendem Studientyp |
| 15 | Jones, L., Lewis, Y., Harrison, J., & Wiles, C. M. The effectiveness of occupational therapy and physiotherapy in multiple sclerosis patients with ataxia of the upper limb and trunk. <i>Clinical rehabilitation</i> 10[4], 277-282. 1996. | Ausgeschlossen wegen nicht passender Studienpopulation |
| 16 | Khan, F., Pallant, J.F., Brand, C., & Kilpatrick, T.J. 2008. Effectiveness of rehabilitation intervention in persons with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. <i>Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry</i> , 79, (11) 1230-1235 | Ausgeschlossen wegen nicht passender Intervention |
| 17 | Lord, S.E., Wade, D.T., & Halligan, P.W. 1998. A comparison of two physiotherapy treatment approaches to improve walking in multiple sclerosis: a pilot randomized controlled study. <i>Clinical rehabilitation</i> , 12, (6) 477-486 | Ausgeschlossen wegen nicht passender CO-Medikation bzw. keine Angaben/ Consort-Statement liegt vor |
| 18 | Lucio, A., Campos, R., Perissinoto, M. C., Natalin, R., Damasceno, B., & D'Ancona, C. Impact of pelvic floor muscle training on quality of life in women with multiple sclerosis (Abstract number 518). Proceedings of the 39th Annual Meeting of the International Continence Society (ICS), 2009 Sep 29 - Oct 3, San Francisco, CA . 2009. | Ausgeschlossen wegen nicht passendem Studientyp |
| 19 | Miller, L., Paul, L., Mattison, P., & McFadyen, A. 2011. Evaluation of a home-based physiotherapy programme for those with moderate to severe multiple sclerosis: a randomized controlled pilot study. <i>Clinical rehabilitation</i> , 25, (8) 720-73 | Ausgeschlossen wegen nicht passender Studienpopulation |
| 20 | Patti, F., Ciancio, M.R., Cacopardo, M., Reggio, E., Fiorilla, T., Palermo, F., Reggio, A., & Thompson, A.J. 2003. Effects of a short outpatient rehabilitation treatment on disability of multiple sclerosis patients--a randomised controlled trial. <i>Journal of neurology</i> , 250, (7) 861-866 | Ausgeschlossen da Gehfähigkeit nicht untersucht wurde |

| | | |
|----|---|--|
| 21 | Rampello, A., Franceschini, M., Piepoli, M., Antenucci, R., Lenti, G., Olivieri, D., & Chetta, A. 2007. Effect of aerobic training on walking capacity and maximal exercise tolerance in patients with multiple sclerosis: a randomized crossover controlled study. <i>Physical therapy</i> , 87, (5) 545-555 | Ausgeschlossen wegen nicht passender Studienpopulation |
| 22 | Rodgers, M.M., Mulcare, J.A., King, D.L., Mathews, T., Gupta, S.C., & Glaser, R.M. 1999. Gait characteristics of individuals with multiple sclerosis before and after a 6-month aerobic training program. <i>Journal of rehabilitation research and development</i> , 36, (3) 183-188 | Ausgeschlossen wegen nicht passendem Studientyp |
| 23 | Romberg, A., Virtanen, A., Ruutinen, J., Aunola, S., Karppi, S.L., Vaara, M., Surakka, J., Pohjolainen, T., & Seppänen, A. 2004. Effects of a 6-month exercise program on patients with multiple sclerosis: a randomized study. <i>Neurology</i> , 63, (11) 2034-2038 | Ausgeschlossen wegen nicht passender Studienpopulation |
| 24 | Sabapathy, N. M., Minahan, C. L., Turner, G. T., & Broadley, S. Comparing endurance- and resistance-exercise training in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study. <i>Clin Rehabil</i> . 2010. | Ausgeschlossen wegen nicht passendem Studienpopulation |
| 25 | Thompson, A. & Polman, C. 2009. Improving function: a new treatment era for multiple sclerosis? <i>Lancet</i> , 373, (9665) 697-698 | Ausgeschlossen wegen nicht passendem Studientyp |
| 26 | Thoumie, P., Lamotte, D., Cantalloube, S., Faucher, M., & Amarenco, G. 2005. Motor determinants of gait in 100 ambulatory patients with multiple sclerosis. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 11, (4) 485-491 | Ausgeschlossen wegen nicht passendem Studientyp |
| 27 | Widener, G.L., Allen, D.D., & Gibson-Horn, C. 2009. Randomized clinical trial of balance-based torso weighting for improving upright mobility in people with multiple sclerosis. <i>Neurorehabilitation and neural repair</i> , 23, (8) 784-791 | Ausgeschlossen wegen nicht passender Intervention |
| 28 | Wiles, C.M., Newcombe, R.G., Fuller, K.J., Shaw, S., Furnival-Doran, J., Pickersgill, T.P., & Morgan, A. 2001. Controlled randomised crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis. <i>Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry</i> , 70, (2) 174-179 | Ausgeschlossen wegen nicht passender CO-Medikation bzw. keine Angaben/ Consort-Statement liegt vor |

Tabelle 9 - Im Volltext ausgeschlossene Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| - | Studienziel | |
| 2 b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Untersuchung der Wirksamkeit neuromuskulärer Rehabilitation mit und ohne Johnstone Luftpolsterschiene in Patienten mit ataxischer MS |
| - | Methoden | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie, einfach-blind (Die Übungen und Tests der Patienten wurden verblindeten Physiotherapeuten/Ärzten beurteilt. |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Keine Angaben |
| 4 | Probanden / Patienten | 26 ambulante Patienten mit klinisch diagnostizierter MS |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | Einschlusskriterien bei Aufnahme waren entweder sekundär oder primär progressive klinische Verläufe der MS bei den Patienten. Außerdem wurden vorwiegend ataxische Patienten mit leichter Muskelschwäche eingeschlossen, die ohne Hilfe gehen können. Kortikosteroid wurden mindestens einen Monat vor Beginn der Studie abgesetzt. |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | School of Physical Therapy and Rehabilitation, Hacettepe University and Department of Neurology, Hacettepe University Hospital, Sımanpazar, Ankara Turkey |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Patienten trainierten in den Morgenstunden beginnend mit leichteren bis zu schwereren Übungen. An 3 Tagen pro Woche über einen Zeitraum von 4 Wochen wurde das Training durchgeführt. Allen Patienten wurde ein Trainingsprogramm für zu Hause mitgegeben.</p> <p>Die Kontrollgruppe führte rhythmisch stabilisierende sowie wiederholte Kontraktionen der PNF-Behandlungsmethode (Propriozeptive Neuromuskuläre Fazilitation) in Rückenlage oder geneigter Position durch. Diese wurden kombiniert mit Übungen der</p> |

| | | |
|-----------|--|---|
| | | <p>Frenkel Methode in sitzender oder stehender Position.</p> <p>Ebenso wurden PNF-Techniken mit statischem und dynamischem Balancetraining ergänzt. Hierbei wurden Gewichtsverlagerungen im Stand auf einem oder beiden Beinen, im Tandem- und Semi-Tandemstand sowie auf einem Balance-Board durchgeführt. Patienten machten zusätzlich Cawthorne-Cooksey-Gleichgewichtsübungen und sollten auf unebenem Terrain gehen.</p> <p>Alle Aktivitäten wurden zuerst mit geöffneten und anschließend mit geschlossenen Augen durchgeführt.</p> <p>Die Studiengruppe führte das gleiche Training aus, benutzte zusätzlich aber Johnstone Luftpolsterschienen. Die Beinschienen wurden für 20 Minuten vor den Übungen an beiden unteren Extremitäten angelegt. Die Schienen wurden ebenfalls benutzt beim Abrollen, Absenken und im einbeinigen Stand um das jeweilige Bein zu unterstützen.</p> |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p>Vor Beginn der 4-wöchigen Studie wurden die Patienten folgenden Tests unterzogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensorische Beurteilung auf einer Skala von 0 bis 4 (0 = schwere sensorische Störung, 4 = keine sensorische Störung) • Zeit im einbeinigen Stand • Schrittlänge (gemessen an aufeinanderfolgenden Fußabdrücken) • Geschwindigkeit des Gehens (gemessene Zeit beim Gehen von 3 Metern) • Amulations-Index (Mobilitätsindex) • Anteriore Balance Messung der Distanz zwischen (medialem Knöchel und Körperschwerpunktlinie nach der Lovet-Reynold-Methode) • Gleichgewichts-Koordinationstests (Anzahl der Fußabdrücke außerhalb einer Basis von 10 cm beim Tandemgang) • Ungleichgewichts-Koordination (Knie-Hacken-Versuch, alternierende Fußbewegungen (Dysdiadochokinese) auf einer Skala von 0-3, Anzahl der |

| | | |
|-----|---|---|
| | | <p>Pendelbewegungen der Extremität nach einer Bewegung)</p> <ul style="list-style-type: none"> • EDSS-Score (Expanded Disability Status Scale), SSEPs (Somatosensibel evozierte Potentiale) mittels Medelec MS-25, MEPs (motorisch evozierte Potentiale) mittels Medelec MAGSTIM. Messungen wurden durch verblindete Neurologen und Elektrophysiologen durchgeführt. <p>Alle Tests wurden nach dem 4-wöchigen Trainingsprogramm wiederholt. Die Übungen und Tests der Patienten wurden von 2 verblindeten Physiotherapeuten beurteilt.</p> |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung. | Keine Angaben |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | 26 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | Die 26 Patienten wurden zufällig entweder in eine Kontrollgruppe (n=13) oder in die Studiengruppe (n=13) eingeteilt. |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Keine Angaben |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Keine Angaben |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Keine Angaben |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Die therapeutischen Übungen und Tests der Patienten wurden von 2 verblindeten Physiotherapeuten beurteilt. SSEP- und MEP Messungen wurden durch verblindete Neurologen und Elektrophysiologen durchgeführt. Details zur Verblindung werden nicht genannt. |

| | | |
|-----|--|---|
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Der χ^2 -Test und der exakte Fisher-Test wurden zur Auswertung der Gleichgewichts- und Ungleichgewichts-Koordinationstests zwischen den Gruppen vor und nach Abschluss der Studie eingesetzt. Zur Analyse innerhalb einer Gruppe wurden hierbei der χ^2 - und der McNemar- χ^2 Test eingesetzt. Die anderen Daten zwischen den Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-Test und innerhalb einer Gruppe mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test analysiert. |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Bei den SSEP- und MEP-Messungen wurden nur die Daten in die Statistik einbezogen, bei denen sowohl ein Wert vor der Behandlung als auch ein abschließender Wert gemessen werden konnte. |
| - | Resultate | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | a) Insgesamt nahmen 26 Patienten an der Studie teil. Diese wurden zufällig in eine Kontroll- und eine Studiengruppe zu je 13 Patienten eingeteilt. b) Alle 26 Patienten erhielten neuromuskuläre Rehabilitation. Die Studiengruppe mit 13 Patienten verwendete zusätzlich Johnstone Luftpolsterschienen. c) Daten von allen 26 Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen. Ausnahme hierbei waren die Messungen der SSEPs und MEPs. Bei der SSEP-Messung konnten 18 Patienten und bei der MEP-Messung 19 Patienten in die statistische Analyse einbezogen werden. |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Für die SSEP-Messungen konnte für jeweils 4 Patienten der Kontroll- und der Studiengruppe keine Auswertung erfolgen. Für die MEP-Messungen fehlten in der Statistik aus der Kontrollgruppe 3 Patienten und aus der Studiengruppe 4 Patienten. Aus nicht weiter beschriebenen Gründen konnte für diese Patienten nicht jeweils ein Wert zu Beginn und zum Abschluss der Studie gemessen werden. |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Keine Angaben |

| | | |
|-----------------------|---|---|
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde nach Ende des Interventionszeitraums und abschließender Messungen beendet. |
| a: nach CONSORT 2010. | | |

Anlage 3: Studiendesign und –methodik nach CONSORT ausgesuchter Publikationen / Hayes, 2011

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| - | Studienziel | |
| 2 b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | <p>Untersuchung der Effekte eines speziell auf die unteren Extremitäten fokussierten, intensitätsreichen Trainingsprogramms (RENEW) und dessen Auswirkungen im Hinblick auf vier Faktoren (Strength, Mobility, Balance and Fatigue).</p> <p>Dabei wird angenommen, dass MS Patienten, die ein RENEW Training erhalten, durch die gezielte Stärkung der Beinmuskulatur eine im Vergleich zum Standardtrainingsprogramm höhere Mobilität und Beweglichkeit aufweisen.</p> |
| - | Methoden | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>Prospektive, longitudinale, randomisierte Interventionsstudie</p> <p>Die Studie gliedert sich in zwei parallel verlaufende Studienarme in die die Probanden eingeteilt wurden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. STAND (Standard exercises) Gruppe (n=10; 53%) 2. RENEW (Resistance exercise via negative, eccentrically induced work) Gruppe (n=9; 47%) <p>Beide Gruppen wurden im Rahmen eines 12-wöchigen Trainingsprogramms einem klinischen pre-post Vergleich unterzogen und ausgewertet.</p> |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Nicht zutreffend |

| | | |
|----|--|---|
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p>MS-Patienten (N=19) (weiblich n=11; männlich n=8); Durchschnittsalter 49 ± 11 (SD) Jahre; <i>Expanded Disability Status Scale (EDSS) Score</i> $5,24 \pm 0,96$ (SD).</p> <p>Die in die Studie eingeschlossenen Probanden wurden zwischen Juli 2005 und Juni 2007 in der Region Salt Lake City (Utah) rekrutiert und weisen eine ärztlich gesicherte Diagnose einer Multiplen Sklerose (MS) auf.</p> <p>Weitere Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probanden (männlich/weiblich) im Alter zwischen 18 und 65 Jahren • Keine Verschlimmerung des Krankheitsbildes in den letzten drei Monaten vor Teilnahme an der Studie • Ambulante Behandlung • Auswahl unabhängig des bereits unterstützten Einsatzes von medizinischen Hilfsmitteln (z.B. Bandagen, Gehhilfen) • Signifikante Einschränkung des Gehvermögens (Bewertung erfolgte durch Physiotherapeut) • Keine Gelenkprobleme im Bereich der unteren Extremitäten • Probanden absolvierten zuvor kein allgemeines Kräftigungs-/Trainingsprogramm (Definition: 2 x Woche ≥ 10 Minuten) <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Multiple Co-Morbiditäten |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Department of Physical Therapy, University of Utah, Salt Lake City |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Beide Gruppen (STAND und RENEW) erhielten ein 12-wöchiges Standard-Trainingsprogramm (Aerobic Einheiten, Dehnübungen für die unteren Extremitäten, Stärkung der oberen Extremitäten und Gleichgewichtstraining):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 Trainingseinheiten pro Woche • 45-60 Minuten je Trainingseinheit <p>Im Unterschied zur STAND Gruppe, unterzog sich die RENEW Gruppe dabei einem speziell auf die unteren Extremitäten fokussierten Training. Dieses Training wurde mit Hilfe eines speziellen Ergometers (eccentric</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>ergometer) durchgeführt.</p> <p>Trainingsablauf (STAND und RENEW Gruppe): Die Einheiten starteten mit einem 3-minütigen Aerobic Teil auf einem Stepper (Recumbent Stepper (NuStep Inc., Ann Arbor, Michigan)). Intensität und Zeit wurden dabei je nach persönlichem Ermessen bis auf 15 Minuten ausgedehnt.</p> <p>Die Dehnübungen starteten mit einer zeitlichen Minimalbelastung von 30 Sekunden und wurden bis auf maximal 2 Minuten je Muskelgruppe ausgedehnt. Sie umfassten dabei die hintere (Bilatera hamstrings) sowie die vordere Oberschenkelmuskulatur (Quadriceps) als auch die Wadenmuskulatur (Triceps surae muscles). Zur Stärkung der oberen Extremitäten des Bizeps, Trizeps und der Rückenmuskulatur (rhomboids, latissimus dorsi) wurde sitzend sowohl an Maschinen als auch mit freien Gewichten trainiert.</p> <p>Die Gleichgewichtsübungen wurden für die Dauer von einer Minute (side-to-side, front-to-back Übungen) mit einem Wobble Board durchgeführt.</p> <p>Trainingsablauf (nur RENEW Gruppe): Zusätzlich zu den bereits beschriebenen Standardübungen (s.o.) unterzog sich die RENEW Gruppe einem Training mit hoher Intensität, das mit einem speziellen Ergometer (Eccentric Ergometer: Eccentron, BTE Technologies Inc., Hanover, Maryland) durchgeführt wurde. Das eingesetzte Ergometer besitzt einen 3-PS Motor, der die Pedale in einer rückwärtigen Bewegung hin zum Probanden bewegt. Der Proband versucht dabei durch Einsatz der Pedale mit Hilfe seiner Beinmuskulatur eine Gegenkraft aufzubauen und dabei der rückwärtigen Bewegung entgegenzuwirken. Da die Magnitude der Kraft des Ergometers größer ist als die eingesetzte des Probanden wird die vordere Oberschenkelmuskulatur (Quadriceps) durch entsprechende Muskelkontraktion stimuliert.</p> <p>Mit Hilfe des Ergometers führte die RENEW Gruppe ein intensives Training 3 x pro Woche innerhalb des angegebenen 12 wöchigen Studienzeitraums durch. Innerhalb der ersten beiden Wochen umfassten die jeweiligen Einheiten eine Zeitspanne von 1-5 Minuten.</p> |
|--|--|

| | | |
|-----------|--|---|
| | | <p>Für die darauffolgenden Wochen umfassten die Einheiten im Maximum 14 Minuten mit einer durchschnittlichen Trainingszeit von 10 Minuten.</p> <p>Der Ablauf (Dauer und Intensität) der Trainingseinheiten wurde mit Hilfe der 20-Punkte Borg Skala evaluiert. Diese Skala misst die wahrgenommene Kraftanstrengung der Probanden (RPE). Mit Hilfe dieser Methode wurde die Intensität der Übungen wie folgt angepasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Woche 1: <i>very, very light</i> (7/20) • Woche 2: <i>very light</i> (9/20) • Woche 3-12: <i>fairly light</i> (11/20) – <i>somewhat hard</i> (13/20) |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p>Primäre und sekundäre Studienendpunkte sind nicht genannt. Die angegebenen Zielparameter (Strength, Mobility, Balance, Fatigue) vergleichen die Probanden vor Beginn und nach Abschluss der Trainingseinheiten (pre-/postassessment). Für die Teilbereiche Strength, Mobility und Balance wurden die Werte an unterschiedlichen Tagen mit jeweils 48 Stunden Pause erhoben. Postassessment Werte wurden 5-7 Tage nach Abschluss der Trainingseinheiten erhoben.</p> <p>Strength:</p> <p>Spontane beidseitige Messung der isometrischen Kontraktion von 5 Muskelgruppen im Bereich der unteren Extremitäten mit Hilfe eines dynamometrischen Systems (QMA System, Aeverl Medical, Gainesville, Georgia). Die durchgeführte Standardsequenz der Testmessungen folgte dabei der Abfolge Fußbeuge rechts (right dorsiflexion), Fußbeuge links (left dorsiflexion), Kniebeuge links (left knee flexion), Kniebeuge rechts (right knee flexion), Kniestreckung rechts (right knee extension), Kniestreckung links (left knee extension), Hüftstreckung rechts (right hip extension), Hüftstreckung links (left hip extension), Hüftbeuge links (left hip flexion), Hüftbeuge rechts (right hip flexion).</p> <p>Maximal drei spontane isometrische Belastungen wurden erreicht, wobei lediglich der jeweils höchste Wert genutzt wurde. Für eine Dauer von 3-5 Sekunden hielten die Probanden die Muskeln kontrahiert, um so</p> |

| | | |
|--|--|---|
| | | <p>die maximale Belastung zu erreichen. Zwischen den Messungen vergingen im Minimum 5 Sekunden.</p> <p><u>Mobility:</u> Der Zielparameter wurde mittels</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Timed up and Go (TUG)</i> – zeitlich festgelegter Aufsteh- und Geh-Test • <i>10-m walk test (TMWSS)</i>, und <i>maximal pace (TMWMP)</i> – 10 Minuten Gehstrecken-Test • <i>Time to ascend (S-A)</i> und <i>descent (S-D)</i> 10 Stufen – Zeitlich gemessener Treppensteig-Test • <i>6-Minute Walk Test (6MWT)</i> – zeitlich festgelegter Geh-Test <p>gemessen.</p> <p><u>TUG</u> Zur Messung wurden die Probanden gebeten aus einer sitzenden Position heraus aufzustehen, eine Strecke von drei Metern hin und zurück zu gehen und sich im Anschluss so schnell wie möglich wieder hinzusetzen. In die Datenanalyse floss der jeweilige Mittelwert dreier Messungen ein.</p> <p><u>TMWSS/TMWMP</u> Hierbei mussten die Probanden aus einer stehenden Position heraus insgesamt eine Strecke von 16 Metern bewältigen. Insgesamt mussten die Probanden drei Versuche mit einem selbst gewählten Tempo unternehmen, gefolgt von drei Versuchen mit einer Geschwindigkeit, die mit größtmöglicher Sicherheit absolviert wurde. Bei den Versuchen wurde die Zeit gemessen, die die Probanden für die 10 Meter Traverse benötigen, die sich in der Mitte der 16 Meter Strecke befindet.</p> <p><u>S-A und S-D</u> Im Rahmen dieser Messung mussten die Probanden so schnell und sicher wie möglich insgesamt 10 Stufen hinauf und hinabgehen. Dabei durften das Treppengeländer genutzt werden.</p> <p><u>6MWT</u> Die Messung dieses Tests spiegelt die maximale Entfernung wider, die die</p> |
|--|--|---|

| | | |
|----|---|---|
| | | <p>Probanden innerhalb des vorgegebenen Zeitfensters von 6 Minuten erreichen können. Erlaubt waren dabei unterstützende medizinische Hilfsmittel (z.B. Bandagen, Gehhilfen)</p> <p><u>Balance:</u></p> <p>Die Messung erfolgt anhand der <i>Berg Balance Scale (BBS)</i>, einem leistungs-basierten Gleichgewichtstest.</p> <p><u>Fatigue:</u></p> <p>Zur Messung wurde die <i>Fatigue Severity Scale (FSS)</i> herangezogen, eine Skala, die auf Grundlage einer Selbsteinschätzung durch die Probanden die Auswirkungen der Erschöpfung auf die täglichen Funktion misst.</p> |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Nicht zutreffend |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Von ursprünglich 84 ausgewählten potentiellen Probanden wurden nach Anwendung der zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt 22 Personen in die Studie eingeschlossen. In die finalen Ergebnisse konnten am Ende 19 Probanden aufgenommen werden. |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Nicht zutreffend |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Gemäß CONSORT (<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>) Darstellung wurden die Probanden nach dem Screening randomisiert auf zwei Gruppen verteilt (STAND und RENEW). Keine weiteren Angaben zur Vorgehensweise der Randomisierung |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | s. 8a |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | s. 8a |
| 10 | Randomisierung, Durchführung | s. 8a |

| | | |
|-----|---|--|
| | Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Informationen über eine Verblindung der Studie liegen nicht vor. |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Nicht zutreffend |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Die Datenanalyse wurde per SPSS - Version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) durchgeführt. Zu Beginn wurde eine a priori Power Analyse mittels einer 2x2 ANOVA (Varianzanalyse) für die beiden Haupteffekte Zeit (pre und post) und Trainingstyp (STAND und RENEW) mit einem α Level bei 0,05 durchgeführt. Um einer eher konservativeren Einschätzung Rechnung zu tragen, wurde ein Zeiteffekt in der RENEW Gruppe von 2.0 (SD) und in der STAND Gruppe von 1.0 (SD) innerhalb des 12 Wochenzeitraums von Studienbeginn (baseline) angenommen. Mittelwertberechnungen (baseline) wurden für die demographischen Kriterien, inkl. des Alters, den EDSS (Expanded Disability Status Score), die Dauer der Erkrankung, den BMI (Body mass index), den TUG (Timed up and go) und den 6MWT (6-Minute Walk Test) durchgeführt. Zur Bestimmung möglicher statistischer Unterschiede wurde ein unabhängiger t Test (Signifikanztest) durchgeführt. Eine unabhängige Variable einer Gruppe besitzt je 2 Level (STAND und RENEW) über 2 Zeitperioden (pre und post). Zur Bestimmung der Mittelwerte für jede abhängige Variable (Strength, Mobility, Balance und Fatigue) wurde ein RMANOVA Test durchgeführt. Mittels Wilks lambda (λ) Test zur Bestimmung des multivariaten Kriteriums wurde der Haupteffekt Zeit sowie die Interaktion zwischen der Gruppe und Zeit geprüft. Das Signifikanzniveau wurde bei $P > 0,05$ gesetzt. Aufgrund des explorativen Charakters der Studie wurden Anpassungen an das α Level nicht vorgenommen. |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Nicht zutreffend |
| - | Resultate | |

| | | |
|-----------------------|--|--|
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <p>a) Insgesamt wurden 22 Probanden randomisiert</p> <p>b) 19 Probanden nahmen die vollen 12 Wochen an dem geplanten Trainingsprogramm teil, und wurden nach der Randomisierung in zwei Gruppen geteilt</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. STAND (Standard exercises) Gruppe (n=10; 53%) 2. RENEW (Resistance exercise via negative, eccentrically induced work) Gruppe (n=9; 47%) <p>c) Alle 19 Probanden flossen in die Analyse der Zielparameter ein</p> |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | <p>STAND Gruppe (n=10): 1 Proband (Dropped out during pre-testing) konnte nicht mit in die finale Analyse überführt werden.</p> <p>RENEW Gruppe (n=9): 2 Probanden konnten nicht mit in die finale Analyse überführt werden (Dropped out during pre-testing, Unable to commit to time after 6 weeks of training)</p> |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Die Probanden wurden im Zeitraum Juli 2005 bis Juni 2007 rekrutiert und im Anschluss einem 12 wöchigen Trainingsprogramm unterzogen. Weitere zeitliche Angaben werden nicht genannt. |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Studie wurde gem. des Designs regulär beendet |
| a: nach CONSORT 2010. | | |

Anlage 4: Studiendesign und –methodik nach CONSORT ausgesuchter Publikationen / Lord, 1998

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| - | Studienziel | |
| 2 b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Vergleich zweier physiotherapeutischer Ansätze zur Behandlung von Gangbildstörungen bei Patienten mit MS |
| * | Methoden | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Keine Angaben |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p>23 Patienten mit MS, die von einem Spezialisten oder aus eigenem Antrieb das Rehabilitationszentrum aufsuchten, konnten in die Studie aufgenommen werden.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sie waren in der Lage 10 Meter in einem Raum mit oder ohne Aufsicht zu gehen; • die Patienten hatten keinen klinisch offensichtlichen Schub in den letzten 3 Monaten vor Einschluss in die Studie; • die Patienten gaben ihre Einwilligung, an der Studie teilzunehmen. |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Rivermead Rehabilitation Centre, Abingdon Road, Oxford, UK |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Patienten wurden in 2 Gruppen aufgeteilt: eine Fördergruppe und eine Aufgabenorientierte Gruppe.</p> <p><i>Fördergruppe</i> Die therapeutische Intervention in der Fördergruppe richtete sich nach der jeweiligen Einschränkung der Patienten und wurde individuell angepasst. Sowohl aktive als auch passive Techniken wurden angewandt und gesteigert, wenn eine Verbesserung der Einschränkung erreicht wurde.</p> <p><i>Aufgabenorientierte Gruppe</i> Die Aufgabenorientierte Gruppe bekam ein Programm von einem Therapeuten mit Übungen, die den Fokus auf Gehen und funktioneller Mobilität legten</p> |

| | | |
|-----------|--|--|
| | | <p>(Treppensteigen, Gehen in verschiedene Richtungen oder auf einem Laufband). Die Übungen wurden angepasst, wenn dies aufgrund der Einschränkungen notwendig war. Die Anzahl der Wiederholungen und die Zeit für die Übungen wurde vom Therapeuten notiert und angepasst, wenn die Übungen gesteigert werden sollten.</p> <p>Beide Gruppen wurden von demselben Therapeuten betreut. Die Trainingseinheiten fanden immer in 1:1 Situationen zwischen Therapeut und Patient statt. Orthesen oder Gehhilfen durften von Patienten beider Gruppen bei Bedarf benutzt werden. Jede Trainingseinheit inklusive Pausen dauerte 1 Stunde. Über eine Dauer von 5-7 Wochen wurden 15-19 Trainingseinheiten absolviert.</p> |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p>Die Mobilität wurde über die folgenden Parameter bestimmt, wobei die Patienten gebeten wurden, mit normaler Geschwindigkeit zu gehen und ihre Gehhilfen oder Orthesen benutzen durften:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zeit, die für eine Strecke von 10 m benötigt wird (<i>10-metre timed walk</i>) 2. Rivermead Mobilitäts Index (0 = keine Funktion und 15 = in der Lage zu rennen) 3. Schrittlänge (Patient läuft über ein auf dem Boden ausgelegtes Gitter mit Linien im Abstand von 3 cm. Der Therapeut folgt dem Patienten und notiert auf dem Gitter an welcher Position die Ferse den Boden berührt.) 4. Rivermead visuelle Beurteilung des Gangs (<i>RVGA= Rivermead visual Gait assessment</i>; 0 = normaler Gang und 59 = maximaler Anomalie) <p>Die Summe aller Parameter wird als „global gaît score“ zusammengefasst.</p> <p>Zusätzlich wurde mittels Berg Balance Test die Balance der Patienten bestimmt. Es wurde ebenfalls eine klinische Beurteilung in Bezug auf sensorische Empfindlichkeit (Kinästhesie, Vibration und beidseitig, simultane Berührung), Tonus der Streck- und Beugemuskeln des Beins (Ashworth Scale) und Muskellänge vorgenommen.</p> <p>In der finalen Beurteilung gaben die Patienten eine Wertung für die Intervention auf einer 4-Punkte Skala ab (0= nicht</p> |

| | | |
|-----|---|--|
| | | hilfreich, 3 = überaus hilfreich) |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Keine Angaben |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | 23 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | 3 Patienten (2 aus der Förder- und 1 aus der Aufgaben-orientierten Gruppe) mussten wegen eines MS-Schubs oder anderweitig medizinisch notwendigen Interventionen ausscheiden. |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Alle 23 Patienten wurden zuerst durch den behandelnden Therapeuten beurteilt. Anschließend wurden sie zufällig entweder der Fördergruppe oder der Aufgaben-orientierten Gruppe zugewiesen. |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Die Verteilung auf die beiden Gruppen erfolgte mit Hilfe versiegelter Umschläge und Blockrandomisierung |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Keine Angaben |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Keine Angaben |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Keine Angaben |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Keine Angaben |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Die beiden Gruppen wurden mit Hilfe des χ^2 und des t-Tests verglichen. Die Daten vor und nach der Intervention wurden analysiert mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang- und t-Test. Der Unterschied in den Werten der jeweiligen Variablen zwischen den Gruppen wurde mit Hilfe des Mann-Whitney U-Test (nicht parametrisch) und des Studentischen T- |

| | | |
|-----------------------|---|--|
| | | Test (parametrisch) bestimmt. |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Die Veränderung im Gangbild eines Patienten wurde ausgedrückt als prozentualer Unterschied zwischen der ersten und der Abschlussbeurteilung. Als klinisch gebessert wurde die Mobilität bezeichnet, wenn: <ol style="list-style-type: none"> 1. eine Reduktion der Zeit für die erforderlichen 10 m um 28 %, 2. ein Anstieg der Schrittlänge um 25 %, 3. ein Anstieg des „global gait score“ um 6 Punkte, 4. ein Anstieg um 6 Punkte im Berg Balance Test und 5. ein Anstieg des Rivermead Mobilitäts Index um 6 Punkte verzeichnet wurde. |
| - | Resultate | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ol style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <ol style="list-style-type: none"> a) Insgesamt nahmen 23 Patienten an der Studie teil. Diese wurden zufällig in eine Fördergruppe mit 12 und eine Aufgabenorientierte Gruppe mit 11 Patienten eingeteilt. b) 20 Patienten, je 10 Patienten aus jeder Gruppe, nahmen an der Physiotherapie teil. c) Daten von den 20, in b) genannten Patienten, wurden in die Analyse eingeschlossen. |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Aus der Fördergruppe mussten 2 und aus der Aufgabenorientierten Gruppe 1 Patient wegen eines MS-Schubs oder anderweitig medizinisch notwendiger Intervention ausscheiden. |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Die Studie wurde zwischen Juni und Dezember 1996 durchgeführt. |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde nach Ende des Interventionszeitraums und abschließender Messungen beendet. |
| a: nach CONSORT 2010. | | |

Anlage 5: Studiendesign und –methodik nach CONSORT ausgesuchter Publikationen /Wiles, 2001

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| - | Studienziel | |
| 2 b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Untersuchung, ob Physiotherapie die Mobilität von Patienten mit chronischer Multipler Sklerose verbessern kann und ob es einen Unterschied zwischen der Behandlung zu Hause und der ambulanten Krankenhausbehandlung gibt. |
| - | Methoden | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Randomisierte kontrollierte Crossover Studie |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Keine Angaben |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p>Es wurden 42 Patienten rekrutiert, von denen 40 in die Analyse aufgenommen und 39 komplett ausgewertet werden konnten.</p> <p>Rekrutierung von Patienten mit einer gesicherten oder wahrscheinlichen Diagnose der Multiplen Sklerose, die Schwierigkeiten im Gehen berichten</p> <p>Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren, die 5 Meter mit oder ohne mechanische Hilfe gehen können und sich nicht in der Schub-Phase der Multiplen Sklerose befinden. Zudem müssen sie frei von anderen bedeutenden medizinischen oder chirurgischen Eingriffen sein und es darf keine Schwangerschaft vorliegen.</p> |

| | | |
|----|---|---|
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | <p>Department of Medicine (Neurology (C4)), University of Wales College of Medicine, Cardiff, Wales, UK.</p> <p>Rekrutierung wurde durchgeführt von neurologischen Kliniken des University Hospital of Wales, UK.</p> |
| 5 | <p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p> | <p>Die Patienten erhielten Physiotherapie in 2 Sitzungen à 45 Minuten wöchentlich an verschiedenen Wochentagen 8 Wochen lang entweder zu Hause oder ambulant im Krankenhaus („Physiotherapy Department“) durch zwei erfahrene (senior) Neuro-Physiotherapeuten. Diese 8 Wochen Intervalle wurden 3 mal wiederholt. Jeder Neuro-Physiotherapeut behandelte denselben Patienten egal in welcher Studiengruppe.</p> <p>Die angewendeten Verfahren der Physiotherapie zu Hause oder im Krankenhaus waren ähnlich und unterschieden sich nur bedingt durch den Platz und die Ausstattung zu Hause. Es wurde ein individualisierter Ansatz verfolgt, der sich zum einen mehr auf die speziellen funktionalen Aktivitäten für zu Hause oder zum anderen im Krankenhaus mehr auf spezielle Entlastungs-Techniken fokussierte. Grundsätzlich umfasste die Behandlung folgende Techniken:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Individuelle Zielsetzung mit dem Patienten • Rumpfmobilisation • Förderung der Kontrolle über das Becken in verschiedenen Positionen • Förderung von verändertem (erhöhtem oder erniedrigtem) Muskeltonus durch Grifftechniken • Förderung von Einnehmen und Lösen bestimmter Haltungen • Förderung von Normalbewegungen in Rumpf, Beinen, Kopf und Nacken • Förderung von propriozeptiver und sensorischer Aufnahme • Mobilisation von verkürzten Geweben • Dehnen • Analyse und Neu-Erlernen des Gehens mit oder ohne Hilfsmittel • Aufbauen eines Übungsprogramms für zu Hause bei jeder |

| | | |
|-----------|--|---|
| | | <p>Studiengruppe</p> <ul style="list-style-type: none"> Anleitung und Hilfe bei spezifischen funktionellen Tätigkeiten (Sitzen, Aufstehen, Baden, Treppensteigen, Essen, usw.) |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p>Der primäre Endpunkt war die Veränderung des Rivermead Mobility Indexes in der einen Behandlung im Vergleich zu der anderen Behandlungsform. Die Beurteilungen eines Patienten fanden jeweils eine Woche vor und nach einer Behandlungsperiode sowie 8 Wochen nach der finalen Behandlungsperiode statt.</p> <p>Als sekundäre Endpunkte wurden verschiedenen Messungen durchgeführt, um Effekte auf die generelle Behinderung, spezifische Einschränkungen oder Aktivitäten wie Balance, Gehen, Armfunktion, Wahrnehmung und Gemütsverfassung zu bestimmen. Die Publikation gibt keine umfassende Auskunft über alle gemessenen sekundären Endpunkte. Dies könnten bei Bedarf angefragt werden. Die Messungen und Bewertungen wurden von einem Physiotherapeuten aus einem anderen Krankenhaus durchgeführt, der die Patienten zu Hause untersuchte.</p> <p>Die behandelnden Physiotherapeuten füllten nach jeder Behandlung eine Visual-Analog-Skala aus, in der die Fortschritte des Patienten in 4 Resultaten dokumentiert wurden.</p> <p>Patienten und Behandler wurden ebenfalls zu ihrer Meinung über die Effekte auf die Mobilität befragt.</p> |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Keine Angaben |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Von 42 rekrutierten Patienten wurden 40 Patienten in die Studie eingeschlossen. Daten von 39 Patienten wurden komplett ausgewertet. |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Ein Patient fiel nach der ersten Behandlungsperiode bei den Auswertungen durch. Ein weiterer Patient fiel aus nach der Rekrutierung, noch bevor die Behandlung startete. Beide wurden von der Studie ausgeschlossen. |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Die zufällige Verteilung auf eine der 6 |

| | | |
|-----|---|---|
| | | möglichen Permutationsgruppen erfolgte durch die Abteilung für EDV und Statistik. Den behandelnden Physiotherapeuten wurden versiegelte Umschläge ausgehändigt. |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Keine weiteren Angaben |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Keine weiteren Angaben |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Rekrutierung der Patienten wurde durchgeführt von neurologischen Kliniken des University Hospital of Wales, UK. Die Randomisierung erfolgte durch die Abteilung für EDV und Statistik (Medical Computing and Statistics) der Universität Wales. Den behandelnden Physiotherapeuten wurden versiegelte Umschläge ausgehändigt. |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | <ul style="list-style-type: none"> a) Patienten waren nicht verblindet. b) Die behandelnden Physiotherapeuten waren nicht verblindet. c) Der beurteilende Physiotherapeut, welcher an einem anderen Krankenhaus tätig war, wurde verblindet. Denn er wusste nicht, in welcher Behandlungsgruppe der jeweilige Patient war. Dies wurde weder mit den Patienten, noch mit den behandelnden Physiotherapeuten diskutiert. |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Die angewendeten Verfahren der Physiotherapie zu Hause oder im Krankenhaus waren ähnlich und unterschieden sich nur bedingt durch den Platz und die Ausstattung zu Hause. Es wurde ein individualisierter Ansatz verfolgt, der sich zum einen mehr auf die speziellen funktionalen Aktivitäten für zu Hause oder zum anderen im Krankenhaus mehr auf spezielle Entlastungs-Techniken fokussierte. |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Als primäres Zielkriterium wurde ein Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Therapien angestrebt, gemessen durch eine Veränderung des Rivermead Mobilitäts Index. |

| | | |
|------------|--|---|
| | | <p>Mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) wurden die Messergebnisse ausgewertet. Hierbei wurden die Faktoren Patient; Periode (1., 2. oder 3.) und Behandlung (zu Hause, in der Klinik oder gar keine) benutzt und als Variable der jeweilige Ausgangswert (at baseline). Als Konfidenzintervall für den Unterschied zwischen den Behandlungs-Paaren wurde 95 % festgelegt.</p> <p>Konfirmatorische nicht-parametrische Analysen wurden mittels Friedman-Test (Friedman two way rank analysis) und ANOVA mit den Faktoren Patient und Behandlung durchgeführt und zudem fand keine Anpassung des Ausgangswerts.</p> <p>Die sekundären Zielkriterien wurden wie folgt ausgewertet:</p> <p>Visual-Analog-Werte hinsichtlich der Veränderung zur vorhergehenden Behandlungsperiode wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) ohne Variable ausgewertet.</p> <p>Die Präferenz-Daten (welche Behandlung bevorzugt wurde) aus der Befragung der Patienten, der behandelnden und auswertenden Therapeuten wurden mit Hilfe des McNemar-χ^2 Test ausgewertet.</p> <p>Mit den vom untersuchenden Physiotherapeuten aufgenommenen Visual-Analog-Werten wurde zudem via Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ein Vergleich zwischen den Therapien zu Hause und im Krankenhaus erstellt.</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Keine Angabe |
| - | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <p>d) 42 Patienten wurden randomisiert und auf eine der Permutationsgruppen verteilt.</p> <p>e) Die geplante Behandlung erhielten 40 Patienten,</p> <p>f) In der Analyse wurden die vollständige Daten von 39 Patienten berücksichtigt.</p> |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Ein Patient fiel nach der ersten Behandlungsperiode bei den Auswertungen durch. Ein weiterer Patient fiel nach der Rekrutierung aus, noch bevor die Behandlung startete. Beide wurden von der Studie ausgeschlossen. |

| | | |
|-----------------------|--|---|
| | | Die Beurteilungen eines Patienten konnten nicht vollständig aufgenommen werden, so dass die kompletten Daten von 39 Patienten in den Analysen berücksichtigt wurden |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Keine Angaben |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie wurde nach Ende des Interventionszeitraums und abschließender Messungen beendet. |
| a: nach CONSORT 2010. | | |

Anlage B: Gesichtete Publikationen

| # | Publikation | Titel / Abstract gesichtet | |
|----|--|----------------------------|-------------------|
| | | Entscheidung | Ausschluss -Grund |
| 1 | Boman, K., et al., +AFs-ACTH treatment of multiple sclerosis+Af0A CTH-hoito sclerosis disseminatassa. Duodecim+ADs- laeäkietieteellinen aikakauskirja, 1966. 82(18): p. 867-73. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 2 | Levine, I.M., et al., The quantitative evaluation of intravenous methocarbamol in the relief of spasticity. Neurology, 1958. 18(1 Pt 1): p. 69-74. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 3 | Henderson, W.G., W.W. Tourtelotte, and A.R. Potvin, Training examiners to administer a quantitative neurological examination for a multicenter clinical trial. Archives of physical medicine and rehabilitation, 1975. 56(7): p. 289-95. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 4 | Bates, J.A., Therapeutic electrical stimulation. The transistorized placebo? Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement, 1978(34): p. 329-34. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 5 | Sharkey, P.C., et al., Remarks on spinal cord stimulation and the placebo effect. Applied neurophysiology, 1981. 44(1-3): p. 119-25. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 6 | Berg, V., et al., The value of dorsal column stimulation in multiple sclerosis. Scandinavian journal of rehabilitation medicine, 1982. 14(4): p. 183-91. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 7 | Duncan, P., The effect of a prior quadriceps contraction on knee flexor torque in normal subjects and multiple sclerosis patients with spastic paraparesis. Physiotherapy Practice, 1987. 3(1): p. 11-17. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 8 | Bass, B., et al., Tizanidine versus baclofen in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis. The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques, 1988. 15(1): p. 15-9. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 9 | Jobst, U., Posturographie-Biofeedback-Training bei Gleichgewichtsstörungen [Posturographic biofeedback training in equilibrium disorders]. Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie, 1989. 57(2): p. 74-80. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 10 | Ochs, G., et al., Intrathecal baclofen for long-term treatment of spasticity: a multi-centre study. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 1989. 52(8): p. 933-9. | Ausgeschlossen | Intervention |

| | | | |
|----|---|----------------|---------------------|
| 11 | Noseworthy, J.H., Therapeutics of multiple sclerosis. Clinical Neuropharmacology, 1990. 14(1): p. 49-61. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 12 | Bornstein, M.B., et al., A placebo-controlled, double-blind, randomized, two-center, pilot trial of Cop 1 in chronic progressive multiple sclerosis. Neurology, 1991. 41(4): p. 533-9. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 13 | Brar, S.P., et al., Evaluation of treatment protocols on minimal to moderate spasticity in multiple sclerosis. Archives of physical medicine and rehabilitation, 1991. 72(3): p. 186-9. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 14 | Noseworthy, J.H., Therapeutics of multiple sclerosis. Clinical Neuropharmacology, 1991. 14(1): p. 49-61. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 15 | Barolat, G., Experience with 509 plate electrodes implanted epidurally from C1 to L1. Stereotactic and functional neurosurgery, 1993. 61(2): p. 60-79. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 16 | Coker, C., C. Bettocchi, and J. Pryor, Caverject, a new licensed prostaglandin preparation for use in erectile dysfunction. Journal of Andrology, 1994. 15(6 SUPPL): p. 71. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 17 | Kent-Braun, J.A., et al., Effects of exercise on muscle activation and metabolism in multiple sclerosis. Muscle +ACV- nerve, 1994. 17(10): p. 1162-9. | Ausgeschlossen | keine Gefähigkeit |
| 18 | Svensson, B., B. Gerdle, and J. Elert, Endurance training in patients with multiple sclerosis: five case studies. Physical therapy, 1994. 74(11): p. 1017-26. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 19 | Compston, D.A.S., et al., Genes and susceptibility to multiple sclerosis. Acta Neurologica Scandinavica, Supplement, 1995. 91(161): p. 43-51. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 20 | Fuller, K.J., K. Dawson, and C.M. Wiles. 1996. p. 43. Walking in multiple sclerosis: changes assessed in hospital following physiotherapy | Ausgeschlossen | Intervention |
| 21 | Nielsen, J.F., T. Sinkjaer, and J. Jakobsen, Treatment of spasticity with repetitive magnetic stimulation; a double-blind placebo-controlled study. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England), 1996. 2(5): p. 227-32. | Ausgeschlossen | Indikation |
| 22 | Petajan, J.H., et al., Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. Annals of neurology, 1996. 39(4): p. 432-41. | Ausgeschlossen | Patientenpopulation |
| 23 | Smeltzer, S.C., M.H. Lavietes, and S.D. Cook, Expiratory training in multiple sclerosis. Archives of physical medicine and rehabilitation, 1995. 77(9): p. 909-12. | Ausgeschlossen | keine Gefähigkeit |

| | | | |
|----|--|----------------|--------------------|
| 24 | Vaney, C., et al., Assessing mobility in multiple sclerosis using the Rivermead Mobility Index and gait speed. <i>Clinical rehabilitation</i> , 1996, 10(3): p. 216-226. | Ausgeschlossen | keine Gehfähigkeit |
| 25 | Yao, D.L., et al., Insulin-like growth factor-I given subcutaneously reduces clinical deficits, decreases lesion severity and upregulates synthesis of myelin proteins in experimental autoimmune encephalomyelitis. <i>Life Sciences</i> , 1996, 58(16): p. 1301-1306. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 26 | Burridge, J., et al., Experience of clinical use of the Odstock dropped foot stimulator. <i>Artificial organs</i> , 1997, 21(3): p. 254-60. | Ausgeschlossen | Indikation |
| 27 | Centre for, R. and Dissemination, Enhancing occupational performance through occupationally embedded exercise: a meta-analytic review (Structured abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> , 1997(2012 Issue 2): p. 11997005049. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 28 | Freeman, J.A., et al., The impact of inpatient rehabilitation on progressive multiple sclerosis. <i>Annals of neurology</i> , 1997, 42(2): p. 236-44. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 29 | Schwid, S.R., et al., Quantitative assessment of sustained-release 4-aminopyridine for symptomatic treatment of multiple sclerosis. <i>Neurology</i> , 1997, 48(4): p. 817-21. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 30 | Tesio, L., et al., A short measure of balance in multiple sclerosis: validation through Rasch analysis. <i>Functional neurology</i> , 1997, 12(5): p. 255-65. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 31 | Vahtera, T., et al., Pelvic floor rehabilitation is effective in patients with multiple sclerosis. <i>Clinical rehabilitation</i> , 1997, 11(3): p. 211-9. | Ausgeschlossen | keine Gehfähigkeit |
| 32 | Winterholler, M., F. Erbguth, and B. Neundörfer, Verwendung paramedizinischer Verfahren durch MS-Patienten--Patientencharakterisierung und Anwendungsgewohnheiten [The use of alternative medicine by multiple sclerosis patients--patient characteristics and patterns of use]. <i>Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie</i> , 1997, 65(12): p. 555-61. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 33 | Chiara, T., et al., Cold effect on oxygen uptake, perceived exertion, and spasticity in patients with multiple sclerosis. <i>Archives of physical medicine and rehabilitation</i> , 1998, 79(5): p. 523-8. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 34 | Dvorak, J., Epidemiology, physical examination, and neurodiagnostics. <i>Spine</i> , 1998, 23(24): p. 2663-2673. | Ausgeschlossen | Studien Typ |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

43

| | | | |
|----|---|----------------|--------------------|
| 35 | Goodkin, D.E., et al., Comparing the ability of various composite outcomes to discriminate treatment effects in MS clinical trials. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 1998, 4(6): p. 480-6. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 36 | Iriarte, J. and P. De Castro, Correlation between symptom fatigue and muscular fatigue in multiple sclerosis. <i>European Journal of Neurology</i> , 1998, 5(6): p. 579-585. | Ausgeschlossen | keine Gehfähigkeit |
| 37 | Kumar, K., et al., Epidural spinal cord stimulation for treatment of chronic pain--some predictors of success. A 15-year experience. <i>Surgical neurology</i> , 1998, 50(2): p. 110-20. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 38 | Loudon, J.K., et al., A submaximal all-extremity exercise test to predict maximal oxygen consumption. <i>Medicine and science in sports and exercise</i> , 1998, 30(8): p. 1299-303. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 39 | Vercoulen, J.H., et al., The persistence of fatigue in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis: development of a model. <i>Journal of Psychosomatic Research</i> , 1998, 45(6): p. 507-17. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 40 | Gomi, G., et al., Measuring evoked responses in multiple sclerosis. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 1999, 5(4): p. 263-7. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 41 | D'Aleo, G., et al., Nociceptive R3 reflex in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. <i>Functional neurology</i> , 1999, 14(1): p. 43-7. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 42 | Goodin, D.S., Survey of multiple sclerosis in Northern California. <i>Multiple Sclerosis</i> , 1999, 5(2): p. 78-88. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 43 | Johnson, S.K., et al., A controlled investigation of bodywork in multiple sclerosis. <i>Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)</i> , 1999, 5(3): p. 237-43. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 44 | Link, A., C. Kabus, and J. Haas, Use of spasmography to assess the effects of botulinum toxin type A in patients with lower-limb spasticity. <i>European Journal of Neurology</i> , 1999, 6(SUPPL. 4): p. 69-75. | Ausgeschlossen | Indikation |
| 45 | Solari, A., et al., Physical rehabilitation has a positive effect on disability in multiple sclerosis patients. <i>Neurology</i> , 1999, 52(1): p. 57-62. | Ausgeschlossen | keine Gehfähigkeit |
| 46 | Taylor, P., et al., Clinical audit of 5 years provision of the Odstock dropped foot stimulator. <i>Artificial organs</i> , 1999, 23(5): p. 440-2. | Ausgeschlossen | Intervention |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

44

| | | | |
|----|---|----------------|-----------------|
| 47 | Wiens, M.E., M.A. Reimer, and H.L. Guyn, Music therapy as a treatment method for improving respiratory muscle strength in patients with advanced multiple sclerosis: a pilot study. <i>Rehabilitation nursing : the official journal of the Association of Rehabilitation Nurses</i> , 1999. 24(2): p. 74-80. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 48 | Balcor, L.J., et al., New low-contrast vision charts: reliability and test characteristics in patients with multiple sclerosis. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 2000. 6(3): p. 163-71. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 49 | Cardini, R.G., A.C. Crippa, and D. Cattaneo, Update on multiple sclerosis rehabilitation. <i>Journal of neurovirology</i> , 2000. 6 Suppl 2: p. 179-85. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 50 | Chartier-Kastler, E.J., et al., Long-term results of sacral nerve stimulation (S3) for the treatment of neurogenic refractory urge incontinence related to detrusor hyperreflexia. <i>The Journal of urology</i> , 2000. 164(5): p. 1476-80. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 51 | Davis, E.C. and M.P. Barnes, 2000. ENGLAND. p. 143-7. Botulinum toxin and spasticity | Ausgeschlossen | Intervention |
| 52 | Gosselink, R., et al., Respiratory muscle weakness and respiratory muscle training in severely disabled multiple sclerosis patients. <i>Archives of physical medicine and rehabilitation</i> , 2000. 81(6): p. 747-51. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 53 | Kinnman, J., et al., Cooling suit for multiple sclerosis: functional improvement in daily living? <i>Scandinavian journal of rehabilitation medicine</i> , 2000. 32(1): p. 20-4. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 54 | Mills, N. and J. Allen, Mindfulness of movement as a coping strategy in multiple sclerosis. A pilot study. <i>General hospital psychiatry</i> , 2000. 22(6): p. 425-31. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 55 | Mills, N., J. Allen, and S. Carey Morgan, Does Tai Chi/Qi Gong help patients with multiple sclerosis? <i>Journal of Bodywork and Movement Therapies</i> , 2000. 4(1): p. 39-48. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 56 | Nielsen, J.F., J.B. Anderson, and T. Sinkjaer, Baclofen increases the soleus stretch reflex threshold in the early swing phase during walking in spastic multiple sclerosis patients. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 2000. 6(2): p. 105-14. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 57 | Schuurman, P.R., et al., A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. <i>The New England Journal of medicine</i> , 2000. 342(7): p. 461-8. | Ausgeschlossen | Indikation |
| 58 | Summers, L. 2000. p. 113. | Ausgeschlossen | Publikationstyp |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

45

| | | | |
|----|---|----------------|----------------------|
| 59 | White, A.T., et al., Effect of precooling on physical performance in multiple sclerosis. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 2000. 6(3): p. 176-80. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 60 | Centre for, R. and Dissemination, The effectiveness of physical, psychological, and functional interventions in treating clients with multiple sclerosis: a meta-analysis (Structured abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> , 2001(2012 Issue 2): p. 12001005412. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 61 | Centre for, R., et al., A cost utility model of interferon beta-1b in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (Structured abstract). <i>Journal of Medical Economics</i> , 2001. 4: p. 35-50. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 62 | Krupp, L.B. and C. Christodoulou, Fatigue in multiple sclerosis. <i>Current Neurology and Neuroscience Reports</i> , 2001. 1(3): p. 294-8. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 63 | Lotterie, J.A., Indications thérapeutiques à visée symptomatique: fatigue, douleur, mouvements anormaux et rééducation [Therapeutic indications of symptomatology: fatigue, pain, abnormal movements and reeducation]. <i>Revue Neurologique</i> , 2001. 157(8-9 Pt 2): p. 1091-119. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 64 | Matsumoto, J., et al., Surgical therapy for tremor in multiple sclerosis: an evaluation of outcome measures. <i>Neurology</i> , 2001. 57(10): p. 1876-82. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 65 | Newcombe, R.G., Estimating the difference between differences: measurement of additive-scale interaction for proportions. <i>Statistics in medicine</i> , 2001. 20(19): p. 2885-93. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 66 | Péllissier, J., C. Bénaim, and S. Petiot, Rééducation locomotrice et sclérose en plaques. Analyse critique de la littérature [Locomotor reeducation and multiple sclerosis. A critical analysis of the literature]. <i>Revue Neurologique</i> , 2001. 157(8-9 Pt 2): p. 1030-40. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 67 | Sutherland, G., M.B. Andersen, and M.A. Stoope, 2001. p. 122-135. | Ausgeschlossen | keine Gefährlichkeit |
| 68 | van Deursen, R., et al. 2001. Disability, neuro-psychological, neuro-physiological and clinical factors associated with response to physiotherapy in multiple sclerosis | Ausgeschlossen | Publikationstyp |
| 69 | Walker, J.F. and S.B. Margolin, Pirfenidone for chronic progressive multiple sclerosis. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 2001. 7(5): p. 305-12. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 70 | Waubant, E., Indications thérapeutiques avisée symptomatique: La fatigue indications for symptomatic treatment: Fatigue. <i>Revue Neurologique</i> , 2001. 157(8-9 Pt 2): p. 1066-1071. | Ausgeschlossen | Indikation |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

46

| | | | |
|----|--|----------------|--------------|
| 71 | Wissel, J. and T. Entner, Botulinum toxin typ A in der behandlung der adduktorenspastizität Botulinum toxin treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis. Wiener Klinische Wochenschrift, Supplement, 2001. 113(4): p. 20-24. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 72 | Zwick, E.B., et al., -AFs- Single event multilevel surgery to improve gait in diplegic cerebral palsy - a prospective controlled trial+AF0 Operative Mehretageeingriffe zur Gangverbesserung bei spastischer Diplegie - Eine prospektive kontrollierte Untersuchung.I. Zeitschrift fuer Orthopaedie und ihre Grenzgebiete, 2001. 139(6): p. 485-9. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 73 | MS, Parkinson's disease and physiotherapy. Drug and therapeutics bulletin, 2002. 40(5): p. 38-40. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 74 | Centre for, R. and Dissemination, A review of randomized controlled trials using therapeutic apheresis (Structured abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, 2002(2012 Issue 2): p. 12002001550. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 75 | Centre for, R., et al., Cost-effectiveness analysis of glatiramer acetate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (Structured abstract). Journal of Drug Assessment, 2002. 5: p. 67-79. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 76 | Centre for, R., et al., Home based management in multiple sclerosis: results of a randomised controlled trial (Structured abstract). Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 2002. 73(3): p. 250-255. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 77 | Centre for, R., et al., Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: a randomized, double-blind, placebo controlled study (Structured abstract). Bone Marrow Transplantation, 2002. 30(12): p. 953-961. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 78 | Centre for, R., et al., Functional benefits and cost/benefit analysis of continuous intrathecal baclofen infusion for the management of severe spasticity (Structured abstract). Journal of Neurosurgery, 2002. 96(6): p. 1052-1057. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 79 | Comi, G. and L. Leocani, Assessment, pathophysiology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. Expert Review of Neurotherapeutics, 2002. 2(6): p. 867-876. | Ausgeschlossen | Studien Typ |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

47

| | | | |
|----|---|----------------|-------------------|
| 80 | Mostert, S. and J. Kesselring, Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England), 2002. 8(2): p. 161-8. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 81 | Patti, F., et al., The impact of outpatient rehabilitation on quality of life in multiple sclerosis. Journal of neurology, 2002. 249(8): p. 1027-33. | Ausgeschlossen | keine Gefähigkeit |
| 82 | Schwid, S.R., et al., Quantitative functional measures in MS: what is a reliable change? Neurology, 2002. 58(8): p. 1294-6. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 83 | Slade, A., A. Tennant, and M.A. Chamberlain, A randomised controlled trial to determine the effect of intensity of therapy upon length of stay in a neurological rehabilitation setting. Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine, 2002. 34(6): p. 260-6. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 84 | Slawta, J.N., et al., Coronary heart disease risk between active and inactive women with multiple sclerosis. Medicine and science in sports and exercise, 2002. 34(6): p. 905-12. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 85 | Al-Smadi, J., et al., A pilot investigation of the hypoalgesic effects of transcutaneous electrical nerve stimulation upon low back pain in people with multiple sclerosis. Clinical rehabilitation, 2003. 17(7): p. 742-9. | Ausgeschlossen | keine Gefähigkeit |
| 86 | Amarengo, G., et al., Urodynamic effect of acute transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in overactive bladder. The Journal of urology, 2003. 169(6): p. 2210-5. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 87 | Beard, S., A. Hunn, and J. Wight, Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: A systematic review. Health Technology Assessment, 2003. 7(40). | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 88 | Bell, K.R. and F. Williams, Use of botulinum toxin type A and type B for spasticity in upper and lower limbs. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America, 2003. 14(4): p. 821-835. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 89 | Carter, P. and C. White, 2003.The effect of general exercise training on effort of walking in patients with multiple sclerosis | Ausgeschlossen | Publikationstyp |
| 90 | Centre for, R., et al., A cost-utility analysis of mitoxantrone hydrochloride and interferon beta-1b in the treatment of patients with secondary progressive or progressive relapsing multiple sclerosis (Structured abstract). Clinical Therapeutics, 2003. 25(2): p. 611-634. | Ausgeschlossen | Intervention |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

48

| | | | |
|-----|---|----------------|--------------------|
| 91 | Galantino, M.L., C. Boothroyd, and S. Lucci, Complementary and alternative medicine interventions for the orthopedic patient: A review of the literature. <i>Seminars in Integrative Medicine</i> , 2003. 1(2): p. 65-79. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 92 | Heesen, C., et al., Endocrine and cytokine responses to standardized physical stress in multiple sclerosis. <i>Brain, behavior, and immunity</i> , 2003. 17(6): p. 473-81. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 93 | Hoffmann, V., et al., Efficacy and safety of repeated intrathecal triamcinolone acetonide application in progressive multiple sclerosis patients. <i>Journal of the neurological sciences</i> , 2003. 211(1-2): p. 81-4. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 94 | Klebeck, B. and J. Hamrah Nedjad, Effect of inspiratory muscle training in patients with multiple sclerosis. <i>Archives of physical medicine and rehabilitation</i> , 2003. 84(7): p. 994-9. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 95 | Lambert, C.P., et al., Influence of creatine monohydrate ingestion on muscle metabolites and intense exercise capacity in individuals with multiple sclerosis. <i>Archives of physical medicine and rehabilitation</i> , 2003. 84(8): p. 1206-10. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 96 | Lechner-Scott, J., et al., Can the Expanded Disability Status Scale be assessed by telephone? <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 2003. 9(2): p. 154-9. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 97 | Pigeon, W.R., M.J. Sateia, and R.J. Ferguson, Distinguishing between excessive daytime sleepiness and fatigue: Toward improved detection and treatment. <i>Journal of Psychosomatic Research</i> , 2003. 54(1): p. 61-69. | Ausgeschlossen | keine Gefährigkeit |
| 98 | Schalow, G., M. Pääsuke, and I. Kolts, High-load coordination dynamics in athletes, physiotherapists, gymnasts, musicians and patients with CNS injury. <i>Electromyography and clinical neurophysiology</i> , 2003. 43(6): p. 353-55. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 99 | Siev-Ner, I., et al., Reflexology treatment relieves symptoms of multiple sclerosis: a randomized controlled study. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 2003. 9(4): p. 356-61. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 100 | Tesar, N., et al., Effects of psychological group therapy in patients with multiple sclerosis. <i>Acta Neurologica Scandinavica</i> , 2003. 107(6): p. 394-399. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 101 | Wiles, C.M., et al., Use of videotape to assess mobility in a controlled randomized crossover trial of physiotherapy in chronic multiple sclerosis. <i>Clinical rehabilitation</i> , 2003. 17(3): p. 256-63. | Ausgeschlossen | Intervention |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

49

| | | | |
|-----|---|----------------|--------------------|
| 102 | Zajicek, J., et al., Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. <i>Lancet</i> , 2003. 362(9395): p. 1517-26. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 103 | Amato, M.P., Pharmacoeconomic considerations of multiple sclerosis therapy with the new disease-modifying agents. <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> , 2004. 5(10): p. 2115-2126. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 104 | Centre for, R. and Dissemination, Can Tai Chi improve vestibulopathic postural control? (Structured abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> , 2004(2012 Issue 2): p. 12004009271. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 105 | Centre for, R. and Dissemination, The effect of tai chi on health outcomes in patients with chronic conditions: a systematic review (Structured abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> , 2004(2012 Issue 2): p. 12004008223. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 106 | Crippa, A., et al., Effects of Sudden, Passive Muscle Shortening According to Grimaldi's Method on Patients Suffering from Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial. <i>Neurorehabilitation and neural repair</i> , 2004. 18(1): p. 47-52. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 107 | Groenen, H., Humaan monoklonaal antilichaam bij multipel sclerose The human monoclonal antibody natalizumab in multiple sclerosis. <i>Pharmaceutisch Weekblad</i> , 2004. 139(50): p. 1662-1663. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 108 | Gontkovsky, S.T., C.D. Vickery, and W.W. Beatty, Construct validity of the 7/24 spatial recall test. <i>Applied neuropsychology</i> , 2004. 11(2): p. 75-84. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 109 | Hellwig, K., et al., Efficacy of repeated intrathecal triamcinolone acetonide application in progressive multiple sclerosis patients with spinal symptoms. <i>BMC neurology</i> , 2004. 4(1): p. 18. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 110 | LoPresti, E.F. and D.M. Brienza, Adaptive software for head-operated computer controls. <i>IEEE transactions on neural systems and rehabilitation engineering : a publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society</i> , 2004. 12(1): p. 102-11. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 111 | McClurg, D., et al. 2004. p. 24. A randomised study comparing the effect of pelvic floor exercises and advice with electrical stimulation and electromyography biofeedback on lower urinary tract dysfunction in a multiple sclerosis population | Ausgeschlossen | keine Gefährigkeit |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

50

| | | | |
|-----|---|----------------|----------------------|
| 112 | Oken, B.S., et al., Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. <i>Neurology</i> , 2004. 62(11): p. 2058-64. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 113 | Rizzo, M.A., et al., Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. <i>Multiple Sclerosis</i> , 2004. 10(5): p. 589-595. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 114 | Schachna, L., The anti-TNF revolution in ankylosing spondylitis. <i>Medical Journal of Australia</i> , 2004. 181(10): p. 529-530. | Ausgeschlossen | Indikation |
| 115 | Schulz, K.H., et al., Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. <i>Journal of the neurological sciences</i> , 2004. 225(1-2): p. 11-8. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 116 | Sorensen, P.S., et al., IV immunoglobulins as add-on treatment to methylprednisolone for acute relapses in MS. <i>Neurology</i> , 2004. 63(11): p. 2028-33. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 117 | Surakka, J., et al., Effects of aerobic and strength exercise on motor fatigue in men and women with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. <i>Clinical rehabilitation</i> , 2004. 18(7): p. 737-46. | Ausgeschlossen | keine Gefährlichkeit |
| 118 | Wagner, L.I. and D. Cella, Fatigue and cancer: Causes, prevalence and treatment approaches. <i>British Journal of Cancer</i> , 2004. 91(5): p. 822-828. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 119 | White, A.T. and J.H. Petajan, Physiological measures of therapeutic response to interferon beta-1a treatment in remitting-relapsing MS. <i>Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology</i> , 2004. 115(10): p. 2364-71. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 120 | White, L.J., et al., Resistance training improves strength and functional capacity in persons with multiple sclerosis: a randomized clinical trial. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 2004. 10(6): p. 668-74. | Ausgeschlossen | Patientenpopulation |
| 121 | Zifko, U.A., Management of fatigue in patients with multiple sclerosis. <i>Drugs</i> , 2004. 64(12): p. 1295-304. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 122 | Cattaneo, D., et al., Head control: volitional aspects of rehabilitation training in patients with multiple sclerosis compared with healthy subjects. <i>Archives of physical medicine and rehabilitation</i> , 2005. 86(7): p. 1381-8. | Ausgeschlossen | Indikation |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

51

| | | | |
|-----|---|----------------|--------------|
| 123 | Centre for, R., et al., Clinical and economic consequences of volume- or time dependent intermittent catheterization in patients with spinal cord lesions and neuropathic bladder (Structured abstract). <i>Spinal Cord</i> , 2005. 43(10): p. 615-619. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 124 | Chiaravalloti, N.D., et al., Treating learning impairments improves memory performance in multiple sclerosis: a randomized clinical trial. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 2005. 11(1): p. 58-68. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 125 | Ernst, E. and P.H. Canter, The Feldenkrais Method - A systematic review of randomised clinical trials. <i>Physikalische Medizin Rehabilitationsmedizin Kurortmedizin</i> , 2005. 15(3): p. 151-156. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 126 | Hammer, A., et al., Evaluation of therapeutic riding (Sweden)/hippotherapy (United States). A single-subject experimental design study replicated in eleven patients with multiple sclerosis. <i>Physiotherapy theory and practice</i> , 2005. 21(1): p. 51-77. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 127 | Haselkorn, J.K. and S. Loomis, Multiple sclerosis and spasticity. <i>Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America</i> , 2005. 16(2): p. 467-481. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 128 | Herndon, R.M., et al., Eight-year immunogenicity and safety of interferon beta-1a-Avonex treatment in patients with multiple sclerosis. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 2005. 11(4): p. 409-19. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 129 | Kesselring, J. and S. Beer, Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. <i>Lancet neurology</i> , 2005. 4(10): p. 643-52. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 130 | Killestein, J. and C.H. Polman, Current trials in multiple sclerosis: Established evidence and future hopes. <i>Current Opinion in Neurology</i> , 2005. 18(3): p. 253-260. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 131 | Logothetis, L., et al., A pilot, open label, clinical trial using hydroxyzine in multiple sclerosis. <i>International journal of immunopathology and pharmacology</i> , 2005. 18(4): p. 771-8. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 132 | MacAllister, W.S. and L.B. Krupp, Multiple sclerosis - Related fatigue. <i>Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America</i> , 2005. 16(2): p. 483-502. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 133 | MacLurg, K., et al., A primary care-based needs assessment of people with multiple sclerosis. <i>The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners</i> , 2005. 55(514): p. 378-83. | Ausgeschlossen | Studien Typ |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

52

| | | | |
|-----|---|----------------|---------------------|
| 134 | Martinelli Boneschi, F., et al., Mitokantrone for multiple sclerosis. Cochrane database of systematic reviews (Online), 2005(4): p. 002127. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 135 | Mostert, S. and J. Kesselring, Effect of pulsed magnetic field therapy on the level of fatigue in patients with multiple sclerosis—a randomized controlled trial. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England), 2005. 11(3): p. 302-5. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 136 | Moti, R.W., et al., Accuracy of two electronic pedometers for measuring steps taken under controlled conditions among ambulatory individuals with multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England), 2005. 11(3): p. 343-5. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 137 | Nowak, D.A., S. Linder, and H. Topka, Diagnostic relevance of transcranial magnetic and electric stimulation of the facial nerve in the management of facial palsy. Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology, 2005. 116(9): p. 2051-7. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 138 | Poellmann, W., et al., Therapie von schmerzen bei MS - Eine uebersicht mit evidenzbasierten therapieempfehlungen Therapy of pain syndromes in multiple sclerosis - An overview with evidence-based recommendations. Fortschritte der Neurologie Psychiatrie, 2005. 73(5): p. 268-285. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 139 | Ray, K.K. and C.P. Cannon, Optimal goals for statin use in patients with coronary artery disease. Current Opinion in Cardiology, 2005. 20(6): p. 525-529. | Ausgeschlossen | Indikation |
| 140 | Romberg, A., A. Virtanen, and J. Ruutiainen, Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis. Journal of neurology, 2005. 252(7): p. 839-45. | Ausgeschlossen | Patientenpopulation |
| 141 | Schuhfried, O., et al., Effects of whole-body vibration in patients with multiple sclerosis: A pilot study. Clinical rehabilitation, 2005. 19(8): p. 834-842. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 142 | Schulz, K.H. and C. Heesen, Auswirkungen körperlicher Aktivität bei chronisch Kranken. Beispiele aus der Onkologie und der Neurologie [Effects of exercise in chronically ill patients. Examples from oncology and neurology]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz, 2005. 48(8): p. 906-13. | Ausgeschlossen | Studien Typ |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

53

| | | | |
|-----|---|----------------|--------------|
| 143 | Schwarz, S., H. Leweling, and H.M. Meirck, Alternative und komplementäre Therapien der Multiplen Sklerose [Alternative and complementary therapies in multiple sclerosis]. Fortschritte der Neurologie Psychiatrie, 2005. 73(8): p. 451-62. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 144 | Shinto, L., S. Sinshheimer, and D. Bourdette, Complementary therapies in multiple sclerosis. Integrative Medicine, 2005. 4(6): p. 30-37. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 145 | Teatre, L. and J. Zajicek, The use of cannabinoids in multiple sclerosis. Expert Opinion on Investigational Drugs, 2005. 14(7): p. 859-869. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 146 | Tesar, N., K. Bandion, and U. Baumhackl, Efficacy of a neuropsychological training programme for patients with multiple sclerosis – a randomised controlled trial. Wiener klinische Wochenschrift, 2005. 117(21-22): p. 747-54. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 147 | Thompson, A.J., Neurorehabilitation in multiple sclerosis: Foundations, facts and fiction. Current Opinion in Neurology, 2005. 18(3): p. 267-271. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 148 | Yang, J.S., et al., Rehabilitation intervention for neurologic impairment of multiple sclerosis. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2005. 9(29): p. 155-157. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 149 | Rimonabant: Obesity: Loss of a few kilos, many questions. Prescrire International, 2006. 15(84): p. 123-126. | Ausgeschlossen | Indikation |
| 150 | Baram, Y. and A. Miller, Virtual reality cues for improvement of gait in patients with multiple sclerosis. Neurology, 2006. 66(2): p. 178-81. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 151 | Bethoux, F., Fatigue and multiple sclerosis. Annales de Readaptation et de Medecine Physique, 2006. 49(6): p. 355-360. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 152 | Centre for, R. and Dissemination, Effectiveness of cough exercise and expiratory muscle training: a meta-analysis (Structured abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, 2006(2012 Issue 2): p. 12006008589. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 153 | Centre for, R., et al., Home versus outpatient administration of intravenous steroids for multiple-sclerosis relapses: a randomised controlled trial (Structured abstract). Lancet neurology, 2006. 5(7): p. 565-571. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 154 | Centre for, R., et al., Cost-consequence analysis evaluating the use of botulinum neurotoxin-A in patients with detrusor overactivity based on clinical outcomes observed at a single UK centre (Structured abstract). European Urology, 2006. 49(3): p. 519-527. | Ausgeschlossen | Studien Typ |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

54

| | | | |
|-----|--|----------------|--------------------|
| 155 | Coggrave Maureen Wiesel, P., C Norton Christine, and T.N.S.I.C.A.L. R.S.F.M.H.e.G.S.M.s.H.P.U.M.R.A.B.U.K. Stoke Mandeville Hospital, Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2006(2009 Issue 1): p. 002115. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 156 | Fjorback, M.V., et al., Event driven electrical stimulation of the dorsal penile/clitoral nerve for management of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis. Neurourology and urodynamics, 2006. 25(4): p. 349-55. | Ausgeschlossen | keine Gefährigkeit |
| 157 | Graham, J.E. 2006. p. 114. Effects of exercise rehabilitation on fatigue in multiple sclerosis | Ausgeschlossen | keine Gefährigkeit |
| 158 | Hellwig, X., et al., Efficacy of mitoxantrone and intrathecal triamcinolone acetonide treatment in chronic progressive multiple sclerosis patients. Clinical Neuropharmacology, 2006. 29(5): p. 286-91. | Ausgeschlossen | intervention |
| 159 | Hoffmann, V., et al., Repeat intrathecal triamcinolone acetonide application is beneficial in progressive MS patients. European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies, 2006. 13(1): p. 72-6. | Ausgeschlossen | intervention |
| 160 | Hoover Plow, M.A. 2006, University of Minnesota. p. 220. Comparing the effectiveness of a wellness intervention to prehabilitation in individuals with multiple sclerosis Found | Ausgeschlossen | intervention |
| 161 | Huntley, A., A review of the evidence for efficacy of complementary and alternative medicines in MS. international MS Journal, 2006. 13(1): p. 4-12. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 162 | Kobelt, G., et al., Costs and quality of life in multiple sclerosis: A cross-sectional study in the United States. Neurology, 2006. 66(11): p. 1696-1702. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 163 | McClurg, D., et al., Comparison of pelvic floor muscle training, electromyography biofeedback, and neuromuscular electrical stimulation for bladder dysfunction in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study. Neurourology and urodynamics, 2006. 25(4): p. 337-48. | Ausgeschlossen | keine Gefährigkeit |
| 164 | Mount, J. and S. Dacko, Effects of dorsiflexor endurance exercises on foot drop secondary to multiple sclerosis: a pilot study. NeuroRehabilitation, 2006. 21(1): p. 43-50. | Ausgeschlossen | intervention |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

55

| | | | |
|-----|---|----------------|---------------------|
| 165 | Navipour, H., et al., improved fatigue in individuals with multiple sclerosis after participating in a short-term self care programme. NeuroRehabilitation, 2006. 21(1): p. 37-41. | Ausgeschlossen | keine Gefährigkeit |
| 166 | Neill, J., I. Belan, and K. Ried, Effectiveness of non-pharmacological interventions for fatigue in adults with multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, or systemic lupus erythematosus: A systematic review. Journal of Advanced Nursing, 2006. 56(6): p. 617-635. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 167 | Nieuwenhuis, M.M., et al., The six spot step test: a new measurement for walking ability in multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England), 2006. 12(4): p. 495-500. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 168 | Pantano, P., C. Malnero, and F. Caramia, Functional brain reorganization in multiple sclerosis: Evidence from fMRI studies. Journal of Neuroimaging, 2006. 16(2): p. 104-114. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 169 | Paulig, M., Multiple sklerose: Fatigue Multiple sclerosis: Fatigue. Nervenheilkunde, 2006. 25(12): p. 1029-1033. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 170 | Pender, M.P., Multiple sclerosis: Early diagnosis and comprehensive management. Medicine Today, 2006. 7(3): p. 14-21. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 171 | Pichon Riviere, A., et al. 2006. Hyperbaric oxygen therapy: diagnostic usefulness and indications | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 172 | Pozzilli, C., et al., Treatment of multiple sclerosis-related fatigue: Pharmacological and non-pharmacological approaches. Neurological Sciences, 2006. 27(SUPPL. 4): p. 297-299. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 173 | Ramdharry, G.M., et al., De-stabilizing and training effects of foot orthoses in multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England), 2006. 12(2): p. 219-26. | Ausgeschlossen | intervention |
| 174 | Rasova, K., et al., Comparison of the influence of different rehabilitation programmes on clinical, spirometric and spirometric parameters in patients with multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England), 2006. 12(2): p. 227-34. | Ausgeschlossen | Patientenpopulation |
| 175 | Smedal, T., et al., Balance and gait improved in patients with MS after physiotherapy based on the Bobath concept. Physiotherapy research international : the journal for researchers and clinicians in physical therapy, 2006. 11(2): p. 104-16. | Ausgeschlossen | Studien Typ |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

56

| | | | |
|-----|---|----------------|---------------------|
| 176 | Smith, R.M., et al., Symptom change with exercise is a temporary phenomenon for people with multiple sclerosis. <i>Archives of physical medicine and rehabilitation</i> , 2006. 87(5): p. 723-7. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 177 | Storr, L.K., P.S. Sorensen, and M. Ravnborg, The efficacy of multidisciplinary rehabilitation in stable multiple sclerosis patients. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 2006. 12(2): p. 235-42. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 178 | van den Berg, M., et al., Treadmill training for individuals with multiple sclerosis: a pilot randomised trial. <i>Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry</i> , 2006. 77(4): p. 531-3. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 179 | Warke, K., et al., Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation (tens) for chronic low-back pain in a multiple sclerosis population: a randomized, placebo-controlled clinical trial. <i>The Clinical journal of pain</i> , 2006. 22(9): p. 812-9. | Ausgeschlossen | keine Gefähigkeit |
| 180 | Baker, K., E. Cassidy, and S. Rone-Adams, 2007. p. 104-109. Therapeutic standing for people with multiple sclerosis: efficacy and feasibility | Ausgeschlossen | Intervention |
| 181 | Baram, Y. and A. Miller, Auditory feedback control for improvement of gait in patients with Multiple Sclerosis. <i>Journal of the neurological sciences</i> , 2007. 254(1-2): p. 90-4. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 182 | Barker-Collo, S., V.L. Feigin, and M. Dudley, Post stroke fatigue--where is the evidence to guide practice? <i>The New Zealand medical journal</i> , 2007. 120(1264): p. 2780. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 183 | Bell, C., et al., Cost-effectiveness of four immunomodulatory therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: A Markov model based on long-term clinical data. <i>Journal of Managed Care Pharmacy</i> , 2007. 13(3): p. 245-261. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 184 | Bjarnadóttir, O.H., et al., Multiple sclerosis and brief moderate exercise. A randomised study. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 2007. 13(6): p. 776-82. | Ausgeschlossen | Patientenpopulation |
| 185 | Cattaneo, D., et al., Effects of balance exercises on people with multiple sclerosis: a pilot study. <i>Clinical rehabilitation</i> , 2007. 21(9): p. 771-81. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 186 | Centre for, R. and Dissemination, Tilted seat position for non-ambulant individuals with neurological and neuromuscular impairment: a systematic review (Structured abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> , 2007(2012 Issue 2): p. 12008009223. | Ausgeschlossen | Studien Typ |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

57

| | | | |
|-----|---|----------------|-------------------|
| 187 | Centre for, R. and Dissemination, Review of intervention studies on depression in persons with multiple sclerosis (Provisional abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> , 2007(2012 Issue 2): p. 12007009271. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 188 | Centre for, R. and Dissemination, Unloaded movement facilitation exercise compared to no exercise or alternative therapy on outcomes for people with nonspecific chronic low back pain: a systematic review (Structured abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> , 2007(2012 Issue 2): p. 12007002084. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 189 | Créange, A., et al., Walking capacities in multiple sclerosis measured by global positioning system odometer. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 2007. 13(2): p. 220-3. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 190 | Ehrenreich, H., et al., Exploring recombinant human erythropoietin in chronic progressive multiple sclerosis. <i>Brain : a journal of neurology</i> , 2007. 130(Pt 10): p. 2577-88. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 191 | Fry, D.X., et al., Randomized control trial of effects of a 10-week inspiratory muscle training program on measures of pulmonary function in persons with multiple sclerosis. <i>Journal of neurologic physical therapy : JNPT</i> , 2007. 31(4): p. 162-72. | Ausgeschlossen | keine Gefähigkeit |
| 192 | Giesser, B., et al., Locomotor training using body weight support on a treadmill improves mobility in persons with multiple sclerosis: a pilot study. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 2007. 13(2): p. 224-31. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 193 | Giovannelli, M., et al., Early physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the beneficial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis. <i>Clinical rehabilitation</i> , 2007. 21(4): p. 331-7. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 194 | Glinsky, J., L. Harvey, and P. Van Es, Efficacy of electrical stimulation to increase muscle strength in people with neurological conditions: a systematic review. <i>Physiotherapy research international : the journal for researchers and clinicians in physical therapy</i> , 2007. 12(3): p. 175-94. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 195 | Goodman, A.D., et al., Fampidine-SR in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 2007. 13(3): p. 357-68. | Ausgeschlossen | Intervention |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

58

| | | | |
|-----|---|----------------|--------------------|
| 196 | Greim, B., et al., Fatigue in neuroimmunological diseases. <i>Journal of neurology</i> , 2007. 254(2 SUPPL.): p. 102-106. | Ausgeschlossen | keine Gehfähigkeit |
| 197 | Janero, D.R. and A. Makriyannis, Targeted modulators of the endogenous cannabinoid system: Future medications to treat addiction disorders and obesity. <i>Current Psychiatry Reports</i> , 2007. 9(5): p. 365-373. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 198 | Khan, F., et al., Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2007(2). | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 199 | Kos, D., et al., Multidisciplinary fatigue management programme in multiple sclerosis: A randomized clinical trial. <i>Multiple Sclerosis</i> , 2007. 13(8): p. 996-1003. | Ausgeschlossen | keine Gehfähigkeit |
| 200 | Landau, W.M., Pertinacious prescription of practice paradigms: The ethical burden of coercive clinical guidelines. <i>Current Neurology and Neuroscience Reports</i> , 2007. 7(5): p. 355-358. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 201 | Lapierre, Y. and S. Hum, Treating fatigue. <i>International MS Journal</i> , 2007. 14(2): p. 64-71. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 202 | Leiper, C., A. Rampello, and A. Chetta, Effect of aerobic training on walking capacity and maximal exercise tolerance in patients with multiple sclerosis: A randomized crossover controlled study - invited commentary. <i>Physical therapy</i> , 2007. 87(5): p. 555-559. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 203 | Malcomson, K.S., L. Dunwoody, and A.S. Lowe-Strong, Psychosocial interventions in people with multiple sclerosis: A review. <i>Journal of neurology</i> , 2007. 254(1): p. 1-13. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 204 | Marrosu, F., et al., Vagal nerve stimulation improves cerebellar tremor and dysphagia in multiple sclerosis. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 2007. 13(9): p. 1200-2. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 205 | McAuley, F., et al., Enhancing physical activity adherence and well-being in multiple sclerosis: A randomised controlled trial. <i>Multiple Sclerosis</i> , 2007. 13(5): p. 652-659. | Ausgeschlossen | keine Gehfähigkeit |
| 206 | Miller, L., et al., The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on spasticity in multiple sclerosis. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 2007. 13(4): p. 527-33. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 207 | Mills, R.J., L. Yap, and C.A. Young, Treatment for ataxia in multiple sclerosis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2007(1). | Ausgeschlossen | Studien Typ |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

59

| | | | |
|-----|---|----------------|--------------------|
| 208 | Mott, R.W., E.M. Snook, and M.L. Hinkle, Effect of acute unloaded leg cycling on spasticity in individuals with multiple sclerosis using anti-spastic medications. <i>The International journal of neuroscience</i> , 2007. 117(7): p. 895-901. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 209 | Mutluay, F.K., et al., Breathing-enhanced upper extremity exercises for patients with multiple sclerosis. <i>Clinical rehabilitation</i> , 2007. 21(7): p. 595-602. | Ausgeschlossen | keine Gehfähigkeit |
| 210 | Newman, M.A., et al., Can aerobic treadmill training reduce the effort of walking and fatigue in people with multiple sclerosis: a pilot study. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 2007. 13(1): p. 113-9. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 211 | Nilsagard, Y., et al., Clinical relevance using timed walk tests and 'timed up and go' testing in persons with multiple sclerosis. <i>Physiotherapy research international : the journal for researchers and clinicians in physical therapy</i> , 2007. 12(2): p. 105-14. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 212 | Silkwood-Sherer, D. and H. Warmbier, Effects of hippotherapy on postural stability, in persons with multiple sclerosis: a pilot study. <i>Journal of neurologic physical therapy : JNPT</i> , 2007. 31(2): p. 77-84. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 213 | Stockman III, J.A., <i>Clinical Facts & Curios. Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care</i> , 2007. 37(5): p. 195-199. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 214 | Ward, A.B., Spasticity treatment with botulinum toxin. <i>Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi</i> , 2007. 53(SUPPL. 2): p. 6-12. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 215 | Wiffen, P.J., Evidence-Based Pain Management and Palliative Care in issue one for 2007 of The Cochrane Library. <i>Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy</i> , 2007. 21(3): p. 87-89. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 216 | Beer, S., et al., Robot-assisted gait training in multiple sclerosis: a pilot randomized trial. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 2008. 14(2): p. 231-6. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 217 | Bombardier, C.H., et al., The efficacy of telephone counseling for health promotion in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. <i>Archives of physical medicine and rehabilitation</i> , 2008. 89(10): p. 1849-56. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 218 | Brittle, N., et al., Short-term effects on mobility, activities of daily living and health-related quality of life of a Conductive Education programme for adults with multiple sclerosis, Parkinson's disease and stroke. <i>Clinical rehabilitation</i> , 2008. 22(4): p. 329-37. | Ausgeschlossen | Indikation |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

60

| | | | |
|-----|---|----------------|----------------------|
| 219 | Castellano, V., D.I. Patel, and L.J. White, Cytokine responses to acute and chronic exercise in multiple sclerosis. <i>Journal of applied physiology</i> (Bethesda, Md. : 1985), 2008. 104(6): p. 1697-702. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 220 | Castellano, V. and L.J. White, Serum brain derived neurotrophic factor response to aerobic exercise in multiple sclerosis. <i>Journal of the neurological sciences</i> , 2008. 269(1-2): p. 85-91. | Ausgeschlossen | Patientenpopulation |
| 221 | Centre for, R. and Dissemination, The effects of whole body vibration on physical and physiological capability in special populations (Structured abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> , 2008(2012 Issue 2): p. 12009105067. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 222 | Centre for, R. and Dissemination, The effect of whole body vibration in common neurological conditions: a systematic review (Structured abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> , 2008(2012 Issue 2): p. 12009104111. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 223 | Centre for, R. and Dissemination, Treatment of fatigue in multiple sclerosis: a systematic review of the literature (Structured abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> , 2008(2012 Issue 2): p. 12008104177. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 224 | Douglas, C., J.A. Wollin, and C. Windsor, Illness and Demographic Correlates of Chronic Pain Among a Community-Based Sample of People With Multiple Sclerosis. <i>Archives of physical medicine and rehabilitation</i> , 2008. 89(10): p. 1923-1932. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 225 | Fader, M., et al., Absorbent products for urinary/faecal incontinence: A comparative evaluation of key product designs. <i>Health Technology Assessment</i> , 2008. 12(29): p. 129. | Ausgeschlossen | Indikation |
| 226 | Fragoso, Y.D., D.L. Santana, and R.C. Pinto, The positive effects of a physical activity program for multiple sclerosis patients with fatigue. <i>NeuroRehabilitation</i> , 2008. 23(2): p. 153-7. | Ausgeschlossen | keine Gefährlichkeit |
| 227 | Goldman, M.D., R.A. Marrie, and J.A. Cohen, Evaluation of the six-minute walk in multiple sclerosis subjects and healthy controls. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 2008. 14(3): p. 383-90. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 228 | Goodman, A.D., et al., Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis. <i>Neurology</i> , 2008. 71(15): p. 1134-41. | Ausgeschlossen | Intervention |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

61

| | | | |
|-----|--|----------------|--------------|
| 229 | Grahn, D.A., J.V. Murray, and H.C. Heller, Cooling via one hand improves physical performance in heat sensitive individuals with multiple sclerosis: a preliminary study. <i>BMC neurology</i> , 2008. 8: p. 14. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 230 | Gusev, Y.I., et al., Efficacy and safety of botulinum type a toxin in adductor spasticity due to multiple sclerosis. <i>Journal of Musculoskeletal Pain</i> , 2008. 16(3): p. 175-88. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 231 | Hermens, H., et al., Clinical assessment of the HELLODOC tele-rehabilitation service. <i>Annali dell'Istituto superiore di sanita</i> , 2008. 44(2): p. 154-63. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 232 | Jackson, K.J., et al., Acute effects of whole-body vibration on lower extremity muscle performance in persons with multiple sclerosis. <i>Journal of neurologic physical therapy : JNPT</i> , 2008. 32(4): p. 171-6. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 233 | Kabay, S.C., M. Yucel, and S. Kabay, Acute effect of posterior tibial nerve stimulation on neurogenic detrusor overactivity in patients with multiple sclerosis: urodynamic study. <i>Urology</i> , 2008. 71(4): p. 641-5. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 234 | Khatami, R., H.C. von Buedingen, and C.L. Bassetti, Sleep-Wake Disturbances in Neurologic Autoimmune Disorders. <i>Sleep Medicine Clinics</i> , 2008. 3(3): p. 395-409. | Ausgeschlossen | Indikation |
| 235 | Korenke, A.R., M.P. Rivey, and D.R. Allington, Sustained-release fampridine for symptomatic treatment of multiple sclerosis. <i>The Annals of pharmacotherapy</i> , 2008. 42(10): p. 1458-65. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 236 | Krupp, L.B., Management of pediatric multiple sclerosis. <i>Therapy</i> , 2008. 5(5): p. 641-651. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 237 | Lenzi, D., E. Raz, and P. Pantano, fMRI and multiple sclerosis. <i>Current Medical Imaging Reviews</i> , 2008. 4(3): p. 163-169. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 238 | Lo, A.C. and F.W. Triche, Improving gait in multiple sclerosis using robot-assisted, body weight supported treadmill training. <i>Neurorehabilitation and neural repair</i> , 2008. 22(6): p. 561-71. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 239 | Malfitano, A.M., M.C. Proto, and M. Bifulco, Cannabinoids in the management of spasticity associated with multiple sclerosis. <i>Neuropsychiatric Disease and Treatment</i> , 2008. 4(5): p. 847-853. | Ausgeschlossen | Intervention |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

62

| | | | |
|-----|--|----------------|----------------------|
| 240 | Mark, V.W., et al., Constraint-Induced Movement therapy can improve hemiparetic progressive multiple sclerosis. Preliminary findings. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 2008. 14(7): p. 992-4. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 241 | McClurg, D., R.G. Ashe, and A.S. Lowe-Strong, Neuromuscular electrical stimulation and the treatment of lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis—a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial. <i>Neurourology and urodynamics</i> , 2008. 27(3): p. 231-7. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 242 | McClurg, D., A. Lowe-Strong, and R.G. Ashe. 2008. p. 21-28. The benefits of pelvic floor muscle training in people with multiple sclerosis and lower urinary tract dysfunction | Ausgeschlossen | keine Gefährlichkeit |
| 243 | McCullagh, R., et al., Long-term benefits of exercising on quality of life and fatigue in multiple sclerosis patients with mild disability: a pilot study. <i>Clinical rehabilitation</i> , 2008. 22(3): p. 206-14. | Ausgeschlossen | keine Gefährlichkeit |
| 244 | Morrison, E.H., et al., Ratings of perceived exertion during aerobic exercise in multiple sclerosis. <i>Archives of physical medicine and rehabilitation</i> , 2008. 89(8): p. 1570-4. | Ausgeschlossen | keine Gefährlichkeit |
| 245 | Motl, R.W. and E.M. Snook, Physical activity, self-efficacy, and quality of life in multiple sclerosis. <i>Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine</i> , 2008. 35(1): p. 111-5. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 246 | Paul, L., et al., The effect of functional electrical stimulation on the physiological cost of gait in people with multiple sclerosis. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 2008. 14(7): p. 954-61. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 247 | Radbruch, L., et al., Fatigue in palliative care patients – An EAPC approach. <i>Palliative Medicine</i> , 2008. 22(1): p. 13-32. | Ausgeschlossen | Indikation |
| 248 | Reed, M.R. and A.L. Taylor, Tumour necrosis factor inhibitors in ankylosing spondylitis. <i>Internal Medicine Journal</i> , 2008. 38(10): p. 781-789. | Ausgeschlossen | Indikation |
| 249 | Rodrigues, J.F., M.B.P. Nielson, and A.R. Marinho, +AFs-Evaluation of the physical therapy on the balance and on the quality of life in multiple sclerosis patients+AF0 Avaliacao da fisioterapia sobre o equilibrio e a qualidade de vida em pacientes com esclerose multipla. <i>Revista Neurociencias</i> , 2008. 16(4): p. 269-74. | Ausgeschlossen | keine Gefährlichkeit |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

63

| | | | |
|-----|---|----------------|----------------------|
| 250 | Sahin-Onat, S. and S. Uensal, Multipl skleroz spastisitesinde klasik ve yeni tedavi yaklasimlari Classical and new treatments at spasticity of multiple sclerosis: Review. <i>Journal of Rheumatology and Medical Rehabilitation</i> , 2008. 19(2): p. 104-111. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 251 | Saussele, T., Spastik therapie – Tolperison: Besser beweglich ohne sedierung Spastic therapy – Tolperisone: Improved mobility without sedation. <i>Medizinische Monatsschrift fur Pharmazeuten</i> , 2008. 31(8): p. 315-316. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 252 | Sheffler, L.R., et al., Functional effect of an ankle foot orthosis on gait in multiple sclerosis: a pilot study. <i>American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists</i> , 2008. 87(1): p. 26-32. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 253 | Tejani, A., et al., Carnitine for fatigue in multiple sclerosis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2008(3). | Ausgeschlossen | Intervention |
| 254 | Thickbroom, G.W., et al., Enhanced corticomotor excitability with dynamic fatiguing exercise of the lower limb in multiple sclerosis. <i>Journal of neurology</i> , 2008. 255(7): p. 1001-5. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 255 | Wang, M.Y., et al., The efficacy of reflexology: systematic review. <i>Journal of Advanced Nursing</i> , 2008. 62(5): p. 512-20. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 256 | Wiles, C.M., Physiotherapy and related activities in multiple sclerosis. <i>Multiple Sclerosis</i> , 2008. 14(7): p. 863-871. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 257 | Asano, M., et al., What does a structured review of the effectiveness of exercise interventions for persons with multiple sclerosis tell us about the challenges of designing trials? <i>Multiple Sclerosis</i> , 2009. 15(4): p. 412-421. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 258 | Bever, C.T., Jr. and S. Judge Iv, Sustained-release fampridine for multiple sclerosis. <i>Expert Opinion on Investigational Drugs</i> , 2009. 18(7): p. 1013-1024. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 259 | Bogaardt, H., et al., Use of neuromuscular electrostimulation in the treatment of dysphagia in patients with multiple sclerosis. <i>The Annals of otology, rhinology, and laryngology</i> , 2009. 118(4): p. 241-6. | Ausgeschlossen | keine Gefährlichkeit |
| 260 | Bovens' Eerd, T.J.H., et al., Mental techniques during manual stretching in spasticity - A pilot: randomized controlled trial. <i>Clinical rehabilitation</i> , 2009. 23(2): p. 137-145. | Ausgeschlossen | Intervention |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

64

| | | | |
|-----|--|----------------|----------------------|
| 261 | Braun, J. and X. Baraliakos, Treatment of ankylosing spondylitis and other spondyloarthritis. <i>Current Opinion in Rheumatology</i> , 2009, 21(4): p. 324-334. | Ausgeschlossen | Indikation |
| 262 | Centre for, R. and Dissemination, Therapeutic interventions in the treatment of people with multiple sclerosis with mobility problems: a literature review (Structured abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> , 2009(2012 Issue 2): p. 12009110199. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 263 | Centre for, R. and Dissemination, Multiple sclerosis and exercise in people with minimal gait impairment: a review (Structured abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> , 2009(2012 Issue 2): p. 12009110188. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 264 | Centre for, R. and Dissemination, Effectiveness of physiotherapy for adults with cerebellar dysfunction: a systematic review (Structured abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> , 2009(2012 Issue 2): p. 12009102700. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 265 | Chitsaz, A., et al., Sensory complaints of the upper extremities in multiple sclerosis: relative efficacy of nortriptyline and transcutaneous electrical nerve stimulation. <i>The Clinical Journal of Pain</i> , 2009, 25(4): p. 281-5. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 266 | Dalgas, U., et al. 2009. p. 13. Effects of resistance training in relapsing-remitting multiple sclerosis - a randomised controlled trial | Ausgeschlossen | Publikationstyp |
| 267 | Dalgas, U., et al., Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. <i>Neurology</i> , 2009, 73(18): p. 1478-84. | Ausgeschlossen | keine Gefährlichkeit |
| 268 | Damer, M., et al., Prognosis of the individual course of disease: the elements of time, heterogeneity and precision. <i>Journal of the neurological sciences</i> , 2009, 287 Suppl 1: p. 50-5. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 269 | Denis, N.L., M.E.O. Galvez, and G.M. Sanchez, Esclerosis multiple: Aspectos generales y abordaje farmacológico Multiple sclerosis: General features and pharmacologic approach. <i>Revista Cubana de Farmacia</i> , 2009, 43(2). | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 270 | Eisworth, C., et al., Pedometer step counts in individuals with neurological conditions. <i>Clinical rehabilitation</i> , 2009, 23(2): p. 171-175. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 271 | Ernst, E., Is reflexology an effective intervention? A systematic review of randomised controlled trials. <i>The Medical journal of Australia</i> , 2009, 191(5): p. 263-6. | Ausgeschlossen | Studien Typ |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

66

| | | | |
|-----|---|----------------|----------------------|
| 272 | Finkelstein, J. and J. Wood, Design and implementation of Home Automated Telemanagement system for patients with multiple sclerosis. <i>Conference proceedings :.... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Conference</i> , 2009, 2009: p. 6091-4. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 273 | Fowler, C.J., et al., A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. <i>Postgraduate Medical Journal</i> , 2009, 85(1008): p. 552-559. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 274 | Geddes, E.L., et al., The effects of a twelve-week home walking program on cardiovascular parameters and fatigue perception of individuals with multiple sclerosis: a pilot study. <i>Cardiopulmonary physical therapy journal</i> , 2009, 20(1): p. 5-12. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 275 | Goodman, A.D., et al., Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. <i>Lancet</i> , 2009, 373(9665): p. 732-8. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 276 | Hughes, C.M., S. Smyth, and A.S. Lowe-Strong, Reflexology for the treatment of pain in people with multiple sclerosis: a double-blind randomised sham-controlled clinical trial. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 2009, 15(11): p. 1329-38. | Ausgeschlossen | keine Gefährlichkeit |
| 277 | Lucio, A., et al. 2009. p. 813-814. Pelvic floor muscle training in the treatment of lower urinary tract symptoms in women with multiple sclerosis | Ausgeschlossen | keine Gefährlichkeit |
| 278 | Mackereith, P.A., et al., What do people talk about during reflexology? Analysis of worries and concerns expressed during sessions for patients with multiple sclerosis. <i>Complementary therapies in clinical practice</i> , 2009, 15(2): p. 85-90. | Ausgeschlossen | keine Gefährlichkeit |
| 279 | Mackereith, P.A., et al., Reflexology and progressive muscle relaxation training for people with multiple sclerosis: a crossover trial. <i>Complementary therapies in clinical practice</i> , 2009, 15(1): p. 14-21. | Ausgeschlossen | keine Gefährlichkeit |
| 280 | Modi, P., Future therapeutic directions: New medications and insulin delivery in a changing world for effective diabetes management. <i>Current Drug Discovery Technologies</i> , 2009, 6(3): p. 200-213. | Ausgeschlossen | Indikation |
| 281 | Murray, T.J., The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. <i>Journal of the neurological sciences</i> , 2009, 277(SUPPL. 1): p. 3-8. | Ausgeschlossen | Studien Typ |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

66

| | | | |
|-----|--|----------------|--------------------|
| 282 | Nilsagård, Y., et al., Predicting accidental falls in people with multiple sclerosis – a longitudinal study. <i>Clinical rehabilitation</i> , 2009. 23(3): p. 259-69. | Ausgeschlossen | keine Gefährigkeit |
| 283 | Opara, J., W. Szejkowski, and W. Broła, Aktualne kierunki rehabilitacji w stwardnieniu rozlanym Contemporary trends of rehabilitation in multiple sclerosis. <i>Aktualności Neurologiczne</i> , 2009. 9(2): p. 140-146. | Ausgeschlossen | E1: Studien Typ |
| 284 | Pandey, K. and F.D. Lublin, Clinically isolated syndrome and multiple sclerosis: Rethinking the arsenal. <i>Current Treatment Options in Neurology</i> , 2009. 11(3): p. 193-202. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 285 | Plow, M.A., V. Mathiowetz, and D.A. Lowe, Comparing individualized rehabilitation to a group wellness intervention for persons with multiple sclerosis. <i>American journal of health promotion : AHP</i> , 2009. 24(1): p. 23-6. | Ausgeschlossen | keine Gefährigkeit |
| 286 | Raviv, G., et al., Effect of craniocervical therapy on lower urinary tract signs and symptoms in multiple sclerosis. <i>Complementary therapies in clinical practice</i> , 2009. 15(2): p. 72-5. | Ausgeschlossen | keine Gefährigkeit |
| 287 | Rietberg, M.B., et al., Exercise therapy for multiple sclerosis. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , 2009(4). | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 288 | Rudick, R.A., et al., Assessing disability progression with the Multiple Sclerosis Functional Composite. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 2009. 15(8): p. 984-97. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 289 | Schindler, B., Multiple sklerose: Fampridin verbessert gefahrigkeit bei jedem dritten Multiple sclerosis: Fampridine improves walking ability in every third patient. <i>Deutsche Apotheker Zeitung</i> , 2009. 149(23): p. 44-45. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 290 | Schyns, F., et al., Vibration therapy in multiple sclerosis: a pilot study exploring its effects on tone, muscle force, sensation and functional performance. <i>Clinical rehabilitation</i> , 2009. 23(9): p. 771-81. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 291 | Shah, A., Fatigue in Multiple Sclerosis. <i>Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America</i> , 2009. 20(2): p. 363-372. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 292 | Sheffler, L.R., et al., Neuroprosthetic effect of peroneal nerve stimulation in multiple sclerosis: a preliminary study. <i>Archives of physical medicine and rehabilitation</i> , 2009. 90(2): p. 362-5. | Ausgeschlossen | Intervention |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

67

| | | | |
|-----|---|----------------|--------------------|
| 293 | Snook, E.M. and R.W. Motl, Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: a meta-analysis. <i>Neurorehabilitation and neural repair</i> , 2009. 23(2): p. 108-16. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 294 | Snook, E.M., R.W. Motl, and R.C. Glattoni, The effect of walking mobility on the measurement of physical activity using accelerometry in multiple sclerosis. <i>Clinical rehabilitation</i> , 2009. 23(3): p. 248-58. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 295 | Sosnoff, J., et al., Effect of a 4-week period of unloaded leg cycling exercise on spasticity in multiple sclerosis. <i>NeuroRehabilitation</i> , 2009. 24(4): p. 327-31. | Ausgeschlossen | keine Gefährigkeit |
| 296 | Bosma, L.V., et al., Progression on the Multiple Sclerosis Functional Composite in multiple sclerosis: what is the optimal cut-off for the three components? <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 2010. 16(7): p. 862-7. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 297 | Bovend'Eerd, T.J., et al., An integrated motor imagery program to improve functional task performance in neurorehabilitation: a single-blind randomized controlled trial. <i>Archives of physical medicine and rehabilitation</i> , 2010. 91(6): p. 939-46. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 298 | Brochard, S., et al., What's new in new technologies for upper extremity rehabilitation? <i>Current Opinion in Neurology</i> , 2010. 23(6): p. 683-7. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 299 | Broekmans, T., et al., Exploring the effects of a 20-week whole-body vibration training programme on leg muscle performance and function in persons with multiple sclerosis. <i>Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine</i> , 2010. 42(9): p. 866-72. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 300 | Calk, B.D., et al., Cycling progressive resistance training for people with multiple sclerosis: a randomized controlled study. <i>American journal of physical medicine +ACY- rehabilitation / Association of Academic Physiatrists</i> , 2010. 89(6): p. 446-57. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 301 | Cassileth, B., Integrative oncology - Yoga. <i>ONCOLOGY</i> , 2010. 24(9). | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 302 | Centre for, R. and Dissemination, Assessment: efficacy of transcutaneous electric nerve stimulation in the treatment of pain in neurologic disorders (an evidence-based review); report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology (Structured abstract). <i>Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness</i> , 2010(2012 Issue 2): p. 12010001219. | Ausgeschlossen | Studien Typ |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

68

| | | | |
|-----|--|----------------|--------------------|
| 303 | Centre for, R. and Dissemination, The effect of exercise training on anxiety symptoms among patients (Structured abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, 2010(2012 Issue 2): p. 12010001193. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 304 | Conklyn, D., et al., A home-based walking program using rhythmic auditory stimulation improves gait performance in patients with multiple sclerosis: a pilot study. Neurorehabilitation and neural repair, 2010. 24(5): p. 835-42. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 305 | Cuyppers, K., et al., Long-term TENS treatment improves tactile sensitivity in MS patients. Neurorehabilitation and neural repair, 2010. 24(5): p. 420-7. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 306 | Dalgas, U., et al., Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England), 2010. 16(4): p. 480-90. | Ausgeschlossen | keine Gefährigkeit |
| 307 | Esnouf, J.E., et al., Impact on activities of daily living using a functional electrical stimulation device to improve dropped foot in people with multiple sclerosis, measured by the Canadian Occupational Performance Measure. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England), 2010. 16(9): p. 1141-7. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 308 | Everaert, D.G., et al., Does functional electrical stimulation for foot drop strengthen corticospinal connections? Neurorehabilitation and neural repair, 2010. 24(2): p. 168-77. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 309 | Finlind, M.S., et al., Enhanced neural drive after maximal strength training in multiple sclerosis patients. European journal of applied physiology, 2010. 110(2): p. 435-43. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 310 | Floel, A. and L.G. Cohen, Recovery of function in humans: Cortical stimulation and pharmacological treatments after stroke. Neurobiology of Disease, 2010. 37(2): p. 243-251. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 311 | Freeman, J.A., et al., The effect of core stability training on balance and mobility in ambulant individuals with multiple sclerosis: A multi-centre series of single case studies. Multiple Sclerosis, 2010. 16(11): p. 1377-1384. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 312 | Germain, D.P., Fabry disease. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2010. 5(1). | Ausgeschlossen | Indikation |
| 313 | Gijbels, D., et al., Predicting habitual walking performance in multiple sclerosis: relevance of capacity and self-report measures. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England), 2010. 16(5): p. 618-26. | Ausgeschlossen | Intervention |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

69

| | | | |
|-----|---|----------------|--------------|
| 314 | Goodman, A.D., et al., A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. Annals of neurology, 2010. 68(4): p. 494-502. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 315 | Habek, M., et al., The place of the botulinum toxin in the management of multiple sclerosis. Clinical neurology and neurosurgery, 2010. 112(7): p. 592-596. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 316 | Hugos, C.L., et al., Clinical trial of a formal group fatigue program in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis, 2010. 16(6): p. 724-732. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 317 | Iyigun, G., S. Aksu Yildirim, and N. Snowdon, Fizyoterapi multipl skleroz hastalar (dotless)nda denge ve yuruyusun gelistirilmesi uzerinde etkili midir?: Sistemarik derleme Is physiotherapy effective in improving balance and gait in patients with multiple sclerosis?: A systematic review. Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2010. 30(2): p. 482-493. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 318 | Kapoor, R., et al., Lamotrigine for neuroprotection in secondary progressive multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Lancet neurology, 2010. 9(7): p. 681-8. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 319 | Krupp, L.B., D.J. Serafin, and C. Christodoulou, Multiple sclerosis-associated fatigue. Expert Review of Neurotherapeutics, 2010. 10(9): p. 1437-1447. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 320 | Kuspinar, A., et al., Predicting exercise capacity through submaximal fitness tests in persons with multiple sclerosis. Archives of physical medicine and rehabilitation, 2010. 91(9): p. 1410-1417. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 321 | Lucio, A.C., et al., 2010. Pelvic floor muscle training in the treatment of lower urinary tract dysfunction in women with multiple sclerosis | Ausgeschlossen | Intervention |
| 322 | Miller, E., Kriostymulacja czynnikiem wspomagajacym rehabilitacje chorych na stwardnienie rozslane z zespolem zmeczenia [Cryostimulation factor supporting rehabilitation patients with multiple sclerosis and fatigue syndrome]. Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960), 2010. 63(2): p. 41-45. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 323 | Mori, F., et al., Effects of anodal transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. The journal of pain : official journal of the American Pain Society, 2010. 11(5): p. 436-42. | Ausgeschlossen | Intervention |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

70

| | | | |
|-----|--|----------------|--------------------|
| 324 | Nct. 2010./ Effect of Aerobic Exercise on Side Effects of Disease Modifying Therapy with Subcutaneous Interferon b1b in Patients with Multiple Sclerosis | Ausgeschlossen | keine Gefährigkeit |
| 325 | Nicholas, R., C. Young, and T. Friede, Bladder symptoms in multiple sclerosis: A review of pathophysiology and management. Expert Opinion on Drug Safety, 2010. 9(6): p. 905-915. | Ausgeschlossen | keine Gefährigkeit |
| 326 | Pavan, K., et al., Validation of the "Six Step Spot Test" for gait among patients with multiple sclerosis in Brazil. Arquivos de neuro-psiquiatria, 2010. 68(2): p. 198-204. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 327 | Peñasco-Martin, B., et al., Aplicación de la realidad virtual en los aspectos motores de la neurorehabilitación [Application of virtual reality in the motor aspects of neurorehabilitation]. Revista de Neurologia, 2010. 51(8): p. 481-8. | Ausgeschlossen | Indikation |
| 328 | Penner, J.K. and P. Calabrese, Managing fatigue: Clinical correlates, assessment procedures and therapeutic strategies. International MS Journal, 2010. 17(1): p. 28-34. | Ausgeschlossen | Indikation |
| 329 | Prosperini, L., et al., Visuo-proprioceptive training reduces risk of falls in patients with multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England), 2010. 16(4): p. 491-9. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 330 | Ratchford, J.N., et al., A pilot study of functional electrical stimulation cycling in progressive multiple sclerosis. NeuroRehabilitation, 2010. 27(2): p. 121-8. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 331 | Rimmer, J.H., et al., Exercise intervention research on persons with disabilities: what we know and where we need to go. American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists, 2010. 89(3): p. 249-263. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 332 | Sabapathy, N.M., et al. 2010. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 333 | Sosnoff, J.J. and R.W. Motl, Effect of acute unloaded arm versus leg cycling exercise on the soleus H-reflex in adults with multiple sclerosis. Neuroscience Letters, 2010. 479(3): p. 307-311. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 334 | Suh, Y., R.W. Motl, and D.C. Mohr, Physical activity, disability, and mood in the early stage of multiple sclerosis. Disability and Health Journal, 2010. 3(2): p. 93-98. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 335 | Tappenden, P., et al., Autologous haematopoietic stem cell transplantation for secondary progressive multiple sclerosis: An exploratory cost-effectiveness analysis. Bone Marrow Transplantation, 2010. 45(6): p. 1014-1021. | Ausgeschlossen | Intervention |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

71

| | | | |
|-----|---|----------------|--------------|
| 336 | Tejani Aaron, M., et al., Carnitine for fatigue in multiple sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010(2010 issue 2): p. 007280. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 337 | Thompson, A.J., A.T. Toosy, and D. Ciccarelli, Pharmacological management of symptoms in multiple sclerosis: Current approaches and future directions. The Lancet Neurology, 2010. 9(12): p. 1182-1199. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 338 | Velikonja, O., et al., Influence of sports climbing and yoga on spasticity, cognitive function, mood and fatigue in patients with multiple sclerosis. Clinical neurology and neurosurgery, 2010. 112(7): p. 597-601. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 339 | Vergaro, E., et al., Adaptive robot training for the treatment of incoordination in Multiple Sclerosis. Journal of neuroengineering and rehabilitation, 2010. 7: p. 37. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 340 | Akman-Demir, G., S. Saip, and A. Siva, Behcet's disease. Current Treatment Options in Neurology, 2011. 13(3): p. 290-310. | Ausgeschlossen | Indikation |
| 341 | Andreassen, A.K., E. Stenager, and U. Dalgas, The effect of exercise therapy on fatigue in multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England), 2011. 17(9): p. 1041-54. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 342 | Blight, A.R., Treatment of walking impairment in multiple sclerosis with dalfampridine. Therapeutic Advances in Neurological Disorders, 2011. 4(2): p. 99-109. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 343 | Bodini, B., et al., T2 lesion location really matters: a 10 year follow-up study in primary progressive multiple sclerosis. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 2011. 82(1): p. 72-7. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 344 | Bovend'Eerd, T.J., et al., Agreement between two different scoring procedures for goal attainment scaling is low. Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine, 2011. 43(1): p. 46-9. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 345 | Broekmans, T., et al., Effects of long-term resistance training and simultaneous electrostimulation on muscle strength and functional mobility in multiple sclerosis. Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England), 2011. 17(4): p. 468-77. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 346 | Buechter, R.B. and D. Fechtelpeter, Climbing for preventing and treating health problems: a systematic review of randomized controlled trials. German medical science : GMS e-journal, 2011. 9: p. 19. | Ausgeschlossen | Studien Typ |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

72

| | | | |
|-----|--|----------------|--------------|
| 347 | Cameron, M.H. and J.M. Wagner, Gait abnormalities in multiple sclerosis: pathogenesis, evaluation, and advances in treatment. <i>Current Neurology and Neuroscience Reports</i> , 2011. 11(5): p. 507-15. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 348 | Collett, J., et al., Exercise for multiple sclerosis. A single-blind randomized trial comparing three exercise intensities. <i>Multiple Sclerosis</i> , 2011. 17(5): p. 594-603. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 349 | de Sèze, M., et al., Transcutaneous posterior tibial nerve stimulation for treatment of the overactive bladder syndrome in multiple sclerosis: results of a multicenter prospective study. <i>Neurourology and urodynamics</i> , 2011. 30(3): p. 305-11. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 350 | del Pozo, E., E. Pereira-Perez, and L.G. Gonzalez-Contreras, Eficacia del levetiracetam en el tratamiento del dolor neuropático The effectiveness of levetiracetam in the treatment of neuropathic pain. <i>Revista de Neurología</i> , 2011. 53(2): p. 65-72. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 351 | Dobkin, B., Pilot studies of robotics suggest efficacy, but randomized clinical trials reveal little: Why? <i>Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation</i> , 2011. 17(1): p. 1-6. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 352 | Dobkin, B.H. and A. Dorsch, The promise of mHealth: Daily activity monitoring and outcome assessments by wearable sensors. <i>Neurorehabilitation and neural repair</i> , 2011. 25(9): p. 788-798. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 353 | Dunn, J. and A. Blight, Dalfampridine: a brief review of its mechanism of action and efficacy as a treatment to improve walking in patients with multiple sclerosis. <i>Current medical research and opinion</i> , 2011. 27(7): p. 1415-23. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 354 | Gjibels, D., B.O. Eijnde, and P. Feys, Comparison of the 2- and 6-minute walk test in multiple sclerosis. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 2011. 17(10): p. 1269-72. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 355 | Gobbi, C., et al., Percutaneous posterior tibial nerve stimulation as an effective treatment of refractory lower urinary tract symptoms in patients with multiple sclerosis: preliminary data from a multicentre, prospective, open label trial. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 2011. 17(12): p. 1514-9. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 356 | Hansen, C. and R.E. Taylor-Piliae, What is Bowenwork®? A systematic review. <i>Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)</i> , 2011. 17(11): p. 1001-6. | Ausgeschlossen | Studien Typ |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

73

| | | | |
|-----|---|----------------|--------------------|
| 357 | Hebert, J.R., et al., Effects of vestibular rehabilitation on multiple sclerosis-related fatigue and upright postural control: a randomized controlled trial. <i>Physical therapy</i> , 2011. 91(8): p. 1166-83. | Ausgeschlossen | keine Gefährigkeit |
| 358 | Henney, H.R., 3rd, B. Faust, and A.R. Blight, Effect of food on the single-dose pharmacokinetics and tolerability of dalfampridine extended-release tablets in healthy volunteers. <i>American journal of health-system pharmacy : AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists</i> , 2011. 68(22): p. 2148-54. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 359 | Jensen, H.B., E. Stenager, and M.H. Ravnborg, Aminopyridiner til symptomatisk behandling af multipel sklerose [Aminopyridines for symptomatic treatment of multiple sclerosis]. <i>Ugeskrift for læger</i> , 2011. 173(50): p. 3259-63. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 360 | Klimov Iu, A., et al., +AFs-instrumental methods of the rehabilitation of motor disorders in patients with multiple sclerosis+AFD. <i>Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova / Ministerstvo zdravookhraneniia i meditsinskoj promyshlennosti Rossijskoj Federatsii, Vserossiiskoe obshchestvo nevrologov +AFs-i+AFD- Vserossiiskoe obshchestvo psikiatrov</i> , 2011. 111(2 Pt 2): p. 82-5. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 361 | Klimov Iu, A., et al., [Instrumental methods of the rehabilitation of motor disorders in patients with multiple sclerosis]. <i>Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova / Ministerstvo zdravookhraneniia i meditsinskoj promyshlennosti Rossijskoj Federatsii, Vserossiiskoe obshchestvo nevrologov [i] Vserossiiskoe obsh</i> , 2011. 111(2 Pt 2): p. 82-5. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 362 | Korkmaz, N.C., et al., Improvement of muscle strength and fatigue with high voltage pulsed galvanic stimulation in multiple sclerosis patients - a non-randomized controlled trial. <i>Journal of the Pakistan Medical Association</i> , 2011. 61(8): p. 736-743. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 363 | Lucio, A.C., et al., A comparative study of pelvic floor muscle training in women with multiple sclerosis: its impact on lower urinary tract symptoms and quality of life. <i>Clinics (São Paulo, Brazil)</i> , 2011. 66(9): p. 1563-8. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 364 | McClurg, D., et al., Abdominal massage for the alleviation of constipation symptoms in people with multiple sclerosis: a randomized controlled feasibility study. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 2011. 17(2): p. 223-33. | Ausgeschlossen | keine Gefährigkeit |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

74

| | | | |
|-----|--|----------------|--------------|
| 365 | McDonnell, M.N., A.E. Smith, and S.F. MacKintosh, Aerobic exercise to improve cognitive function in adults with neurological disorders: A systematic review. <i>Archives of physical medicine and rehabilitation</i> , 2011. 92(7): p. 1044-1052. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 366 | Mori, F., et al., Transcranial magnetic stimulation primes the effects of exercise therapy in multiple sclerosis. <i>Journal of neurology</i> , 2011. 258(7): p. 1281-1287. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 367 | Mori, M. and S. Kuwabara, Fisher syndrome. <i>Current Treatment Options in Neurology</i> , 2011. 13(1): p. 71-78. | Ausgeschlossen | Indikation |
| 368 | Motl, R.W., et al., Internet intervention for increasing physical activity in persons with multiple sclerosis. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 2011. 17(1): p. 116-28. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 369 | Motl, R.W. and M. Goldman, Physical inactivity, neurological disability, and cardiorespiratory fitness in multiple sclerosis. <i>Acta Neurologica Scandinavica</i> , 2011. 123(2): p. 98-104. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 370 | Motl, R.W., E. McAuley, and S. Mullen, Longitudinal measurement invariance of the Multiple Sclerosis Walking Scale-12. <i>Journal of the neurological sciences</i> , 2011. 305(1-2): p. 75-9. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 371 | Motl, R.W., B.M. Sandroff, and R.H. Benedict, Cognitive dysfunction and multiple sclerosis: developing a rationale for considering the efficacy of exercise training. <i>Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)</i> , 2011. 17(9): p. 1034-40. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 372 | Nct. 2011., Body-weight Supported Treadmill Training in Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Pilot Trial | Ausgeschlossen | Intervention |
| 373 | Peiris, C.L., N.F. Taylor, and N. Shields, Extra physical therapy reduces patient length of stay and improves functional outcomes and quality of life in people with acute or subacute conditions: A systematic review. <i>Archives of physical medicine and rehabilitation</i> , 2011. 92(9): p. 1490-1500. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 374 | Pilutti, L.A., et al., Effects of 12 weeks of supported treadmill training on functional ability and quality of life in progressive multiple sclerosis: a pilot study. <i>Archives of physical medicine and rehabilitation</i> , 2011. 92(1): p. 31-6. | Ausgeschlossen | Intervention |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

75

| | | | |
|-----|--|----------------|-----------------|
| 375 | Rae-Grant, A.D., et al., Self management in neurological disorders: Systematic review of the literature and potential interventions in multiple sclerosis care. <i>Journal of rehabilitation research and development</i> , 2011. 48(9): p. 1087-1100. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 376 | Rahnama, N., et al., Effects of yoga on depression in women with multiple sclerosis. <i>Journal of Isfahan Medical School</i> , 2011. 29(136). | Ausgeschlossen | Intervention |
| 377 | Reynolds, L.F., et al., Head pre-cooling improves symptoms of heat-sensitive multiple sclerosis patients. <i>The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques</i> , 2011. 38(1): p. 106-111. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 378 | Rietberg Marc, B., et al. 2011. p. 009424. | Ausgeschlossen | Publikationstyp |
| 379 | Sacco, R., et al., Assessment of gait parameters and fatigue in MS patients during inpatient rehabilitation: a pilot trial. <i>Journal of neurology</i> , 2011. 258(5): p. 889-94. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 380 | Segev-Jacobovski, O., et al., The interplay between gait, falls and cognition: Can cognitive therapy reduce fall risk? <i>Expert Review of Neurotherapeutics</i> , 2011. 11(7): p. 1057-1075. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 381 | Smedal, T., et al., The influence of warm versus cold climate on the effect of physiotherapy in multiple sclerosis. <i>Acta Neurologica Scandinavica</i> , 2011. 124(1): p. 45-52. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 382 | Tefertiller, C., et al., Efficacy of rehabilitation robotics for walking training in neurological disorders: A review. <i>Journal of rehabilitation research and development</i> , 2011. 48(4): p. 387-416. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 383 | Verin, E., et al., Submental sensitive transcutaneous electrical stimulation (SSTCS) at home in neurogenic oropharyngeal dysphagia: a pilot study. <i>Annals of physical and rehabilitation medicine</i> , 2011. 54(6): p. 366-75. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 384 | Wier, L.M., et al., Effect of robot-assisted versus conventional body-weight-supported treadmill training on quality of life for people with multiple sclerosis. <i>Journal of rehabilitation research and development</i> , 2011. 48(4): p. 483-92. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 385 | Zajicek, J.P. and V.J. Apostu, Role of cannabinoids in multiple sclerosis. <i>CNS Drugs</i> , 2011. 25(3): p. 187-201. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 386 | Zochowski, T., J.A. Howe, and G.D. Wells. 2011. p. 377. | Ausgeschlossen | Intervention |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

76

| | | | |
|-----|--|----------------|--------------|
| 387 | Amato, M.P. and E. Portaccio, Management options in multiple sclerosis associated fatigue. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2012. 13(2): p. 207-216. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 388 | Castro-Sanchez, A.M., et al. 2012. p. 473963. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 389 | Castro-Sanchez, A.M., et al., Hydrotherapy for the treatment of pain in people with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2012. 2012. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 390 | Clairbout, M., et al., Effects of 3 weeks' whole body vibration training on muscle strength and functional mobility in hospitalized persons with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis, 2012. 18(4): p. 498-505. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 391 | De Carvalho, M.L.L., et al., A randomized placebo-controlled cross-over study using a low frequency magnetic field in the treatment of fatigue in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis, 2012. 18(1): p. 82-89. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 392 | Freeman, J.A., et al., Pilates based core stability training in ambulant individuals with multiple sclerosis: Protocol for a multi-centre randomised controlled trial. BMC neurology, 2012. 12(1): p. 19. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 393 | Herring, M.P., et al., Effect of exercise training on depressive symptoms among patients with a chronic illness: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Archives of Internal Medicine, 2012. 172(2): p. 101-111. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 394 | Jackson, K., et al., Feasibility and effects of a group kickboxing program for individuals with multiple sclerosis: a pilot report. Journal of Bodywork and Movement Therapies, 2012. 16(1): p. 7-13. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 395 | Nordin, L. and J.a. Rorsman, Cognitive behavioural therapy in multiple sclerosis: a randomized controlled pilot study of acceptance and commitment therapy. Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine, 2012. 44(1): p. 87-90. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 396 | Payne Cathy Wiffen Philip, J., et al., Interventions for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012(2012 Issue 1): p. 008427. | Ausgeschlossen | Studien Typ |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

77

| | | | |
|-----|--|----------------|--------------|
| 397 | Sitja Rabert Merce Rigau Comas, D., et al., Whole body vibration training for patients with neurodegenerative disease. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012(2012 Issue 2): p. 009097. | Ausgeschlossen | Studien Typ |
| 398 | Soiilu-Hamminen, M., et al., A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D 3 as an add on treatment to interferon beta-1b in patients with multiple sclerosis. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 2012. 83(5): p. 565-571. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 399 | Vaney, C., et al., Robotic-assisted step training (Lokomat) not superior to equal intensity of over-ground rehabilitation in patients with multiple sclerosis. Neurorehabilitation and neural repair, 2012. 26(3): p. 212-221. | Ausgeschlossen | Intervention |
| 400 | Yeh, E.A., Management of children with multiple sclerosis. Pediatric Drugs, 2012. 14(3): p. 165-177. | Ausgeschlossen | Studien Typ |

16.05.2012

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

78

16.05.2013

Report zur bibliographischen Literaturrecherche

79

Literaturverzeichnis

Armutlu, K., Karabudak, R., & Nurlu, G. 2001. Physiotherapy approaches in the treatment of ataxic multiple sclerosis: a pilot study. *Neurorehabil .Neutral Repair*, 15, (3) 203-211

Ref ID 1

Barrett, C.L., Mann, G.E., Taylor, P.N., & Strike, P. 2009. A randomized trial to investigate the effects of functional electrical stimulation and therapeutic exercise on walking performance for people with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 15, (4) 493-504

Ref ID 2

Biogen Idec Ltd 2011. Deutsche Fachinformation für Fampyra. European Medicines Agency.

Ref ID 3

Biogen Idec UK and Irland.Data on File.

Ref ID 4

Cohen, J.A., Cutter, G.R., Fischer, J.S., Goodman, A.D., Heidenreich, F.R., Kooijmans, M.F., Sandrock, A.W., Rudick, R.A., Simon, J.H., Simonian, N.A., Tsao, E.C., & Whitaker, J.N. 2002. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS.

Neurology, 59, (5) 679-687

Ref ID 5

DGN 2008. Leitlinie der DGN-Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose.

Ref ID 6

DGN 2012. DGN/ KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS.

Ref ID 7

Dobkin, B.H. 2006. Short-distance walking speed and timed walking distance: redundant measures for clinical trials? *Neurology*, 66, (4) 584-586

Ref ID 8

European Medicines Agency 2006. Committee for medicinal products for human use (CHMP) CPMP/EWP/561/98 Rev.1.

Ref ID 9

European Medicines Agency 2011. EPAR Fampyra (Procedure No. EMEA/H/C/002097).

Ref ID 10

FAMPYRA® 2011. Summary of Product Characteristics.

Ref ID 11

Fuller, K.J., Dawson, K., & Wiles, C.M. 1996. Physiotherapy in chronic multiple sclerosis: A controlled trial. *Clin Rehab*, 10, (3) 195-204

Ref ID 12

Gemeinsamer, B. 2. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2011-B-011.

Ref ID 13

Gijbels, D., Alders, G., Van, H.E., Charlier, C., Roelants, M., Broekmans, T., Eijnde, B.O., & Feys, P. 2010. Predicting habitual walking performance in multiple sclerosis: relevance of capacity and self-report measures. *Mult Scler*, 16, (5) 618-626

Ref ID 14

Glanville, J.M., Lefebvre, C., Miles, J.N., & Camosso-Stefinovic, J. 2006. How to identify randomized controlled trials in MEDLINE: ten years on. *J Med Libr. Assoc.*, 94, (2) 130-136
Ref ID 15

Glasziou, P., Chalmers, I., Rawlins, M., & McCulloch, P. 2007. When are randomised trials unnecessary? Picking signal from noise. *BMJ*, 334, (7589) 349-351
Ref ID 16

Goodman, A.D., Brown, T.R., Cohen, J.A., Krupp, L.B., Schapiro, R., Schwid, S.R., Cohen, R., Marinucci, L.N., & Blight, A.R. 2008. Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis. *Neurology*, 71, (15) 1134-1141
Ref ID 17

Goodman, A.D., Brown, T.R., Edwards, K.R., Krupp, L.B., Schapiro, R.T., Cohen, R., Marinucci, L.N., & Blight, A.R. 2010. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 68, (4) 494-502
Ref ID 18

Goodman, A.D., Brown, T.R., Krupp, L.B., Schapiro, R.T., Schwid, S.R., Cohen, R., Marinucci, L.N., & Blight, A.R. 2009. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*, 373, (9665) 732-738
Ref ID 19

Halper, J. & Ross, A. 2010. Challenges in the Treatment of Mobility Loss and Walking Impairment in Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*, 12, 13-16
Ref ID 20

Hayes, H.A., Gappmaier, E., & Lastayo, P.C. 2011. Effects of high-intensity resistance training on strength, mobility, balance, and fatigue in individuals with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *J Neurol Phys Ther*, 35, (1) 2-10
Ref ID 21

Heilmittel- Richtlinie 2011. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittelrichtlinie/Heilm-RL).
Ref ID 22

Heilmittelkatalog 2011. Heilmittel der physikalischen Therapie. ZN2 ZNS-Erkrankungen einschl. des Rückenmarks nach Vollendung des 18. Lebensjahrs.
Ref ID 23

Hobart, J. 2010. Prolonged-release fampridine for multiple sclerosis: was the effect on walking ability clinically significant? *Mult Scler*, 16, (10 (Suppl.)) 172
Ref ID 24

Hobart, J.C., Riazi, A., Lamping, D.L., Fitzpatrick, R., & Thompson, A.J. 2003. Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). *Neurology*, 60, (1) 31-36
Ref ID 25

Hoogervorst, E.L., Kalkers, N.F., Cutter, G.R., Uitdehaag, B.M., & Polman, C.H. 2004. The patient's perception of a (reliable) change in the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Mult Scler*, 10, (1) 55-60
Ref ID 26

Hutchinson, B., Forwell, S., Bennett, S., Brown, T., Karpatkin, H., & Miller, D. 2007. Toward a consensus on rehabilitation outcomes in MS: Gait and fatigue report of a CMSC Consensus

Conference November 28 - 29, 2007. *Int J MS Care* (11) 67-78
Ref ID 27

IQWiG 2011. Allgemeine Methoden Version 4.0 vom 23.09.2011.
Ref ID 28

Kaufman, M., Moyer, D., & Norton, J. 2000. The significant change for the Timed 25-foot Walk in the multiple sclerosis functional composite. *Mult Scler*, 6, (4) 286-290
Ref ID 29

Kieseier, B. & Pozzilli, C. 2012. Assessing walking disability in multiple sclerosis. *Mult Scler Journal*, 0, (0) 1-11
Ref ID 30

Kragt, J.J., van der Linden, F.A., Nielsen, J.M., Uitdehaag, B.M., & Polman, C.H. 2006. Clinical impact of 20% worsening on Timed 25-foot Walk and 9-hole Peg Test in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 12, (5) 594-598
Ref ID 31

Krishnan, A., Goodman, A., Potts, J., & Cohen, J. 2012. Health-Related Quality of Life is Reduced in Multiple Sclerosis Patients Whose Walking Speed Declines Over Time. *Neurology*, 78, (1 Meeting Abstracts) P07.096
Ref ID 32

Kurtzke, J.F. 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, (11) 1444-1452
Ref ID 33

Lord, S.E., Wade, D.T., & Halligan, P.W. 1998. A comparison of two physiotherapy treatment approaches to improve walking in multiple sclerosis: a pilot randomized controlled study. *Clin Rehabil*, 12, (6) 477-486
Ref ID 34

McGuigan, C. & Hutchinson, M. 2004. Confirming the validity and responsiveness of the Multiple Sclerosis Walking Scale-12 (MSWS-12). *Neurology*, 62, (11) 2103-2105
Ref ID 35

Multiple Sclerosis Society 2009. A guide to MS for GP's and primary care professionals.
Ref ID 36

Polman, C.H. & Rudick, R.A. 2010. The multiple sclerosis functional composite: a clinically meaningful measure of disability. *Neurology*, 74, ((Suppl 3)) 8-15
Ref ID 37

Pugliatti, M., Rosati, G., Carton, H., Riise, T., Drulovic, J., Vecsei, L., & Milanov, I. 2006. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*, 13, (7) 700-722
Ref ID 38

Schwid, S.R., Goodman, A.D., McDermott, M.P., Bever, C.F., & Cook, S.D. 2002. Quantitative functional measures in MS: what is a reliable change? *Neurology*, 58, (8) 1294-1296
Ref ID 39

van den Berg, M., Dawes, H., Wade, D.T., Newman, M., Burridge, J., Izadi, H., & Sackley, C.M. 2006. Treadmill training for individuals with multiple sclerosis: a pilot randomised trial. *J Neurol Neurosurg.Psychiatry*, 77, (4) 531-533
Ref ID 40

van Winsen, L.M., Kragt, J.J., Hoogervorst, E.L., Polman, C.H., & Uitdehaag, B.M. 2010. Outcome measurement in multiple sclerosis: detection of clinically relevant improvement. *Mult Scler*, 16, (5) 604-610
Ref ID 41

Vergütungsvereinbarung 2009. Vergütungsvereinbarung gemäß § 125 SGB V für die Abrechnung physiotherapeutischer Leistungen, Massagen und medizinischer Bäder gültig ab 01.04.2009 für die Bundesländer Baden-Württemberg, Bayern, Berlin, Bremen, Hamburg, Hessen, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland, Schleswig-Holstein zwischen dem Bundesverband selbständiger Physiotherapeuten - IFK e.V., Bochum, der Vereinigung der selbständigen Krankengymnasten (VSK) e.V., Berlin, den Landesverbänden des VDB - Physiotherapieverbandes, Berufs- und Wirtschaftsverbandes der Selbständigen in der Physiotherapie e.V., Bonn, den Landesverbänden des DEUTSCHEN VERBANDES FÜR PHYSIOTHERAPIE - ZENTRALVERBANDES DER PHYSIOTHERAPEUTEN/ KRANKENGYMNASTEN (VPT) e.V., Hamburg, und den nachfolgend benannten Ersatzkassen BARMER GEK: Techniker Krankenkasse (TK), DAK-Gesundheit, KKH-Allianz (Ersatzkasse), HEK - Hanseatische Krankenkasse, hkk, gemeinsamer Bevollmächtigter mit Abschlussbefugnis: Verband der Ersatzkassen (vdek) e.V. Anlage 2 e zum Rahmenvertrag über die Leistungserbringung von individuellen Maßnahmen der Gesundheitsförderung, Kompaktkuren bzw. kurortspezifischen Heilmitteln im Rahmen von genehmigten ambulanten Vorsorgeleistungen nach § 23 Abs. 2 SGB V; gültig ab 01.09.2010 für die Bundesländer Baden- Württemberg, Bayern, Berlin, Bremen, Hamburg, Hessen, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland, Schleswig-Holstein.
Ref ID 42

Vergütungsvereinbarung 2011. Vergütungsvereinbarung gemäß § 125 SGB V für die Abrechnung physiotherapeutischer Leistungen, Massagen und medizinischer Bäder gültig ab 01.01.2011 für die Bundesländer Baden-Württemberg, Bayern, Berlin, Bremen, Hamburg, Hessen, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland, Schleswig-Holstein zwischen dem Bundesverband selbständiger Physiotherapeuten - IFK e.V., Bochum, der Vereinigung der selbständigen Krankengymnasten (VSK) e.V., Berlin, den Landesverbänden des VDB - Physiotherapieverbandes, Berufs- und Wirtschaftsverbandes der Selbständigen in der Physiotherapie e.V., Bonn, den Landesverbänden des DEUTSCHEN VERBANDES FÜR PHYSIOTHERAPIE - ZENTRALVERBANDES DER PHYSIOTHERAPEUTEN/ KRANKENGYMNASTEN (VPT) e.V., Hamburg, und den nachfolgend benannten Ersatzkassen BARMER GEK: Techniker Krankenkasse (TK), DAK-Gesundheit, KKH-Allianz (Ersatzkasse), HEK - Hanseatische Krankenkasse, hkk, gemeinsamer Bevollmächtigter mit Abschlussbefugnis: Verband der Ersatzkassen (vdek) e.V.
Ref ID 43

Vergütungsvereinbarung 2012. Vergütungsvereinbarung gemäß § 125 SGB V für die Abrechnung physiotherapeutischer Leistungen, Massagen und medizinischer Bäder gültig ab 01.04.2012 für die Bundesländer Baden-Württemberg, Bayern, Berlin, Bremen, Hamburg, Hessen, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland, Schleswig-Holstein zwischen dem Bundesverband selbständiger Physiotherapeuten - IFK e.V., Bochum, der Vereinigung der selbständigen Krankengymnasten (VSK) e.V., Berlin, den Landesverbänden des VDB - Physiotherapieverbandes, Berufs- und Wirtschaftsverbandes der Selbständigen in der Physiotherapie e.V., Bonn, den Landesverbänden des DEUTSCHEN VERBANDES FÜR PHYSIOTHERAPIE - ZENTRALVERBANDES DER PHYSIOTHERAPEUTEN/ KRANKENGYMNASTEN (VPT) e.V., Hamburg, und den nachfolgend benannten Ersatzkassen BARMER GEK: Techniker Krankenkasse (TK), DAK-Gesundheit, KKH-Allianz (Ersatzkasse), HEK - Hanseatische Krankenkasse, hkk, gemeinsamer Bevollmächtigter mit Abschlussbefugnis: Verband der Ersatzkassen (vdek) e.V.
Ref ID 44

Wiles, C.M., Newcombe, R.G., Fuller, K.J., Shaw, S., Furnival-Doran, J., Pickersgill, T.P., & Morgan, A. 2001. Controlled randomised crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg.Psychiatry*, 70, (2) 174-179
Ref ID 45

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 23.05.2012 |
| Stellungnahme zu | Fampridin, Nr. 129, A12-06, Version 1.0, 26.04.2012 |
| Stellungnahme von | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

| | |
|--|---|
| Stellungnehmer Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) | |
| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
| <p>Einleitung</p> <p>Fampridin (chemische Bezeichnung 4-Aminopyridin; in den USA Dalfampridin) ist ein Kaliumkanalblocker. Sowohl 4-Aminopyridin als auch das Derivat Amifampridin (chemische Bezeichnung 3,4-Diaminopyridin) werden bereits seit den 90er Jahren als Individualrezeptur bei neuromuskulären Erkrankungen (z. B. zur Verbesserung des Sehvermögens, der Fatigue und motorischer Funktionen bei Multipler Sklerose (MS) bzw. zur symptomatischen Behandlung des Lambert-Eaton-Syndroms) ohne Zulassung eingesetzt (1–4). 3,4-Diaminopyridin wurde 1998 als Rezepturarzneimittel in das Rezeptur-Formularium aufgenommen und in der Behandlung des Lambert-Eaton-Syndroms eingesetzt ((5), S.156; (6)). Die in der NRF-Monographie für 3,4-Diaminopyridin enthaltene Betriebsanweisung wurde sinngemäß auch auf 4-Aminopyridin übertragen, welches zur symptomatischen Behandlung der MS eingesetzt wurde (7;8).</p> <p>Zudem wurde Fampridin für das Anwendungsgebiet Guillain-Barré-Syndrom im Jahr 2007 als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen, jedoch nicht in den Markt eingeführt (9–11).</p> <p>Insofern besteht klinische Erfahrung in der Anwendung des Arzneimittels bei neurologischen Erkrankungen. Fampyra® steht als Retardtablette zur Verfügung und besitzt damit eine längere und gleichmäßigere Wirkdauer als das vormals verfügbare nichtretardierte Fampridin.</p> <p>Im Zulassungsverfahren von Fampridin (Fampyra®) kam das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) im Jahr 2011 zunächst zu einer negati-</p> | |

ven Nutzen-Risiko-Bewertung von Fampridin. Nach einer Re-Evaluation der Daten wurde die bedingte Zulassung erteilt (12).

Die Multiple Sklerose ist mit mehr als 120.000 Erkrankten in Deutschland die häufigste chronische ZNS-Erkrankung junger Menschen. Sie führt im Krankheitsverlauf in der Mehrheit der Fälle zu bleibenden Behinderungen, die die Erwerbstätigkeit und Lebensqualität erheblich beeinträchtigen können (13;14).

Die Therapie bei MS-Patienten wird individuell an das Stadium, den Krankheitsverlauf und die Lebensumstände angepasst. Als Basistherapie stehen verschiedene Interferon- β -Präparate und Glatirameracetat zur Verfügung, die die Schubrate und den langfristigen Krankheitsverlauf positiv beeinflussen können. Daneben gibt es bei schwereren Verläufen Möglichkeiten der medikamentösen Eskalation. Ergänzend zu den immunmodulatorischen bzw. immunsuppressiven Therapien, die hauptsächlich auf den Krankheitsverlauf abzielen, spielt die symptomatische Behandlung eine wichtige Rolle. Hier kommen sowohl medikamentöse als auch nichtmedikamentöse Verfahren (Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie, Psychotherapie, multimodale Konzepte) zur Anwendung.

Fampridin ist im Bereich der symptomatischen Therapie einzuordnen und zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei Erwachsenen mit Gehbehinderung zugelassen. Gehbehinderungen bei MS können heterogene Ursachen haben (motorische, sensible, zerebelläre, kortikale und subkortikale) und es können unterschiedliche Funktionsstörungen bzw. Störungsmuster auftreten; z. B. können Symptome der Spastik, der Muskelschwäche, ataktische Symptome oder Sensibilitätsstörungen im Vordergrund stehen. In der Regel liegen Mischbilder vor.

Zur Verbesserung der Gehfähigkeit unabhängig von der im Vordergrund stehenden Funktionsstörung steht die Physiotherapie als anerkanntes Verfahren zur Verfügung. Sie wird nach einer Reihe von individuellen Kriterien (wie Alter, Lokalisation, Ausmaß sowie Ursache des neurologischen Defizits) verordnet, in der Regel nicht standardisiert verabreicht und nach Verlauf individuell modifiziert.

Daneben können zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei Spastik medikamentöse

Therapien, darunter vor allem die zentral wirksamen Muskelrelaxantien Baclofen und Tizanidin sowie ein Fertigarzneimittel aus Cannabis sativa, angewandt werden (mit und ohne begleitende Physiotherapie (15).

Studiendesign und Endpunkte

Da laut Einschätzung des IQWiG zur Bewertung des Zusatznutzens von Fampridin keine verwertbaren Studien zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen, ist eine kritische Analyse der Fampridin-Zulassungsstudien im IQWiG-Dossier nicht erfolgt. Die AkdÄ wird sich im Folgenden jedoch zu einigen Aspekten des Studiendesigns, der Analysen und der klinischen Relevanz der Ergebnisse äußern.

In den zwei Zulassungsstudien (MS-F203, MS-F204; (16;17)) wurde die Gehfähigkeit mit dem T25FW (25-Fuß-Gehtest) gemessen. Die Gehfähigkeit ist als Globalmaß verschiedener neurologischer Defizite bzw. Störungen zu verstehen und wird von der AkdÄ grundsätzlich als klinisch aussagekräftig und patientenrelevant bewertet.

Primärer Endpunkt in den Studien war die Ansprechrate (Response) im Gehtest T25FW und „Responder“ wurden definiert als alle Patienten, die in drei von vier Kontrollen eine höhere Gehgeschwindigkeit über eine Distanz von 7,6 Metern zeigten, verglichen mit dem Höchstwert, den sie außerhalb der Behandlung erzielt hatten. Nach Meinung des CHMP konnte das Erreichen des so definierten primären Endpunktes keine hinreichende Aussage über die klinische Relevanz der erzielten Verbesserung gewährleisten (12). Die gewählte „Responder“-Definition erfordert nicht, dass die erzielte Verbesserung ein definiertes und relevantes Ausmaß erreicht, der Gehtest T25FW misst allein die Gehgeschwindigkeit und diese nur über eine kurze Strecke von 7,6 Metern.

Für eine bessere Beurteilung der klinischen Relevanz wäre aus Sicht der AkdÄ die Messung über eine längere Gehstrecke (z. B. 500 m oder 6MW-Test) und über einen längeren Untersuchungszeitraum als über neun bzw. 14 Wochen hin-

Die Einwände haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da die erforderlichen Nachweise für eine Nutzenbewertung vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig vorgelegt worden sind. Somit gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

aus wünschenswert gewesen.

Vor dem Hintergrund des bereits seit mehr als zwei Jahrzehnten verfügbaren Wirkstoffes hätte auch eine bessere Selektion und/oder Beschreibung der Studienpopulation erwartet werden können. Eine qualifizierte Charakterisierung der Gehstörung (z. B. vorwiegend ataktische, vorwiegend spastische) wurde in den Studien nicht vorgenommen. Dies hätte eine Subgruppenanalyse ermöglicht, um ggf. auch pathophysiologische Zusammenhänge zu untersuchen. Wegen des Studiendesigns bleibt unklar, inwieweit sich „Fampridin-Responder“ von „Non-Respondern“ hinsichtlich qualitativer Merkmale unterscheiden.

Von der London New Drugs Group, der North East Treatment Advisory Group und dem CHMP der European Medicines Agency (EMA), (12;18;19) wird zu Recht darauf hingewiesen, dass die Auswertung der Studiendaten nach „Responder“-Status und nicht nach der Randomisierung auf die Studienarme die Aussagekraft der Ergebnisse beeinträchtigt und deren Interpretation erschwert.

Die Frage der klinischen Relevanz der Ergebnisse wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens kontrovers diskutiert; z. B. hinsichtlich der Frage, ob ein 20-prozentiger Zuwachs der Gehgeschwindigkeit als klinisch relevant bezeichnet werden kann. Dieses „Response“-Kriterium erreichte eine begrenzte Anzahl Patienten (unter Fampridin 31 % versus Placebo 13 %;(12), vgl. auch Dossier Modul 4 A, S. 90).

Die Mehrzahl der klinischen Experten der EMA schätzte den 20-prozentigen Zuwachs der Gehgeschwindigkeit im T25FW als klinisch relevant ein. Die AkdÄ stimmt dem grundsätzlich zu, merkt aber an, dass für diese Einschätzung sowohl positive Evidenz (20–23) als auch kritische Kommentare (24) vorliegen. Die in den Studien mittels SGI (Subject's Global Impression) und CGI (Clinical Global Impression) erhobenen Ergebnisse stützen diese positive Einschätzung ebenfalls nicht. Die Lebensqualität wurde in den Studien nicht untersucht (12).

Die Einwände haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da die erforderlichen Nachweise für eine Nutzenbewertung vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vollständig vorgelegt worden sind. Somit gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Abs. 1 Satz 5 SGB V).

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

| Stellungnehmer AkdÄ | | |
|---|---|--|
| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
| IQWiG Dossier Nutzenbewertung Seiten 3, 5 | <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie (einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika) <p>Besteht bei Patienten mit Gehbehinderung die Indikation für eine Krankengymnastik (ggf. einschließlich einer symptomatischen Therapie mit zentralen Muskelrelaxantien) kommt Fampridin aus Sicht der AkdÄ nicht in erster Linie als Alternative zur Krankengymnastik sondern als additive Therapie in Frage.</p> <p>Wegen der unterschiedlichen Wirkmechanismen von Physiotherapie und von Fampridin kann vermutet werden, dass Patienten sowohl von Physiotherapie als auch von Fampridin profitieren können. Fampridin verbessert die Impulsüberleitung an</p> | <p>Für die in Deutschland relevante Versorgungssituation wird für die ganz überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit Gangstörungen regelhaft Krankengymnastik als Behandlungsoption entsprechend den Leitlinien (Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), Stand: 27.06.2012) zu Verfügung gestellt. Der G-BA stellt unter Berücksichtigung der genannten Kriterien fest, dass patientenindividuell festzulegende krankengymnastische Maßnahmen eine in der praktischen Anwendung bewährte und nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Behandlung zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose ist. Im klinischen Alltag wird Fampridin üblicherweise zusätzlich zu den die Gehfähigkeit des Patienten positiv beeinflussenden Maßnahmen eingesetzt werden und die Anwendung von Krankengymnastik nicht ersetzen,</p> |

| | |
|--|--|
| <p>demyelinisierten Axonen. Physiotherapie greift je nach Konzept (Bobath, Vojta, konventionell) neurophysiologisch unterschiedlich an und soll physiologische Bewegungsmuster schulen bzw. bahnen. Daneben kann auch gezielt an Koordination und Kraft gearbeitet werden.</p> <p>Die Festlegung der „Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie“ als zweckmäßige Vergleichstherapie unterliegt darüber hinaus dem (methodischen) Problem, dass der Heilmittelkatalog nicht wissenschaftlich fundiert ist. Eine „nichtstandardisierte“, d. h. individualisierte Anwendung der Krankengymnastik kann im Alltag auch eine therapeutische Stärke markieren (25). Zudem ist die Krankengymnastik schlecht durch Studien belegt. Sie ist zwar allgemein als ergänzende Therapie bei Gangstörung bei MS akzeptiert, aber kontrollierte Studien liegen sowohl bei der MS als auch anderen zentralneurologischen Krankheitsbildern (wie z. B. Schlaganfall) mit Gangstörungen kaum vor (26).</p> <p>Besteht bei Patienten mit einer Gehbehinderung eine Indikation für eine medikamentöse Therapie mit zentralen Muskelrelaxantien und Fertigarzneimitteln aus Cannabis sativa (wie z. B. Gangstörung mit spastischer Komponente, einschließende Spasmen), kommt Fampridin aus Sicht der AkdÄ auch in diesen Fällen nicht in erster Linie als Alternative sondern als additive Therapie in Frage.</p> <p>Hieraus ergibt sich, dass es keine alternative medikamentöse Therapie der Gangstörung bei MS gibt, die als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet ist.</p> <p><u>Zusammenfassung:</u> Aus Sicht der AkdÄ ist ein Vergleich gegenüber folgender</p> | <p>da Krankengymnastik in der Regel Teil einer bestmöglichen Therapie zur Behandlung von Gangstörungen der Patienten ist. Als nicht-medikamentöse Behandlungsoption stehen krankengymnastische Maßnahmen zur Auswahl, die im Rahmen des Heilmittelkataloges vergütet werden. Diese umfassen Krankengymnastik auf neurophysiologischer Grundlage sowie spezielle Methoden zur Behandlung zentraler Bewegungsstörungen nach Vollendung des 18. Lebensjahres, wie zum Beispiel Behandlungsverfahren nach Bobath, Vojta oder Propriozeptive Neuromuskuläre Faszilitation (PNF). Die verschiedenen Methoden werden zwischen Therapeut und Patient entsprechend der Ausprägung der Gangstörungen individuell abgestimmt, sodass in der Regel kein standardisierter sondern ein individuell erstellter Behandlungsplan zur Anwendung kommt. Krankengymnastik ist als ein Behandlungskonzept zu verstehen, welches auf die unterschiedlichen Komponenten des Bewegungsapparates und dessen Koordination einwirkt und somit das Gangbild und die Gehfähigkeit mit beeinflusst.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht maßgeblich, ob die Studienlage einen direkten oder indirekten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulässt, sondern vielmehr ist die in der GKV-Versorgung etablierte Standardtherapie entsprechend der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 für das Indikationsgebiet festzustellen.</p> <p>Der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte indirekte Vergleich von Fampridin alleine (und nicht als</p> |
|--|--|

| | | |
|---|---|--|
| | <p>zweckmäßiger Vergleichstherapie geeignet: Fampridin versus Placebo, jeweils in Kombination mit optimierter Standardtherapie plus ggf. zusätzlicher Physiotherapie und/oder zentraler Muskelrelaxantien.</p> | <p>zusätzliche Therapie zur Krankengymnastik) gegenüber Krankengymnastik alleine ist methodisch nicht geeignet, die Fragestellung des G-BA zu beantworten.</p> |
| <p>IQWiG Dossier Nutzenbewertung Seiten 4, 7</p> | <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Das IQWiG-Dossier und die sich daraus ergebenden Schlussfolgerungen für die Beurteilung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens sind auf Grundlage der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie folgerichtig und in sich schlüssig.</p> <p>Der Festlegung der „zweckmäßige Vergleichstherapie“ schließt sich die AkdÄ nicht an.</p> | <p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |
| <p>IQWiG Dossier Nutzenbewertung Seiten 4, 9–13</p> | <p><u>Aussagekraft des indirekten Vergleichs</u></p> <p>Die Patientenpopulationen der Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, sind aus Sicht der AkdÄ nicht ausreichend ähnlich.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung an, dass aussagekräftige indirekte Vergleiche fehlen.</p> | <p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

Literaturverzeichnis

1. Polman CH, Bertelsmann FW, de WR et al.: 4-Aminopyridine is superior to 3,4-diaminopyridine in the treatment of patients with multiple sclerosis. Arch Neurol 1994; 51: 1136-1139.
2. Smits RC, Emmen HH, Bertelsmann FW et al.: The effects of 4-aminopyridine on cognitive function in patients with multiple sclerosis: a pilot study. Neurology 1994; 44: 1701-1705.
3. Polman CH, Bertelsmann FW, van Loenen AC, Koetsier JC: 4-aminopyridine in the treatment of patients with multiple sclerosis. Long-term efficacy and safety. Arch Neurol 1994; 51: 292-296.
4. Davis FA, Stefoski D, Rush J: Orally administered 4-aminopyridine improves clinical signs in multiple sclerosis. Ann Neurol 1990; 27: 186-192.
5. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2011. Heidelberg, Berlin: Springer Medizin Verlag, 2011.
6. Pharmazeutisches Laboratorium des "Neues Rezeptur-Formularium" (Hrsg.): Standardisierte Rezepturen (NRF/SR). 5. Aufl.; Eschborn: Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, 1997.
7. Albert K: 4-Aminopyridin und 3,4-Diaminopyridin. Pharmazeutische Zeitung 2001; 28.
8. Bertsche T: 4-Aminopyridin bei Multipler Sklerose. Pharmazeutische Zeitung 2003; 11.
9. Kommission der Europäischen Gemeinschaften: Entscheidung der Kommission vom 10-VII-2007 über die Ausweisung des Arzneimittels "Fampridin" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007071027488/dec_27488_de.pdf. Stand: 10. Juli 2007. Zuletzt geprüft: 15. Mai 2012.
10. Europäische Kommission: Community register of orphan medicinal products - fampridine: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o458.htm>. Zuletzt geprüft: 15. Mai 2012.
11. EMA: Rare disease (orphan) designations: Fampridine - Treatment of Guillain-Barré syndrome: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000166.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d12. b. Zuletzt geprüft: 15. Mai 2012.
12. EMA: Fampyra® (fampridine): European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002097/WC500109957.pdf. Doc.Ref.: EMA/555661/2011. Stand: 23. Juni 2011.
13. Flachenecker P, Stuke K, Elias W et al.: Multiple sclerosis registry in Germany: results of the extension phase 2005/2006. Dtsch Arztebl Int 2008; 105: 113-119.
14. Stuke K, Flachenecker P, Zettl UK et al.: Symptomatology of MS: results from the German MS Registry. J Neurol 2009; 256: 1932-1935.

15. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Kompetenznetz Multiple Sklerose: DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS (Online-Version): http://www.dmsg.de/dokumentearchiv/dgnkknms_msll_20120412_final.pdf. Stand: 12. April 2012. Zuletzt geprüft: 11. Mai 2012.
16. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB et al.: Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 732-738.
17. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR et al.: A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68: 494-502.
18. National Health Service (NHS) Regional Drug & Therapeutics Centre (Newcastle), North East Treatment Advisory Group (NETAG): Fampridine (Fampyra[®]) in multiple sclerosis: <http://www.netag.nhs.uk/files/appraisal-reports/Fampridine%20in%20MS%20-%20NETAG%20appraisal%20report%20-Mar2012.pdf>. NETAG, März 2012. Zuletzt geprüft: 15. Mai 2012.
19. London New Drugs Group (LNDG): Fampridine: LNDG: http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record_view_open.asp?newDrugID=2895. National Health Service (NHS), August 2011. Zuletzt geprüft: 15. Mai 2012.
20. Schwid SR, Goodman AD, McDermott MP et al.: Quantitative functional measures in MS: what is a reliable change? *Neurology* 2002; 58: 1294-1296.
21. Kaufman M, Moyer D, Norton J: The significant change for the Timed 25-foot Walk in the multiple sclerosis functional composite. *Mult Scler* 2000; 6: 286-290.
22. Kragt JJ, van der Linden FA, Nielsen JM et al.: Clinical impact of 20% worsening on Timed 25-foot Walk and 9-hole Peg Test in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: 594-598.
23. Uitdehaag BM, Ader HJ, Kalkers NF, Polman CH: Quantitative functional measures in MS: what is a reliable change? *Neurology* 2002; 59: 648-649.
24. Contelloe L, Hutchinson M: Is a 20% change in MSFC components clinically meaningful? *Mult Scler* 2007; 13: 1076.
25. Finkelstein J, Lapshin O, Castro H et al.: Home-based physical telerehabilitation in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *J Rehabil Res Dev* 2008; 45: 1361-1373.
26. Henze T, Rieckmann P, Toyka KV: Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *Eur Neurol* 2006; 56: 78-105.

5.3 Stellungnahme der NeuroTransConcept

| | |
|-------------------|-------------------------|
| Datum | << 07.05.2012 >> |
| Stellungnahme zu | << Fampyra >> |
| Stellungnahme von | << NeuroTransConcept >> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

| | |
|---|---|
| NTC Dr. A. Bergmann, Geschäftsführer; Prof. Dr. St. Braune, Dr. A. Kornhuber, Wiss. Betreuung Datenbank; Dr. M. Lang Beirat Studien / Datenbanken | |
| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |

| | |
|---|--|
| <p>Die NeuroTransConcept (NTC) GmbH ist ein bundesweites Netzwerk von neurologischen, psychiatrischen und nervenärztlichen Praxen. Das Ärztenetzwerk besteht seit 2007 und ist von der Bundesärztekammer deutschlandweit anerkannt. Ziel des Netzwerkes ist es die medizinische Qualität in den einzelnen Praxen („centers of excellence“) auf hohem Niveau zu halten und ständig zu verbessern.</p> <p>Im Jahr 2011 wurden in 78 assoziierten Praxen ca. 600.000 „Fälle“ diagnostiziert und behandelt. Im Krankheitsbild der multiplen Sklerose werden ca. 23.000 Pat. im Netzwerk betreut.</p> <p>Um die hohe Qualität in der leitlinienorientierten Behandlung der Patienten unter Einbindung der Angehörigen sicherzustellen wurde ein zentral gesteuertes, für alle Praxen verbindliches Qualitätsmanagement etabliert. Dieses umfasst QM-Maßnahmen (alle Praxen sind ISO-Norm zertifiziert - eine externe Kontrolle erfolgt regelmäßig durch das akkreditierte Institut i-medcert), zudem haben alle „Centers of Excellence“ eine Weiterbildungsberechtigung im Fachgebiet. Ein internes Fortbildungscurriculum (sowohl zertifiziertes „e-learning“ als auch Präsenzveranstaltungen) wird durchgeführt, organisatorische wie medizinische Standards sind verbindlich festgelegt (u.a. digitalisierte Patientenakten mit Vernetzung über moderne Kommunikationsmittel, Vorhalten einer umfassenden modernen diagnostischen Aus-</p> | |
|---|--|

stattung, bestehend aus mindestens EEG, EMG/NLG, Farbduplex extrakraniell und transkranial und evozierten Potentialen, Möglichkeiten zur Lumbalpunktion und Infusionstherapie einschl. von monoklonalen Antikörpern).

Zur Nachvollziehbarkeit der Krankheits- und Behandlungsverläufe, Qualitätskontrolle und Versorgungsforschung wurden **Datenbanken** zu verschiedenen Krankheitsbildern etabliert, in denen die Krankheitsverläufe der Patienten nach deren schriftlicher Einwilligung im gesamten Netzwerk nachverfolgt werden können. Die Daten werden in den „Centers of Excellence“ von den behandelnden Ärzten und speziell geschulten „Datenbanknurses“ eingegeben und pseudoanonymisiert auf einem zentralen Server gespeichert. Zur Zeit sind Datenbanken in folgenden Indikationen etabliert: Multiple Sklerose – Epilepsie – Demenz – Depression -Bipolar affektive Störung – Schizophrenie. In Entwicklung ist eine Datenbank zu Bewegungsstörungen (Parkinson/RLS/Dystonie).

Die Datenbank für die Multiple Sklerose wurde 2005 entwickelt und beinhaltet derzeit den Krankheitsverlauf von 12.470 Patienten. Sie enthält 272 unterschiedliche Items, die den Verlauf umfassend abbilden. Zu diesen Items gehören: Stammdaten (Alter / Geschlecht / Krankenkassen / ...), Sozialpsychiatrische Daten (Beruf / Familienstand / ...), Sozioökonomische Daten (Krankenhausaufenthalte / AU-Tage / MdE / Lebensqualität / ...), Begleiterkrankungen, Diagnostik (Klinik / Apparative Diagnostik / ...), Therapie (medikamentös - basistherapeutisch, symptomatisch, im Schub / nichtmedikamentös / Therapieabbrüche / Therapieumstellungen / alternative Maßnahmen / ...).

In den NTC-Praxen werden teilweise klinikeretzend auf hohem Niveau MS Patienten behandelt. Bei Krankheitsschüben finden unter ambulanten Bedingungen nicht nur Cortison Stoßtherapien i.v. sondern auch intrathekale Cortisonapplikationen und Plasmapheresetherapien Anwendung. Basistherapeutisch sind die auf dem Markt verfügbaren Interferone und Copaxone, seit vielen Jahren die immunsuppressiv wirkende Substanz Mitoxantron und seit einigen Jahren der monoklonale Antikörper Natalizumab und das innovative Präparat Fingolimod eingesetzt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

| | | |
|---|--|---|
| Stellungnehmer: NTC Dr. A. Bergmann, Geschäftsführer; Prof. Dr. St. Braune, Dr. A. Kornhuber, Wiss. Betreuung Datenbank; Dr. M. Lang Beirat Studien / Datenbanken | | |
| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
| IQWiG Dossierbe- wertung | Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuß (G-BA) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Fampridine gemäß § 35a SGB V beauftragt. Dazu wurden drei Gruppen betrachtet (Vgl. Dossierbewertung A11-23; 2.1 S. 3) Aus den vorliegenden Daten ergibt sich für das IQWiG kein Beleg für einen Zusatznutzen von Fampridin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit gibt es auch keine Patientengruppe, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. | |

Zur Analyse

Dieser Analyse liegen die Daten der Multiple Sklerose-Datenbank von Neurotransdata (NTD) zugrunde. Diese Daten aus der ambulanten neurologischen Versorgung in Deutschland werden prospektiv und in Echtzeit durch hierfür speziell geschulte Ärzte, MS-Schwester und Datenbankbetreuer des NTD Praxis-Netzwerkes erfasst und dann in die Datenbank pseudonymisiert übernommen. Die Datenbanken von NTD dienen der Qualitätssicherung innerhalb der Praxen von NTD sowie der Versorgungsforschung.

In dieser Analyse wird der Einfluss von Fampridin ab Beginn der Therapie (T0) innerhalb der ersten 3 Monate (T1) analysiert. Primäre Zielparameter sind der EDSS-Gesamtscore, der EDSS-Subcore Gehfähigkeit und die Einschätzung der Lebensqualität jeweils durch den Patienten und den Arzt an beiden Zeitpunkten.

Verglichen werden folgende Patientengruppen:

- Patienten mit klinischem Ansprechen auf die Therapie mit Fampridin (Responder)
- Patienten ohne klinisches Ansprechen auf die Therapie mit Fampridin (Non-Responder)
- Patienten mit Standardtherapie der MS ohne Fampridin, die der mit Fampridin-behandelten Gruppe bzgl. Schweregrad der Erkrankung anhand des EDSS Gesamtscores vergleichbar sind.

Dafür werden nur die Patienten mit einem EDSS-Gesamtscore zwischen 4 und 7.5 in allen Gruppen herangezogen entsprechend der

Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da gemäß 5. Kapitel § 9 der Verfo des G-BA die Module 1-4 des Dossiers die Grundlagen enthalten, auf die sich die Nutzenbewertung stützt. Die Daten sind vom pharmazeutischen Unternehmer entsprechend aufzubereiten und einzureichen.

Zudem sind diese Daten vor dem Hintergrund des unvollständigen Dossiers nicht relevant. Unkontrollierte Registerstudien ohne Randomisierung stellen keine belastbare Evidenz zum Nachweis eines (Zusatz-) Nutzens dar.

Zulassungskriterien für Fampridin in Deutschland.

Die Statistik erfolgt explorativ und beschreibend. Für die Fragestellung werden Irrtumswahrscheinlichkeiten für die Hypothese eines Therapieeffektes von Fampridin berechnet. Da die Analyse explorativ ist und post hoc erfolgt, werden keine Korrekturen für multiple Tests durchgeführt. Die statistische Analyse und Ergebnisaufbereitung erfolgt mit IBM SPSS 20. Datensätze mit unvollständigen Werten werden verwendet. Es wird unterstellt, dass ein fehlender Wert, der durch einen fehlenden Patientenkontakt zustande kommt, nicht zu einer wesentlichen Verzerrung führt.

In der Multiple Sklerose-Datenbank von NTD sind derzeit Daten von 12.470 Patienten mit Multipler Sklerose mit Beobachtungszeiten bis zu 8 Jahre erfasst. Die Charakteristika der Datenbank entsprechen den Populationsdaten anderer Studien und Datenbanken bei Multipler Sklerose: 71% weibliche Patienten, 29 % männliche Patienten im mittleren Alter von 45,4 Jahren (SD 12,4 Jahre), einer mittleren Erkrankungsdauer von 5,8 Jahren und mit folgenden Anteilen der verschiedenen Verlaufsformen:

| | |
|-----------------|-------|
| CIS | 3,3% |
| RRMS | 69,0% |
| SPMS | 16,6% |
| PPMS | 5,8% |
| Nicht definiert | 5,3% |

Anmerkung: Fehlende Angaben sind in dieser Tabelle nicht berücksichtigt (vgl. Abschnitt „MS-Verlaufstyp“ unten). Daher beträgt die Summe hier für Vergleichszwecke 100%.

| | | |
|--|---|--|
| | <p>Von 7065 MS-Patienten¹ ohne Therapie mit Fampridin waren 27,3% Männer, 72,7% Frauen, von den 498 Fampridin-Patienten waren 37,8% Männer, 62,2% Frauen.</p> <p>Im Einzelnen zu unseren Analyseergebnissen:</p> <p>Analysiert wurden 370 Patienten mit Multipler Sklerose und einem EDSS ≥ 4 und ≤ 7.5, die mit Fampridin behandelt wurden. Bei 175 Patienten lagen Daten über einen Beobachtungszeitraum von mindestens 3 Monaten vor. Ein positives klinisches Ansprechen entsprechend den Zulassungskriterien wurde bei 75% (132) dieser Patienten festgestellt (Responder), gegenüber 43 Patienten Nonresponder.</p> <p>In der Respondergruppe zeigte sich innerhalb von 3 Monaten eine statistisch signifikante Verbesserung des</p> <ul style="list-style-type: none"> • EDSS Gesamtscore ($p < 0,001$), • EDSS-Merkmal Gehstrecke ($p < 0,008$), • Lebensqualität Beurteilung Arzt ($p < 0,002$) • Lebensqualität Beurteilung Patient ($p < 0,027$) <p>Im Vergleich zwischen Respondern und Non-Respondern war die Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung in diesen Parametern in der Respondergruppe deutlich höher.</p> <p>In den für EDSS > 4 und < 7.5 gematchten Patientengruppen der Responder-Patienten unter Fampridin und den Patienten mit Stan-</p> | |
|--|---|--|

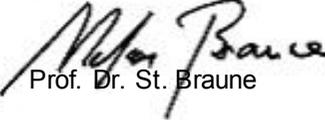
¹ Für Patientinnen und Patienten wird zur Vereinfachung der Darstellung der Begriff „Patient“ verwendet.

| | | |
|--|--|--|
| | <p>dardbehandlung ohne Fampridin zeigte sich für die Responder-Patienten unter Fampridin eine signifikant stärkere Verbesserung für</p> <ul style="list-style-type: none"> • EDSS Gesamtscore ($p < 0,008$), • EDSS-Merkmal Gehstrecke ($p < 0,001$), • Lebensqualität Beurteilung Arzt ($p < 0,006$) <p>Die Beurteilung Lebensqualität durch den Patienten war unter Fampridin deutlich besser, erreichte aber aufgrund der geringen Fallzahl keine statistische Signifikanz.</p> <p>Physiotherapie über den Behandlungszeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • hatte keinen Einfluss auf die Beurteilung Responder versus Non-Responder durch Arzt und Patient, • zeigte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf EDSS Gesamtscore, EDSS-Merkmal Gehstrecke, Lebensqualität Beurteilung Arzt, Lebensqualität Beurteilung Patient in der Responder-Gruppe. <p>Vergleicht man die Responder-Gruppe unter Fampridin mit Patienten unter Standardbehandlung ohne Fampridin, jedoch mit Physiotherapie, zeigte sich in beiden Gruppen eine statistisch signifikante Verbesserung zugunsten der Responder-Gruppe für</p> <ul style="list-style-type: none"> • EDSS Gesamtscore ($p < 0,002$), • EDSS-Merkmal Gehstrecke ($p < 0,002$), • Lebensqualität Beurteilung Arzt ($p < 0,003$) <p>Die Beurteilung Lebensqualität durch den Patienten war unter Fampridin deutlich besser, erreichte aber aufgrund der geringen Fallzahl keine statistische Signifikanz.</p> | |
|--|--|--|

| | | |
|-------|---|--|
| | <p>Damit konnte gezeigt werden, dass sich</p> <ul style="list-style-type: none"> • bei 76% der mit Fampridin behandelten Patienten die klinische Symptomatik relevant verbessern, • durch die spezifische Wirkung von Fampridin Parameter mit klinischer Relevanz wie EDSS-Gesamtscore, EDSS-Gehstrecke und Lebensqualität statistisch signifikant verbessern, • diese spezifische Wirkung von Fampridin unabhängig von einer zeitgleich durchgeführten Physiotherapie ist, • diese spezifische Wirkung von Fampridin einer alleinigen Behandlung mit Physiotherapie statistisch signifikant in den geprüften Parametern überlegen ist, mit Physiotherapie somit nicht zu erreichen ist. <p>Unter Therapie mit Fampridin ist der Anteil mit Physiotherapie behandelten Patienten tendenziell niedriger (OR 0,79, n.s.) also ohne Fampridin.</p> | |
| IQWiG | <p>Anmerkung: zur Stellungnahme des IQWiG</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Wir halten unter Berücksichtigung unserer Daten den Einsatz von Fampridin im Interesse unserer Patienten für notwendig.</p> | <p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da gemäß 5. Kapitel § 9 der VerfO des G-BA die Module 1-4 des Dossiers die Grundlagen enthalten, auf die sich die Bewertung stützt. Die Daten sind vom pharmazeutischen Unternehmer entsprechend aufzubereiten und einzureichen.</p> |

Für NeuroTransConcept


 Dr. A. Bergmann
 Geschäftsführer


 Prof. Dr. St. Braune
 Wiss. Betreuung Datenbank

Dr. A. Kornhuber
 Wiss. Betreuung Datenbank


 Dr. M. Lang

Beirat Studien / Datenbanken

5.4 Stellungnahme Prof. Ralf Gold

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 20.05.2012 |
| Stellungnahme zu | Fampridin |
| Stellungnahme von | Prof. Ralf Gold, Neurolog. Universitätsklinik Bochum, St. Josefs Spital |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Kommentar zur „frühen Nutzenbewertung“ für Fampridin

Prof. Ralf Gold, Neurolog. Universitätsklinik Bochum, St. Josefs Spital

Fampridin ist ein Kaliumkanalblocker der bei einer Untergruppe („Responder“) von MS-Patienten mit einer Gangstörung als Retardpräparat gegeben wurde und zu einer signifikanten Zunahme sowohl der Gehgeschwindigkeit als auch der subjektiven Gehfähigkeit führte. Im Frühjahr 2011 wurde diese Therapieform für die MS-Behandlung zugelassen. Demensprechend ist Fampridin auch in der neuesten evidenzbasierten S2 MS Leitlinie berücksichtigt worden. Ebendort wird auch ausgesagt, dass eine medikamentöse Therapie indiziert ist, wenn durch physiotherapeutische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung zu erzielen ist. Die Ansprechrate von MS Patienten mit Gehbehinderung auf die Behandlung mit Fampridin liegt bei 30-40% und lässt sich typischerweise nach 10-14 Tagen Therapie feststellen.

In der Stellungnahme des IQWiG werden abgeschlossene Zulassungsverfahren nicht angemessen berücksichtigt. Vielmehr werden neue Maßstäbe für neu zugelassene Wirkstoffe vorgegeben, und Vergleichstherapien vorgeschlagen, für die keine evidenzbasierten Vergleichsdaten existieren, die das IQWiG für einen wissenschaftlich begründeten Vergleich heranziehen könnte. Es ist somit nicht verwunderlich, dass gegenüber den nachträglich festgelegten Vergleichstherapien kein Zusatznutzen belegt werden. Dieser Ansatz mündet systematisch in unangemessenen Bewertungen neu zugelassener Wirkstoffe.

Im Falle von Fampridin wird als zweckmäßige Vergleichstherapie Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie vorgegeben. Es entspricht dem allgemeinen medizinischen Standard an MS Zentren, dass die krankengymnastische Versorgung schon optimiert wird, bevor medikamentöse Maßnahmen zur Verbesserung der Gehfähigkeit erfolgen.

Desweiteren bleibt kritisch festzustellen, daß weder Krankengymnastik mit der Indikation „Zur Behandlung von zentralen Bewegungsstörungen im Sinne der Heilmittelrichtlinie noch andere optimierte MS-Standardtherapien der Indikation von Fampridin entsprechen („Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS), bei denen eine Gehbehinderung (EDSS 4 bis 7) vorliegt“). Auch bei der vom G-BA angeführten Wirkstoffgruppe der Antispastika ist die Verbesserung der Gehfähigkeit keine primäre Verordnungsindikation.

Daher sind die vom G-BA definierten Vergleichstherapien für den Vergleich der Wirksamkeit von Fampridin ungeeignet. Deshalb bleiben positive Therapieeffekte des Wirkstoffes Fampridin (s.i.) unberücksichtigt. Im klinischen Alltag zeigt sich sehr wohl eine Wirksamkeit von Fampridin, die additiv zu den Effekten der Physiotherapie ist. Ein zielgerichteter Einsatz der Ressourcen und damit eine wirtschaftliche Verordnungsweise ist durch die rasch eintretende Therapieresponse gegeben. Evidenz-basierte Bewertungen sind auch aus gesundheitsökonomischer Sicht wichtig und

sinnvoll. Allerdings müssen die Bewertungsgrundlagen ausreichend belegt sein und dürfen nicht auf willkürlichen oder fehlerhaften Vergleichen beruhen. Dadurch leidet die Entwicklung innovativer Medikamente zum Nachteil der MS Betroffenen.

Position des G-BA:

Siehe Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Biogen Idec

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.5 Stellungnahme Prof. Dr. Mathias Mäurer und Prof. Dr. Klaus Pfeifer

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 19.05.2012 |
| Stellungnahme zu | Fampridin (Fampyra®) |
| Stellungnahme von | <p>Prof. Dr. Mathias Mäurer FA für Neurologie, Geriatrie Chefarzt Neurologische Klinik Caritas Krankenhaus Bad Mergentheim Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg Uhlandstr. 7 97980 Bad Mergentheim</p> <p>Prof. Dr. Klaus Pfeifer Insitut für Sportwissenschaften und Sport Friedrich Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg Gebbertstr. 123 91098 Erlangen</p> <p>in Absprache mit dem Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose (KKNMS)</p> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Mathias Mäurer, Prof. Dr. Klaus Pfeifer

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>In den allgemeinen Grundsätzen des IQWiG heißt es: „Das IQWiG legt bei der Bewertung des Nutzens den Maßstab an, der für Patientinnen und Patienten entscheidend ist.“</p> <p>Aus klinischer Sicht, besteht wenig Zweifel daran, dass die beobachteten Effekte von Fampridin für Patienten, die auf die Therapie ansprechen, entscheidend sind.</p> <p>Es handelt sich in Kenntnis der Literatur bei Fampridin um einen neuen Ansatz in der symptomatischen MS Therapie, für den es derzeit keine vergleichbaren Daten medikamentöser Substanzen gibt. Für sich genommen handelt es sich somit um eine Innovation.</p> <p>Die Ergebnisse einer pharmazeutischen, prospektiven, kontrollierten und randomisierten Studie mit den Möglichkeiten eines Heilmittels zu vergleichen ist aus vielerlei Gründen schwierig, wenn nicht gar unmöglich. Wir verweisen hier u.a. auf (1).</p> <p>Hinzu kommt, dass Physiotherapie nicht als ein homogenes Heilmittel verstanden werden kann, sondern dass aufgrund fehlender Standards erhebliche Qualitäts- und Erfolgsunterschiede bestehen. Zudem ist ein wesentlicher Erfolgsfaktor der Physiotherapie in der Induktion von Übungs- und Trainingseffekten zu sehen und somit auf biologische Adaption sowie Lernen gerichtet. Somit bestehen grundsätzliche Unterschiede zu einer pharmakologischen Therapie.</p> <p>Experten sehen somit auch in Fampridin und Physiotherapie keine Konkurrenten, sondern verstehen beide Maßnahmen als komplementär: Durch eine medikamentöse Verbesserung der Beweglichkeit bestehen bessere Voraussetzungen für eine erfolgreiche Anwendung von Heilmitteln.</p> | <p>Siehe Anmerkungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Biogen Idec.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Mathias Mäurer, Prof. Dr. Klaus Pfeifer

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| 8 | <p>Anmerkung: zu „Zweckmäßige Vergleichstherapie 2.7.1“</p> <p>Wir möchten einleitend einen weiteren wesentlichen Grundsatz des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zitieren: „Die Gutachten des IQWiG basieren nicht auf einzelnen Meinungen und Überzeugungen, sondern auf Belegen (Evidenz). Diese Belege werden mit möglichst objektiven wissenschaftlichen Methoden erhoben.“</p> <p>Vor diesem Hintergrund sind die Kommentare zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar. Die Kommentare suggerieren, dass es sich bei physiotherapeutischen Maßnahmen, insbesondere wenn sie der Heilmittelrichtlinie entsprechen um eine Vergleichstherapie handelt, die nach den Kriterien der Evidenzbasierten Medizin validiert ist.</p> <p>Entgegen der Bedeutung der Bewegungstherapien in der Praxis nimmt die wissenschaftliche Analyse und Reflexion bewegungstherapeutischer Interventionen bislang nur einen sehr kleinen Raum ein. So liegen – außer guter Evidenz für die grundlegenden Adapta-</p> | <p>Siehe Anmerkungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Biogen Idec.</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Mathias Mäurer, Prof. Dr. Klaus Pfeifer

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>tionsmechanismen des Organismus bei zielgerichteten physischen Belastungen – bislang noch wenig evidenzgesicherte Interventionskonzepte und Ergebnisse vor. Dies gilt im Sinne der formativen Evaluation sowohl für die konzeptuelle Struktur bewegungstherapeutischer Programme (Zielsetzungen, Inhalte, Methoden) als auch im Bezug auf die summative Evaluation erwünschter und tatsächlich erreichter Wirkungen von Bewegungstherapie. Dies gilt insbesondere für die Vielfalt spezifischer physiotherapeutischer „Techniken“, die aus verschiedensten über Jahrzehnte in der therapeutischen Praxis entstandenen „Schulen“ bzw. Meisterlehren stammen (vgl. 1) Im Hinblick auf die aktuellen und zukünftigen Herausforderungen besteht dringender Bedarf für eine differenzierte wissenschaftliche Auseinandersetzung mit der Bewegungstherapie (2).</p> <p>Auch wenn es sich bei der Physiotherapie um seit Jahrhunderten in der Krankenbehandlung anerkannte Therapien handelt, muss in der modernen Medizin ein wissenschaftlicher Wirksamkeitsnachweis gefordert werden – insbesondere wenn diese Therapieform (Krankengymnastik nach Heilmittelrichtlinie) als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Fampridin herangezogen wird – einer Substanz, die ihrerseits den Anforderungen der evidenzbasierten Medizin genügt, da hier immerhin prospektive kontrollierte Studien als Wirksamkeitsnachweis vorliegen.</p> | |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Mathias Mäurer, Prof. Dr. Klaus Pfeifer

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| 9 | <p>Anmerkung zu „Einschlusskriterien 2.7.2.1“</p> <p>Fampridin ist für die Behandlung von MS Patienten mit einem EDSS von 4 – 7 zugelassen. Diese Vorgabe wurde durch die Zulassungsbehörde gemacht und entspricht nicht den Einschlusskriterien der Zulassungsstudien, die eine vorhandene Gehfähigkeit (T25FW in 8 – 45 s) vorausgesetzt haben. Grundsätzlich entspricht dies auch der wissenschaftlichen Logik, wenn die Hypothese überprüft werden soll, dass die Substanz Fampridin in der Lage ist die Gehgeschwindigkeit zu steigern. Die Definition des EDSS Wertes 7 lautet: „Unfähig, selbst mit Hilfe, mehr als 5 m zu gehen. Weitgehend an den Rollstuhl gebunden. Bewegt den Rollstuhl selbst und transferiert ohne Hilfe“ (3) – d.h. diese Patienten sind nicht dazu in der Lage, den Test zur Ermittlung des primären Zielparameters der Fampridin Zulassungsstudien, nämlich den T25FW, durchzuführen.</p> <p>Medizinisch-wissenschaftlich sind daher die Vorgaben der Zulassung nicht nachvollziehbar. Das IQWiG als unabhängiges Institut sollte diese offensichtlichen Widersprüche offenlegen und kritisieren – auch im Sinne der Kostenkontrolle. Es ist daher nicht plausibel, warum stattdessen kritisiert wird, dass keine relevanten Vergleichspopulationen mit einem EDSS von 4 – 7 zur Verfügung stehen („Für die Nutzenbewertung sind daher nur solche Studien relevant, in die zum weitaus überwiegenden Teil (mindestens 80 %) Patienten mit MS und einer Gehbehinderung gemäß Zulassung eingeschlossen werden oder Subgruppenanalysen für diese Patienten-</p> | <p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da die Formulierung des Anwendungsgebietes im Zuständigkeitsbereich der Zulassungsbehörden liegt.</p> <p>Eine Bindungswirkung an die Zulassung besteht für den G-BA insoweit, als das die vom G-BA identifizierten Patientengruppen von dem zugelassenen Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels erfasst sein müssen.</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Mathias Mäurer, Prof. Dr. Klaus Pfeifer

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>gruppe durchgeführt wurden“, Seite 9, Abschnitt 2.7.2.1)</p> <p>Es ist nicht akzeptabel, wenn für eine Nutzenbewertung auf nicht wissenschaftliche/nicht-evidenzbasierte Vorgaben der Zulassungsbehörde zurückgegriffen wird.</p> | |
| 21 | <p>Anmerkung zu „Kosten der Therapie 3“</p> <p>Bei den Ausführungen zu Verbrauch und Kosten legt das Institut die Heilmittelrichtlinien zugrunde. Wie schon oben ausgeführt beruhen die Heilmittelrichtlinien auf sehr schwachen evidenzbasierten Grundlagen – was allerdings die Dosis-Wirkungsbeziehung von physiotherapeutischen Maßnahmen betrifft, so besteht noch erheblicher Forschungsbedarf. Der Regelfall mit 120 Behandlungseinheiten mit behandlungsfreien Intervallen von jeweils 12 Wochen, dürfte in jedem Fall einer kritischen Überprüfung nicht standhalten.</p> <p>Pfeifer et al. (2010) beschreiben unter Bezugnahme auf die „International Classification of Functioning, Disability and Health“ (ICF) der WHO und eine Zusammenfassung der aktuellen Evidenzlage zur Bewegungstherapie eine mehrdimensionale Grundlage für bewegungstherapeutische Interventionen. Hier wird als Zielsetzung der Bewegungstherapie neben der naturgemäßen Beeinflussung physischer Funktionen explizit auch die Verhaltensorientierung im</p> | <p>Siehe Anmerkungen zu den Kosten bei Biogen Idec.</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Mathias Mäurer, Prof. Dr. Klaus Pfeifer

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Hinblick auf den Aufbau individueller Handlungskompetenzen und die Bindung an eigenständige körperliche Aktivität betont.</p> <p>Bezugnehmend auf die Induktion einer langfristigen Verhaltensänderung erscheinen die Vorgaben des Regelfalls unsinnig, da diese Vorgaben keine Kontinuität gewährleisten. Es stellt sich daher die Frage, ob eine wissenschaftlich wenig sinnvolle Vorgehensweise als Grundlage einer seriösen Kostenberechnung herangezogen werden sollte.</p> | |

Literaturverzeichnis

- 1) Bode H, Schröder H, Waltersbacher A. Heilmittel-Report 2008: Ergotherapie, Logopädie, Physiotherapie: Eine Bestandsaufnahme Schattauer Verlag, 2008
- 2) Objectives and tasks of the "exercise therapy" Commission of the German Society of Rehabilitation Science, DGRW. . Rehabilitation (Stuttg). 2009 Aug;48(4):252-5.
- 3) Kurtzke: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology (1983) vol. 33 (11) pp. 1444–1452.
- 4) Pfeifer, K., Sudeck, G., Brüggemann, S., Huber, G. (2010). DGRW-Update: Bewegungstherapie in der medizinischen Rehabilitation – Wirkungen, Qualität, Perspektiven. Rehabilitation, 49, 224-236

5.6 Stellungnahme des Ärztlicher Beirat der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V.

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 21.05. 2012 |
| Stellungnahme zu | Fampridin-2011-07-29-D-013 |
| Stellungnahme von | Ärztlicher Beirat der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V. |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Ärztlicher Beirat der DMSG, Bundesverband e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Bei der „frühen Nutzenbewertung“ werden existierende Studiendaten und abgeschlossene Zulassungsverfahren nicht angemessen berücksichtigt. Vielmehr werden willkürlich neue Maßstäbe für neu zugelassene Wirkstoffe vorgegeben, die in den Zulassungs-relevanten Studien nicht als primäre Studienziele untersucht wurden. Dasselbe gilt für willkürlich gewählte Vergleichstherapien, für die keine Vergleichsdaten existieren, die das IQWiG für einen wissenschaftlich begründeten Vergleich heranziehen könnte. Folglich kann gegenüber den nachträglich festgelegten Vergleichstherapien kein Zusatznutzen belegt werden. Dieser Ansatz mündet systematisch in unangemessene Bewertungen neu zugelassener Wirkstoffe.</p> <p>Im Falle von Fampridin wird als zweckmäßige Vergleichstherapie Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie (einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika) vorgegeben.</p> <p>Hierzu ist kritisch festzustellen: Weder Krankengymnastik mit der Indikation „Zur Behandlung von zentralen Bewegungsstörungen nach Vollendung des 18. Lebensjahres, zur Förderung und Erleichterung des Bewegungsablaufs durch Einsatz komplexer Bewegungsmuster, Bahnung von Innervation und Bewegungsabläufen und Förderung oder Hemmung von Reflexen...“ (§19, Abs.3, Pkt.6; Heilmittelrichtlinie vom 19.05.2011), noch andere optimierte MS-Standardtherapien entsprechen der Indikation von Fampridin („Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS), bei denen eine</p> | <p>Siehe Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Biogen Idec.</p> |

Stellungnehmer: Ärztlicher Beirat der DMSG, Bundesverband e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Gehbehinderung (EDSS 4 bis 7) vorliegt“).</p> <p>Die Förderung und Erleichterung des Bewegungsablaufs oder Bahnung von Innervation und Bewegungsabläufen kann somit nicht mit der Verbesserung der Gehfähigkeit - Indikation von Fampridin – verglichen bzw. gleichgesetzt werden.</p> <p>Auch bei der vom G-BA angeführten Wirkstoffgruppe der Antispastika ist die Verbesserung der Gehfähigkeit keine primäre Verordnungsindikation.</p> <p>Daher sind die vom G-BA definierten Vergleichstherapien für den Vergleich der Wirksamkeit von Fampridin ungeeignet. Bedingt durch die unzulässigen und fehlerhaften Vergleiche bleiben positive Therapieeffekte des Wirkstoffes Fampridin unberücksichtigt. Sowohl wissenschaftliche Studien als auch die Erfahrungen des klinischen Alltags zeigen sehr wohl eine Wirksamkeit von Fampridin, die additiv zu den Effekten der Physiotherapie ist. Mit der Möglichkeit zur raschen Beurteilung des Therapieeffekts (innerhalb von 2 Wochen) sind ein zielgerichteter Einsatz der Ressourcen und damit eine wirtschaftliche Verordnungsweise gegeben. Evidenz-basierte Bewertungen sind auch aus gesundheitsökonomischer Sicht wichtig und sinnvoll. Allerdings müssen die Bewertungsgrundlagen nachvollziehbar und ausreichend belegt sein und dürfen nicht auf willkürlichen oder fehlerhaften Vergleichen beruhen. Dadurch leidet die Akzeptanz des gesamten Verfahrens, und die Entwicklung innovativer Medikamente wird zum Nachteil der MS Betroffenen erschwert.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.7 Stellungnahme Prof. Dr. Volker Limmroth

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 22.Mai 2012 |
| Stellungnahme zu | Aminopyridin / Fampyra |
| Stellungnahme von | Prof. Dr. Volker Limmroth, Klinikum Köln-Merheim |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Volker Limmroth, Klinikum Köln – Merheim, Kliniken der Stadt Köln

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Zum Vergleich Medikation versus Physiotherapie: Der Vergleich einer pharmakologischen Medikation zur Besserung motorischer Störungen, insbesondere zur Verbesserung der Gehfähigkeit und Gehgeschwindigkeit mit Physiotherapie ist methodisch wie inhaltlich problematisch. Methodisch lassen sich Physiotherapien oder sonstige Anwendungen nicht verblinden. Auch die therapeutischen Endstrecken sind nicht vergleichbar (physische Aktivität verändert den gesamten Stoffwechsel des Organismus u.v.m.).</p> <p>Der Vergleich erweckt aber ferner den Eindruck, bzw. impliziert das Konzept, dass Medikation und Physiotherapie austauschbar wären. Tatsächlich ergänzen sich beide therapeutischen Verfahren gut miteinander, können einander aber nicht ersetzen. Diese potentielle Ersetzbarkeit, wie sie in klinischen (Medikamenten-) Studien grundsätzlich der Fall ist, sofern es die klinische Wirksamkeit betrifft, gilt hier nicht. Ein Vergleich ist daher auch inhaltlich nicht möglich. Aus therapeutischer Sicht ist aber grundsätzlich bei betroffenen Patienten die Kombination beider therapeutischen Ansätze wünschenswert.</p> | <p>Siehe Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Biogen Idec.</p> |
| <p>Physiotherapie: Ein großes Problem, auch bei nicht adjustierten indirekten Vergleichen dieser Art bleibt, dass für die Anwendung von Physiotherapie nach wie vor kein Standard hinsichtlich Umfang und Dauer existiert. Eine grobe Orientierungsrichtlinie liefert die Empfehlung für Physiotherapie bei Patienten mit Spastik in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (1). Hier werden zur Therapie von allgemei-</p> | |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Volker Limmroth, Klinikum Köln – Merheim, Kliniken der Stadt Köln

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>ner Spastik mindestens zwei Doppelstunden Physiotherapie pro Woche angesetzt. Die klinische Erfahrung zeigt aber zweifellos, dass die häufigere Anwendung von Physiotherapie sinnvoll ist. Dies insbesondere unter dem Eindruck, dass die Physiotherapeuten auf Grund einer nicht ausreichend angepassten Gebührenordnung die Anwendungszeiten in den letzten Jahren kontinuierlich reduziert haben. Galten vor 15 Jahren noch physiotherapeutische Doppelstunden „als Zeiteinheiten“ mit jeweils 45 bis 50 Minuten sind zum gleichen Abrechnungspreis heute „Therapieeinheiten“ in einer Dauer von ca. 20 bis 25 Minuten gemeint. Mit anderen Worten: bei der gleichen Verordnung erhält der Patient heute 40-50% weniger Physiotherapie-Leistung als vor 15 Jahren !</p> <p>Hier bedarf es keines großen klinischen Sachverständes um festzustellen, dass zwei Therapieeinheiten mit einer Gesamtlänge von 40 bis 50 Minuten zweimal pro Woche keinen großen therapeutischen Nutzen haben. Schon gar nicht ist hier die KG Neuro (Ziffer 20501) als Massnahme geeignet bzw. ausreichend. KG Neuro kann bei temporären lokalen Indikationen Sinn machen, nicht jedoch bei zentral-systemischen chronisch progredienten Erkrankungen. Wenn überhaupt sind hier nur Techniken nach Bobarth, Vojta oder PNF geeignet.</p> <p>In schweren Fällen gehen Kliniker daher dazu über (auf Grund dieses ‚inflationären‘ Schwundes an Therapiedauer der eigentlichen Therapieeinheiten) drei Doppelstunden pro Woche oder mehr für betroffene MS-Patienten, aber auch Schlaganfall- oder Parkinson-Patienten zu verordnen.</p> <p>Leider besteht auch hinsichtlich der Dauer dieser Verordnung kein Standard. Auch hier kann jedoch ohne großen medizinischen Sachver-</p> | <p>Siehe Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Biogen Idec.</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Volker Limmroth, Klinikum Köln – Merheim, Kliniken der Stadt Köln

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>stand dargelegt werden, dass bei chronischen, lebenslangen Erkrankungen eine Therapiephase von 12 Wochen sicherlich zu keiner kontinuierlichen bzw. nachhaltigen physischen Besserung des Patienten führen kann. Im realen Praxisalltag heißt das allerdings auch, dass ein Grossteil unserer MS-Patienten eine kontinuierliche Verordnung von Physiotherapie außerhalb der Regelverordnung benötigt.</p> | |
| <p>Dauer der Behandlung: In der jüngeren Vergangenheit wurde daher immer wieder versucht statt Krankengymnastik bzw. Physiotherapie regelmäßigen und ggf. auch günstigeren „Gesundheitssport“ bei Patienten mit chronischen Erkrankungen durchzuführen. Das Ergebnis all dieser Studien zeigt relativ einheitlich, dass mit der Erhöhung der Frequenz sportlicher oder physiotherapeutischer Anwendungen die physische Situation der Patienten besser wird als mit seltenen physiotherapeutischen Einheiten und auch mit subjektivem Wohlbefinden und Steigerung der Lebensqualität einhergeht.</p> <p>Aus Sicht der Kliniker, die chronisch-progrediente Erkrankungen wie Multiple Sklerose behandeln, machen daher nur multimodale Konzepte Sinn, die eine Basistherapie umfassen (Beeinflussung des Immunsystems zur Reduktion der Schubfrequenz und Progression insgesamt), Akutbehandlung von auftretenden Schüben, Management bestehender Symptome (z.B. Substanzen wie Fampyra zur Verbesserung der Gehfähigkeit, Schmerztherapie, etc.) sowie spezifische nichtmedikamentöse Verfahren wie Physiotherapie, Entspannungstraining, spezifizierte Sportangebote.</p> <p>Bedeutung von Fampyra für Kliniker: Im Kanon dieser Konzepte ist Fampyra nun ein wichtiger Baustein der symptomatischen Behandlung geworden. Bei Therapie-Respondern werden nicht selten signifikante</p> | <p>Siehe Ausführungen zu Kosten und Dauer der Behandlung bei Biogen Idec.</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Volker Limmroth, Klinikum Köln – Merheim, Kliniken der Stadt Köln

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>und auch für Aussenstehende deutliche Therapieerfolge gesehen. Für den individuellen MS-Patienten kann es sich dabei um dramatische Steigerungen seiner motorischen Leistungsfähigkeit handeln (eigenständiges Verlassen der Wohnung wieder möglich, Fortsetzung der beruflichen Tätigkeit).</p> <p>Da eine Basistherapie aus medizinischen oder immunologischen Gründen nicht immer allen Patienten angeboten werden kann, kommt bei diesen Patienten dem Symptom-Management eine ganz besondere Bedeutung zu. Die Basistherapie ist insbesondere für Patienten mit einer schubförmigen Verlaufsform von Bedeutung. In dieser Patientengruppe kann die Basistherapie die Erkrankung heute Schübe verhindern und die Progression der Erkrankung reduzieren, in einigen Fällen sogar komplett aufhalten.</p> <p>Bei Patienten mit sekundär-chronisch-progredienter Verlaufsform oder primär chronisch-progredienter Verlaufsform stehen Basistherapeutika jedoch nur begrenzt oder gar nicht zur Verfügung. Hier steht das symptomatische Management ganz im Vordergrund. Fampyra erlaubt insbesondere bei diesen Patienten, denen eine Basistherapie nicht mehr zur Verfügung steht eine Therapie motorischer Defizite und ist damit oft neben physiotherapeutischer Anwendung die einzige Möglichkeit motorische Defizite zu therapieren. Fampyra ist damit für einen nicht geringen Teil der Patienten zum unverzichtbaren Bestandteil der symptomatischen Therapie geworden.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Diener HC, Putzki N: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, Thieme Verlag

5.8 Stellungnahme Prof. Dr. med. Thomas Henze

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 19.05.2012 |
| Stellungnahme zu | Fampridin (Fampyra®) |
| Stellungnahme von | Prof. Dr. med. Thomas Henze, Reha-Zentrum Nittenau, Eichendorffstr. 21, D-93149 Nittenau |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. T. Henze, Nittenau

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Zur Dossierbewertung des IQWiG (Bericht Nr. 123: Fampridin – Nutzenbewertung gemäß §53a SGB, vom 29.3.12 Version 1.0) gebe ich als koordinierender Autor der Konsensus-Empfehlungen „Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose“ [1] die folgende Stellungnahme ab. Ich beschäftige mich seit vielen Jahren mit der symptomatischen Therapie der MS, u.a. mit der Verbesserung der Mobilität von MS-Patienten. Als Ärztlicher Direktor einer Klinik für Neurologische und Geriatrische Rehabilitation, in der zahlreiche Patienten mit einer MS betreut werden, habe ich umfangreiche Erfahrungen mit der Therapie bei eingeschränkter Mobilität von MS-Patienten.</p> | <p>Bezüglich der Stellungnahme (s.u.) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie: Siehe Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Biogen Idec.</p> |

Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 129:

Fampridin – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V (*Fampridin - 2011-07-29-D-013*)

Für die Nutzenbewertung von Fampridin wurde die folgende Indikation herangezogen: „Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS), bei denen eine Gehbehinderung (EDSS 4 bis 7) vorliegt.“ Für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde „Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie (einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika)“ festgelegt.

Die Festlegung auf diese Vergleichstherapie erfolgte seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), wahrscheinlich vor dem Hintergrund, dass eine *medikamentöse* Vergleichstherapie nicht zur Verfügung stand und steht.

Das IQWiG stellt richtigerweise fest, dass ein Vergleich der Fampridin-Studien und der vom pharmazeutischen Unternehmer herangezogenen Physiotherapie-Studien nicht möglich bzw. nicht statthaft ist. Das Institut folgert hieraus, dass ein Zusatznutzen von Fampridin anhand der vorliegenden wissenschaftlichen Daten nicht belegt werden kann.

Hierzu ist festzustellen, dass sich die Indikationen für eine Therapie mit Fampridin und mittels Physiotherapie tatsächlich deutlich unterscheiden. So gibt es keine physiotherapeutische Methode, für die die gleiche Indikation wie für Fampyra besteht. Da auch keine andere medikamentöse Therapie mit der gleichen Indikation wie für Fampyra besteht, existiert für die Bewertung eines Zusatznutzens keine zweckmäßige Vergleichstherapie. Deren Fehlen darf aber nicht dazu führen, dass ein Zusatznutzen – aus rein formalen Gründen – verneint wird. Diese Vorgehensweise würde in Zukunft wahrscheinlich jeder innovativen Therapie der MS erhebliche Hindernisse in den Weg legen.

Klinische Aspekte der eingeschränkten Mobilität bei MS

Eine Einschränkung der Mobilität tritt bei etwa 50% der MS-Patienten im Verlauf der ersten 10 Krankheitsjahre auf [2], nach neueren Untersuchungen sogar noch häufiger [3] und bedeutet eine erhebliche Einschränkung für die betroffenen Patienten [4]. Die Mobilität eines Patienten wird dabei durch das integrierte Zusammenspiel verschiedener funktioneller Systeme ermöglicht, vor allem motorischer, aber auch visueller, zerebellärer, sensorischer und vestibulärer Systeme. Die Funktion eines dieser oder aller Systeme kann auf Grund von Entmarkungsherden gestört oder vollständig aufgehoben sein. Geringe Einschränkungen der Mobilität führen zu einer oft nur geringen Beeinträchtigung von Gehstrecke oder Gangsicherheit, die außer vermehrten Pausen und regelmäßigem Training keine Konsequenzen fordert. Die Mobilität kann aber auch vollständig aufgehoben sein, so dass sich ein Patient nur mit Hilfe eines Rollstuhls über kurze Distanzen unter erheblicher körperlicher Anstrengung fortbewegen kann oder sogar auf vollständige Fremdhilfe oder den Gebrauch eines E-Rollstuhls angewiesen ist.

Die Einschränkung der Mobilität hat für die Patienten erhebliche Bedeutung, da hierdurch nicht nur die üblichen Alltagsaktivitäten (Mobilität innerhalb der eigenen Wohnung, Toilettengänge, Einkäufe, etc.), sondern auch soziale Aktivitäten (Besuche von Freunden, Verwandten, Ausübung von Hobbies), regelmäßige körperliche Aktivitäten/Sport sowie die Ausübung des Berufs einer massiven Einschränkung unterliegen können. Zusätzli-

che Aspekte sind der vermehrte Verbrauch von Energie zur Aufrechterhaltung der gewünschten Mobilität (problematisch bei gleichzeitiger Fatigue und anderen MS-Symptomen), die Verletzungsgefahr bei Stürzen, der vorzeitige Gelenkverschleiß bei unphysiologischem Gangbild sowie Zusatzkosten auf Grund der vermehrt notwendigen Nutzung von technischen Hilfsmitteln (Kfz., ÖPNV, Gehhilfen, etc.). Auch die Lebensqualität der Betroffenen leidet erheblich [5].

Therapie bei eingeschränkter Mobilität

Die Behandlung bei eingeschränkter Mobilität zielt auf deren Wiederherstellung, also die Vermittlung eines physiologischen Gangbildes mit ausreichender Gangsicherheit, Gehgeschwindigkeit und Gehdistanz bei gleichzeitig akzeptablem Einsatz von Körperenergie und unter (weitgehender) Vermeidung von Hilfsmitteln. Hierzu stehen wenige medikamentöse und zahlreichere funktionstherapeutische Methoden zur Verfügung.

Die medikamentösen Möglichkeiten beziehen sich weitgehend auf die Verringerung einer – die Mobilität einschränkenden – Spastik, während für die Verbesserung der Muskelkraft, der sensorischen, visuellen, zerebellären und vestibulären Funktionen keine evidenz-basierten medikamentösen Therapien bekannt sind. Die medikamentösen Möglichkeiten sind damit außerordentlich beschränkt, zumal die Spastik lediglich bei einem Teil der betroffenen Patienten ein wesentlicher Auslöser der eingeschränkten Mobilität ist. Ein Medikament zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei Patienten mit MS stand hingegen bislang nicht zur Verfügung.

Mit Hilfe physiotherapeutischer Maßnahmen kann insbesondere durch den gleichzeitigen Einsatz mehrerer Methoden – z.B. Physiotherapie nach Bobath, muskuläres Krafttraining, Laufbandtraining mit Körpergewichtsentlastung, Gleichgewichtstraining (ggf. mit visuellem Feedback), etc. – häufig eine Verbesserung der Mobilität erreicht werden, insbesondere bei Patienten, deren Mobilität zwar erheblich eingeschränkt ist, die sich aber mit großer Mühe, ggf. unter Einsatz von Gehhilfen, noch fortbewegen können. Eine solche Therapie setzt allerdings mehrere tägliche Behandlungstermine voraus, wie sie nur innerhalb einer Rehabilitationsklinik möglich sind.

Therapie mit Fampridin

Zum Nachweis der Wirksamkeit von Fampridin liegen mehrere klinische Studien an mobilitätseingeschränkten Patienten mit MS vor, deren Einzelheiten hier nicht noch einmal referiert werden [6, 8]. In Zusammenfassung der Ergebnisse konnte jedoch belegt werden, dass für Patienten mit eingeschränkter Mobilität und einem EDSS zwischen 4 und 7 mittels Fampridin eine signifikante Verbesserung der Gehgeschwindigkeit erreicht werden kann, unter der Voraussetzung, dass es sich bei den Patienten um „Responder“ handelt, also Patienten, bei denen eine 14-tägige Therapie mit Fampridin zu einer mindestens 20%igen Verringerung der Zeit für einen T25FW geführt hatte. Auch bei der Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12), einer Skala, mit der die Patienten ihre Gehfähigkeit selbst beurteilen, ergibt sich eine klinisch relevante Verbesserung. Die Verträglichkeit ist in aller Regel gut, unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind selten und zumeist nicht ernster Natur. Die Zahl der Patienten, die auch nach mehreren Jahren die Therapie fortführen, ist hoch [7].

Vergleich von Fampyra mit physiotherapeutischen Methoden

Aus vorstehenden Ausführungen ist abzuleiten, dass ein Vergleich von Fampyra mit einzelnen Physiotherapie-Techniken nicht möglich richtig ist. Gleichwohl hatte der G-BA – in Ermangelung einer medikamentösen Vergleichstherapie – die Physiotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie vorgesehen. Die Indikation für Fampyra unterscheidet sich erheblich von derjenigen für Physiotherapie („Zur Behandlung von zentralen Bewegungsstörungen ..., zur Förderung und Erleichterung des Bewegungsablaufs durch Einsatz komplexer Bewegungsmuster, Bahnung von Innervation und Bewegungsabläufen und Förderung oder Hemmung Reflexen“). Auch die Indikationen zum Einsatz antispastisch wirkender Medikamente sind nicht mit der Indikation für Fampyra vergleichbar.

Zusammenfassung

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie für Fampridin ist damit aktuell nicht verfügbar, ein Vergleich kann nicht geführt und damit auch kein Zusatznutzen festgestellt werden. In der klinischen Erfahrung besteht dieser Zusatznutzen jedoch zweifellos, da Patienten, die mittels einer 2-wöchigen Therapie mit Fampridin als „Responder“ identifiziert werden, sowohl objektiv wie auch subjektiv oft erheblich von der Behandlung mit Fampridin profitieren. Die klinische Erfahrung entspricht damit den Ergebnissen der erwähnten Therapiestudien [6; 8]

Der Vergleich einer neuen medikamentösen Therapie wie Fampridin mit einer ungeeigneten „zweckmäßigen Vergleichstherapie“ und der hieraus zwangsläufig folgende – aus ausschließlich formalen Gründen gezogene – Schluss, dass durch die neue medikamentöse Therapie kein Zusatznutzen abgeleitet werden könne, geht damit an der Realität der klinischen Medizin vorbei und enthält eventuell zahlreichen Patienten eine wirksame Behandlung vor. Der Ansatz, für innovative Therapien einen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zu fordern, ist damit zumindest für Fampridin falsch und birgt die Gefahr, die Entwicklung neuer Medikamente oder Behandlungsverfahren (für die es noch keine Vergleichstherapien gibt) erheblich zu behindern.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Henze T und Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG). Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 2004; 75 (Suppl 1): S2-S39
2. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeliene P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *New Engl J Med* 2000; 343: 1430-1438
3. Van Asch P. Impact of Mobility Impairment in Multiple Sclerosis 2 –Patients' Perspectives et al. *Eur Neurol Rev* 2011; 6: 115-120
4. Heesen C, Böhm J, Reich C, Kasper J, et al. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Mult Scler* 2008; 14: 988-991
5. Salter AR, Cutter GR, Gyry T, et al. Impact of loss of mobility on instrumental activities of daily living and socioeconomic status in patients with MS. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 493-500
6. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, et al. and Fampridine MS-F203 Investigators. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2009; 373: 732-738
7. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR et al. Patient retention in long-term extension (LTE) studies of fampridine sustained release tablets (Fampridine-SR) in patients with multiple sclerosis. European Federation of Neurological Societies (EFNS) Florence 2009, P 1622
8. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, et al and MSF204 Investigators. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010; 68: 494-502

5.9 Stellungnahme Prof. Dr. Tjalf Ziemssen

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 22.5.2012 |
| Stellungnahme zu | Fampridine |
| Stellungnahme von | MS Zentrum, Zentrum für klinische Neurowissenschaften, TU Dresden |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Ziemssen

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Kommentar zu zweckmäßiger Vergleichstherapie</p> <p>Die fortlaufenden physiotherapeutischen Maßnahmen sind ein schlechter Komparator zur Fampridine-Therapie. Eine kontinuierlich eingenommene standardisierte medikamentöse Therapie kann nicht mit einem individuell applizierten und diversifizierten Heilmittel wie Physiotherapie verwendet werden. Außerdem besteht hinsichtlich der Physiotherapie kein Standard in Deutschland. Allerdings zeigt der Vergleich mit der Physiotherapie, dass ein großer Unmet Medical Need für eine Therapie zur spezifischen Verbesserung der Gehfähigkeit besteht.</p> | <p>Siehe Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Biogen Idec.</p> |
| <p>Nicht adjustierter indirekter Vergleich</p> <p>Wir beschäftigen uns in unserem Zentrum wissenschaftlich mit der symptomatischen Therapie. Es gibt keine geeignete Physiotherapie-Studie, die einen Vergleich bzw. einen adjustierten Vergleich mit Fampridine zulässt. Außerdem zeigt sich die Wirksamkeit von Fampridine in anderen Dimensionen als wir dies von der Physiotherapie kennen. Auch Patienten mit ausgereizter Physiotherapie können von der medikamentösen Therapie profitieren. Bei den Respondern erreichen wir im Mittel eine Verzögerung der Behinderungsentwicklung von 2 Jahren bei einer insgesamt progredienten Erkrankung. Diese Verzögerung der Symptomatik um 2 Jahre würde ich - gerade bei den progredienten MS-</p> | <p>Siehe Ausführungen zum indirekten Vergleich bei Biogen Idec.</p> |

Stellungnehmer: Prof. Ziemssen

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Formen – als dramatischen Effekt bezeichnen. | |
| Studieneinschluss Es gibt bei den Fampridine-Studien keine Information, ob die Patienten eine optimierte MS-Standardtherapie gemäß der vom GBA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erhalten haben. Außerdem basiert die deutsche Heilmittel-richtlinie nicht auf den Prinzipien von Evidence Based Medicine. Die Physiotherapie ist in keinster Weise in Deutschland standardisiert. Ein fehlender Standard und eine fehlende Evaluation der Physiotherapie in Deutschland kann nicht negativen Einfluss haben auf die Beurteilung des Effektes von Fampridine. Außerdem ist die Heilmittelrichtlinie nicht relevant für die Leitlinienpraxis, daher ist der von den Zulassungsbehörden gewählte EDSS-Bereich nicht kongruent mit den Einschlussbedingungen vieler Studien. Außerdem ist die alleinige Betrachtung der Dauer der MS-Erkrankung komplett inadäquat. | Siehe Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Biogen Idec. |
| Endpunkte Unerwünschte Ereignisse Es gibt keine Physiotherapie-Studie die explizit unerwünschte Ereignisse bei der Physiotherapie aufführt Insofern können diese Studien auch nicht als Komparator hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse gelten. | Siehe Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Biogen Idec. |

Stellungnehmer: Prof. Ziemssen

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Studienendpunkte G25 FW und MSWS12</p> <p>Wir haben diesem Schreiben eine Evaluation unserer ersten Fampridine-Patienten beigefügt, wo deutlich wird, dass über die Hauptstudienendpunkte G25FW und MSWS12 eine Verbesserung der Symptomatik auftritt. Im Vergleich zur Studiendauer ist es explizit nicht möglich, dass eine Physiotherapie bereits in zwei Wochen den Effekt hervorruft, den Fampridine in wenigen Tagen zeigt. Auch dort ist bezüglich des Timings ein signifikanter Unterschied gegeben.</p> | <p>Die Auswertungen haben keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung, da in Bezug auf die Darstellung und Auswertung der relevanten Informationen der Zulassungsstudie der G-BA das Dossier als inhaltlich unvollständig bewertet. Damit gilt ein Zusatznutzen von Fampridin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt. Folglich haben die Ergebnisse zu den dargestellten Endpunkten keinen Einfluss auf das Ausmaß des Zusatznutzens. Gemäß 5. Kapitel § 9 der VerfO des G-BA die Module 1-4 des Dossiers die Grundlagen enthalten, auf die sich die Nutzenbewertung stützt. Die Daten sind vom pharmazeutischen Unternehmer entsprechend aufzubereiten und einzureichen.</p> |
| <p>Behandlungsdauer</p> <p>Wenn die Physiotherapie einen signifikanten Wert hat, dann nur im intensivierten Profil. Meine Patienten erhalten zum größten Teil 4 Physiotherapien pro Woche. Erst dann ist ein Therapieeffekt erkennbar. Ein kleinerer Teil der Patienten verfügt sogar über 5 Physiotherapien pro Woche. Allerdings gibt es keine Dosisstudien zur Physiotherapie, was die Datenqualität hinsichtlich dieser Beurteilung natürlich einschränkt.</p> | <p>Siehe Ausführungen zu Kosten und Behandlungsdauer bei Biogen Idec.</p> |

Effektivität von Fampridin in der symptomatischen Therapie von Mobilitätsbeeinträchtigungen bei multipler Sklerose

Einleitung: Mobilitätsbeeinträchtigungen gehören zu den aus Patientensicht belastendsten Folgen der multiplen Sklerose (MS; Halper & Ross, 2010; van Asch, 2011) mit deutlich negativem Einfluss auf die Lebensqualität (Jones et al., 2008) sowie Erwerbsfähigkeit der Betroffenen (Salter et al., 2010). Fampridin zeigt gesicherte positive Effekte auf die Gehgeschwindigkeit bei einem Teil der Patienten und stellt somit einen bedeutenden Fortschritt in der symptomatischen Therapie von Gehbehinderungen bei MS dar. Auch in der vorliegenden wissenschaftlichen Studie stand die Untersuchung der Effektivität von Fampridin bei der Behandlung MS-bedingter Gehbeeinträchtigungen als primäres Ziel im Mittelpunkt. Weiterhin wurde erstmals betrachtet, welche Effekte Fampridin auf andere zentralnervös vermittelte, nicht-motorische Parameter hat.

Theoretischer Hintergrund:

Der Kaliumkanalblocker 4-Aminopyridin (INN: Fampridin) wurde 1963 entwickelt. Erste Untersuchungen mit der nichtretardierten Form erfolgten in den 1980er-Jahren. Aufgrund beträchtlicher Nebenwirkungen wurde eine retardierte Form von Fampridin entwickelt, mit welcher zwei Phase-II- sowie zwei Phase-III-Studien durchgeführt wurden. Die 7- bzw. 12-wöchigen Phase-II-Studien (Goodman et al., 2007; Goodman et al., 2008) an insgesamt n=242 Patienten dienten der Dosisescalation sowie dem Dosisvergleich. Beide Studien zeigten eine signifikante Verbesserung der Gehfähigkeit und der Kraft der unteren Extremitäten durch Fampridin.

Die Phase-III-Studien (Goodman et al., 2009; Goodman et al., 2010) an insgesamt n=540 Patienten untersuchten Wirksamkeit und Sicherheit von Fampridin in der Dosierung von zweimal 10 mg pro Tag. Die Therapiephase mit Fampridin erstreckte sich dabei über 9 bzw. 14 Wochen. Primärer Endpunkt und Entscheidungsgrundlage über die Response eines Patienten stellte in beiden Studien eine signifikant höhere Gehgeschwindigkeit (gemessen am T25FW) als alleiniges Outcome-Maß dar. Damit resultierten Responderraten von 34,8% bzw. 42,9% (Durchschnitt: 38,85%). Die Gehgeschwindigkeit im T25FW erhöhte sich bei Respondern um 26,3% bzw. 25,3% (Durchschnitt: 25,8%). Auch wurden in beiden Studien patientenbasierte Parameter erhoben, die jedoch keinen Einfluss auf die Entscheidung über die Response hatten. Dies waren der MSWS-12 (Twelve-Item-MS-Walking-Scale; Hobart, Riazi, Lamping, Fitzpatrick & Thompson, 2003; Patienten berichten das Ausmaß an MS-bedingter Beeinträchti-

gung auf ihre Mobilität) sowie SGI (=subjective global impression; Patienten bewerten Einfluss der Studienmedikation auf ihr Wohlbefinden in der letzten Woche) und CGI (=clinical global impression; Ärzte geben globale Einschätzung des neurologischen Status und des allgemeinen Gesundheitszustandes des Patienten nach vs. vor Studientherapie an). Auch bezüglich dieser sekundären Variablen zeigten Responder positivere Veränderungen nach Fampridineinnahme als Non-Responder. Darüber hinaus konnte sowohl bei Respondern als auch bei Non-Respondern eine signifikante Zunahme der muskulären Kraft der unteren Extremitäten nachgewiesen werden, wobei der Effekt bei Respondern stärker ausfiel als bei Non-Respondern. Weiterhin wurden bei Respondern sowie Non-Respondern signifikante Verbesserungen bezüglich der Spastizität der unteren Extremitäten festgestellt.

Die bis dato existierenden Phase-III-Studien untermauern die bereits in den Phase-II-Studien festgestellte Effektivität von Fampridin auf die Gehfähigkeit sowie Kraft der unteren Extremitäten.

Die Ergebnisse basieren dabei auf der ausschließlichen Betrachtung der Gehgeschwindigkeit, operationalisiert durch den T25FW, als alleiniges Outcome-Maße. Da sich Mobilität auch in anderen Facetten der Fortbewegung abbildet, stellt sich die Frage, ob weitere Mobilitätsaspekte, neben der Gehgeschwindigkeit, positiv durch die Fampridintherapie beeinflusst werden. Somit könnten auch Patienten identifiziert werden, die sich durch Fampridin zwar nicht im T25FW, jedoch in anderen Parametern signifikant verbessern. Diese zeigen somit eine Response auf das Medikament, die bei alleiniger Betrachtung der Werte im T25FW nicht detektiert wird.

Auch blieb bislang völlig unbeachtet, inwieweit andere, nicht-motorische Parameter möglicherweise von der Fampridintherapie profitieren. So scheint es schlüssig, dass sich zentralnervös vermittelte Prozesse neben der Motorik durch die verbesserte Nervenleitgeschwindigkeit positiv verändern, so etwa Fatigue oder kognitive Prozesse.

Aus diesen Überlegungen entstanden folgende Fragestellungen als Leitaspekte der vorliegenden Untersuchung.

Fragestellungen:

- 1) Wie effektiv ist Fampridin in der symptomatischen Behandlung von Gehbehinderungen bei MS?

- 2) Welche Effekte hat Fampridin auf nicht-motorische Parameter bei Respondern vs. Non-Respondern?
- 3) Welche Auswirkung hat die multidimensionale Betrachtung möglicher Therapieeffekte auf die Responderrate?

Methoden:

a) Studienablauf

Die vorliegende Studie wurde im MS-Zentrum Dresden durchgeführt. Die Patienten durchliefen zunächst eine V0-Visite, bei der verschiedene Tests durchgeführt sowie Fragebögen ausgefüllt wurden. Danach begann die 14-tägige Fampridineinnahme, der eine V1-Untersuchung zur Feststellung der Therapieeffekte und Klassifikation der Patienten in Responder oder Non-Responder folgte. Responder setzten die Medikamenteneinnahme fort und erschienen 3 Monate nach Beginn der Fampridineinnahme zur V2-Visite, in der dieselben Parameter wie zur V0 und V1 erhoben wurden. Non-Responder setzten die Medikamenteneinnahme nach der V1-Visite nicht fort.

Zur Detektion der Response wurden die Werte im T25FW zur V0 und zur V1 verglichen. Zeigte ein Patient zur V1 eine Verbesserung im T25FW um mindestens eine Sekunde, wurde er als Responder klassifiziert. Patienten, die Verbesserungen unter einer Sekunde, Stagnation oder Verschlechterungen zeigten, wurden entsprechend als Non-Responder klassifiziert. Parallel dazu wurde ein multidimensionales Vorgehen realisiert.

b) Studiendesign

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine längsschnittlich angelegte, wissenschaftliche Beobachtungsstudie in einem standardisierten Setting. Dabei fand ein Intergruppenvergleich zwischen Respondern und Non-Respondern bezüglich verschiedener Outcome-Maße statt.

c) Instrumente

Zu jeder Visite wurden dieselben Parameter erhoben, die sich in drei Gruppen klassifizieren lassen:

a) motorische, objektive Parameter:

- T25FW (timed 25 foot walk, Bestandteil des Multiple Sclerosis Functional Composite = MSFC; Rudick et al., 1997)
- 2 MWT (2 minute walking test; Gijbels, Eijnde & Feys, 2011)

b) Motorische und befindlichkeitsbezogene, subjektive Parameter:

- MSWS-12
- SCGI (self clinical global impression)

c) Nicht-motorische Parameter: Zu dieser Kategorie gehört der

- PASAT (paced auditory serial-addition task),
- ADS-L (Allgemeine Depressionsskala, Langform; Hautzinger & Bailer, 1993),
- WEIMuS (Würzburger Erschöpfungsinventar bei MS; Flachenecker, Müller, König, Meissner, Toyka & Rieckmann, 2006)
- SF-36 (Short Form 36 Health Survey Questionnaire; Bullinger & Kirchberger, 1998)

Zudem wurde für alle Patienten die Versorgungsdimensionen der immunmodulatorischen Therapie, der Begleitmedikation zur Behandlung weiterer Symptomaten der MS und der Versorgung mit Physiotherapie sowohl für einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten vor dem Therapiestart mit Fampridin als auch nach erfolgtem Therapiestart und der Klassifikation in Responder und Nonresponder erfasst.

d) Stichprobe

Untersucht wurden n=115 Patienten des MS-Zentrums Dresden. Die Patienten waren durchschnittlich 50,3 Jahre alt und hatten einen mittleren EDSS-Score (nach Kurtzke, 1983) von 5,5. Die untersuchte Gruppe bestand aus 80 Frauen (69,6%) und 35 Männern (30,4%).

Basierend auf den Werten im T25FW wurden 58 Patienten (50,4%) als Responder klassifiziert, 57 Patienten (49,6%) hingegen als Non-Responder.

e) Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware SPSS Statistics 19. Die Analyse von Mittelwertsunterschieden zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt V0 und V1 wurde mittels t-Test für unabhängige Stichproben realisiert. Ein Vergleich zwischen V0 und V1 innerhalb der Gruppe der Non-Responder erfolgte mittels t-Test für abhängige Stichproben. Unterschiedliche Entwicklungen zwischen den Gruppen im Zeitverlauf (zwischen V0 und V1) sowie der Vergleich der Outcome-Maße bei den Respondern zwischen V0, V1 und V2 erfolgte varianzanalytisch.

Ergebnisse:

Die folgende Ergebnisdarstellung gliedert sich nach den verschiedenen Outcome-Maßen. Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse der verschiedenen Outcome-Maße für jede Gruppe zu den jeweiligen Messzeitpunkten. In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der statistischen Auswertung überblicksartig dargestellt. Die Ergebnisse beziehen sich dabei auf die univariat anhand des T25FW detektierte Responderrate von 50,4%.

1. motorische, objektive Parameter:

a) T25FW:

- zum V0-Zeitpunkt vor Fampridineinnahme unterschieden sich die Gruppen signifikant: R=16,4 Sekunden, NR=9,9 Sekunden, $p=0,003$
- die Entwicklung zwischen den Gruppen über die beiden Messzeitpunkte hinweg betrachtet war signifikant verschieden: $p<0,001$
- *R unterschieden sich signifikant zwischen V0 und V1: $p<0,001$ ($n=57$, ohne V2)*

b) 2.MWT:

- NR zeigten signifikante Unterschiede zwischen V0 und V1, $p<0,001$

- *R zeigten signifikante Unterschiede zwischen V0 und V1 ($p < 0,001$, $n=56$)*

2. Motorische und befindlichkeitsbezogene, subjektive Parameter:

a) MSWS-12:

- die Entwicklung zwischen den Gruppen über die beiden Messzeitpunkte hinweg betrachtet war signifikant verschieden: $p=0,029$
- R unterschieden sich signifikant zwischen V0 und V1 ($p < 0,001$) sowie zwischen V1 und V2 ($p=0,014$), $n=15$
- *R unterschieden sich signifikant zwischen V0 und V1 ($p < 0,001$, $n=57$)*

b) SCGI:

- die Gruppen unterschieden sich signifikant zur V1: $R=1,2$, $NR=0,6$, $p=0,001$

3. nicht-motorische Parameter:

b) ADS-L:

- signifikante Gruppenunterschiede zur V1: $R=11,8$, $NR=15,2$, $p=0,032$
- NR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen V0 und V1, $p=0,286$
- R zeigten signifikante Unterschiede zwischen V0 und V1 ($P < 0,001$) sowie zwischen V1 und V2 ($p=0,010$), $n=25$
- *R zeigten signifikante Unterschiede zwischen V0 und V1 ($p=0,002$, $n=52$)*

c) WEIMuS:

• Körperliche Fatigue:

- zur V1 gab es signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen: $R=12,0$, $NR=15,4$, $p=0,027$
- die Entwicklung zwischen den Gruppen über die zwei Messzeitpunkte hinweg war signifikant verschieden, $p=0,046$
- R unterschieden sich signifikant zwischen V0 und V1 ($p < 0,001$) sowie zwischen V0 und V2 ($p=0,001$), $n=30$

- *R unterschieden sich signifikant zwischen V0 und V1 (n=54, p<0,001)*
 - Kognitive Fatigue:
 - NR unterschieden sich signifikant zwischen V0 und V1, p=0,006
 - R unterschieden sich signifikant zwischen V0 und V1 (p<0,001), zwischen V0 und V2 (p=0,018) sowie zwischen V1 und V2 (p=0,029), n=30
 - *R unterschieden sich signifikant zwischen V0 und V1, p<0,001 (n=54)*
 - Gesamtfatigue:
 - NR unterschieden sich signifikant zwischen V0 und V1, p=0,002
 - R unterschieden sich signifikant zwischen V0 und V1 (p<0,001) sowie zwischen V0 und V2 (0,002), n=30
 - *R unterschieden sich signifikant zwischen V0 und V1 (p<0,001, n=54)*
- d) SF-36:
- Körperliche Gesundheit:
 - NR zeigten signifikante Unterschiede zwischen V0 und V1, p=0,006
 - R zeigten signifikante Unterschiede zwischen V0 und V1 (p=0,001), n=24
 - *R zeigten signifikante Unterschiede zwischen V0 und V1 (p<0,001, n=46)*
 - Psychische Gesundheit:
 - NR zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen V0 und V1, p=0,186
 - R zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten, p=0,482, n=24
 - *R zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen V0 und V1, p=0,186, n=51*

Begleitmedikation der Patienten.

Für n=138 Patienten wurde die im MS Zentrum verordnete Begleitmedikation dokumentiert. Alle Daten beziehen sich bis auf ein Jahr vor Beginn der Fampridin-Einnahme.

Antidepressiva: 13,8%, Schlafmittel: 5,8%, gegen Spastizität: 25,4%, Benzodiazepine: 2,2%, gegen Osteoporose: 1,4%, Methylprednisolon: 18,8%, Schmerzmittel (mitunter auch fiebersenkend): 10,1%, Protonenpumpenhemmer: 2,9%, Abführmittel: 5,1%, Nahrungsergänzungsmittel: 4,3%, Botox: 3,6%, gegen Inkontinenz: 5,1%, Amantadin: 2,2%, Antibiotika: 3,6%, Antikonvulsiva: 7,2%, Medikamente zur Förderung des Harnabflusses: 3,6%, Antirheumatika: 0,7%, gegen Durchfall: 1,4%, gegen Hypotonie: 0,7%, gegen Hypertonie: 2,2%

Hinsichtlich der **Versorgung mit Immunmodulatoren** stellt sich bis zu einem Jahr vor Beginn der Therapie mit Fampyra folgendes Bild dar:

Mit einer immunmodulatorischen Therapie behandelt wurden 33,9% der Patienten.

Nach dem Beginn der Therapie mit Fampridin und der erfolgten Klassifikation in Responder und Nonresponder zeigt sich, dass

- 27,6% der Nonresponder und
- 36,0% der Responder eine immunmodulatorische Therapie erhalten.

Für die Versorgung mit Physiotherapie bis zu einem Jahr vor Beginn der Behandlung mit Fampridin zeigt sich, dass 48,7% der Patienten physiotherapeutisch behandelt wurden.

Nach dem Beginn der Therapie mit Fampridin und der erfolgten Klassifikation in Responder und Nonresponder zeigt sich, dass

- 1) 55,2% der Nonresponder und
- 2) 46,5% der Responder physiotherapeutisch behandelt wurden.

Diskussion:

Während in den zwei Phase-III-Studien (Goodman et al., 2009; Goodman et al., 2010) unter Heranziehung des T25FW als Entscheidungsgrundlage über die Response eines Patienten Responderraten von durchschnittlich 38,85% resultierten, zeigte sich in der vorliegenden Studie bei Betrachtung des T25FW mit 50,4% eine höhere Responderrate.

Bei der Hälfte der auf Basis des T25FW als Non-Responder klassifizierten Patienten konnten somit Verbesserungen neben der Gehgeschwindigkeit ausgemacht werden, die die Wirksamkeit von Fampridin in anderen Aspekten der Mobilität erkennen lassen.

1. motorische, objektive Parameter:

Responder der Fampridintherapie zeigen eine signifikante Verbesserung im T25FW, während sich Non-Responder diesbezüglich nicht verändern. Im Vergleich zum Ausgangswert verbessern sich Responder um 23,8%. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit der in den Phase-III-Studien detektierten Erhöhung der Gehgeschwindigkeit um 25,8%. Die verbesserte Gehgeschwindigkeit zeigt sich auch nach drei Monaten stabil.

Bezüglich der ausdauernden Gehfähigkeit profitieren sowohl Responder als auch Non-Responder von der Fampridintherapie und zeigen zur V1 signifikant bessere Werte.

Zusammenfassend profitieren sowohl Responder als auch Non-Responder bezüglich ihrer ausdauernden Gehfähigkeit von der Therapie mit Fampridin, während lediglich die Gruppe der Responder signifikante Verbesserungen in der Gehgeschwindigkeit zeigt. Der Effekt auf die Gehgeschwindigkeit bei Respondern ist nach 3 Monaten stabil.

2. Motorische und befindlichkeitsbezogene, subjektive Parameter:

Im MSWS-12 zeigten die Gruppen eine signifikant unterschiedliche Entwicklung über die Zeit. Beide Gruppen verbesserten sich signifikant.

Im SCGI zeigten sich zur V1 signifikante Gruppenunterschiede. Responder schätzten ihren jetzigen Gesundheitszustand vergleichen mit der Situation vor Beginn der Fampridineinnahme deutlich positiver ein als Non-Responder. Diese Einschätzung blieb auch nach drei Monaten stabil.

Sowohl im MSWS-12 als auch im SCGI zeigt sich zur V1, dass Responder mehr durch die Fampridintherapie profitieren als Non-Responder.

Die verbesserte ausdauernde Gehfähigkeit zeigt sich ebenfalls im MSWS-12.

Im 2MWT zeigen Responder einen stärkeren Zuwachs als Non-Responder (22,5% vs. 12,4% Zuwachs zum Ausgangsniveau bei V0).

Auch im MSWS-12 ist die Verbesserung der Responder größer als die der Non-Responder (23% vs. 15,7%).

3. nicht-motorische Parameter:

Im Hinblick auf die körperliche Fatigue zeigten die Gruppen signifikant unterschiedliche Entwicklungen. Beide Gruppen verbesserten sich signifikant zwischen V0 und V1, die Responder jedoch in stärkerem Ausmaß. Auch zum V2-Zeitpunkt waren die Werte der Responder noch signifikant

verbessert als zum Zeitpunkt V0. Bezüglich der kognitiven Fatigue verbesserten sich beide Gruppen signifikant zwischen V0 und V1. Bei den Respondern stellten sich die Werte der kognitiven Fatigue zur V2 signifikant besser als zur V0 dar.

Im SF-36 zeigten sich Responder als auch Non-Responder signifikant bezüglich ihrer selbst wahrgenommenen körperlichen Gesundheit zur V1 verbessert.

In der Dimension körperliche Fatigue des Weimus zeigt sich eine signifikant unterschiedliche Entwicklung zwischen den Gruppen über die Zeit, wobei Responder jeweils positivere Veränderungen aufweisen und weisen deutlichere Verbesserungen bezüglich ihrer körperlichen Fatigue auf.

Bezüglich der kognitiven und Gesamtfatigue sowie im Hinblick auf die körperliche Gesundheit im SF-36 zeigen Responder signifikante Verbesserungen.

Wird der V2-Zeitpunkt betrachtet, lassen sich die Verbesserungen im Weimus bei Respondern als stabil bewerten, da sie immer noch signifikant besser sind als die Werte zur V0. Dies gilt auch für die kognitive Fatigue.

Nach erfolgter Darstellung und Diskussion der Ergebnisse sollen nun die Fragestellungen beantwortet werden, die im Mittelpunkt der vorliegenden Untersuchung standen:

1) *Wie effektiv ist Fampridin in der symptomatischen Behandlung von Gehbehinderungen bei MS?*

Etwa die Hälfte der in der vorliegenden Studie mit Fampridin behandelten Patienten zeigte eine signifikante Verbesserung im T25FW und damit bezüglich der Gehgeschwindigkeit. Dieser Effekt blieb auch nach 3 Monaten stabil.

Dies zeigt sich sowohl im MSWS-12 als auch im SCGI für den Gesundheitszustand allgemein. Insgesamt zeigt sich nach 14 Tagen der Effekt von Fampridin im T25FW, im 2 MWT, im MSWS-12 sowie im SCGI, wobei im 2 MWT und im MSWS-12 Responder signifikant profitieren. Im T25FW und im SCGI sind deutlich positive Effekte nur bei als Responder klassifizierten Patienten sichtbar. Responder profitieren in vier hier betrachteten Outcome-Maßen. Nach 3 Monaten bleiben die Effekte im T25FW sowie im SCGI stabil.

2) *Welche Effekte hat Fampridin auf nicht-motorische Parameter bei Respondern vs. Non-Respondern?*

Responder verbessern sich zur V1 deutlich bezüglich ihrer Depressivität. In allen Fatiguedimensionen profitieren sowohl Responder als auch Non-Responder von der Behandlung mit Fampridin und zeigen zur V1 signifikante Verbesserungen. Numerisch gesehen fallen diese für Responder immer etwas größer aus. Bezüglich der körperlichen Fatigue zeigen Responder eine signifikant größere Verbesserung über die Zeit. Die positive Wirkung von Fampridin auf Fatigue ist somit als stabil zu bewerten.

Zusammenfassend profitieren sowohl Responder als auch Non-Responder bezüglich aller Fatiguedimensionen sowie ihrer selbst eingeschätzten körperlichen Gesundheit zur V1. Responder berichten zusätzlich auch eine verbesserte Depressivität. Die Fatigue bleibt stabil verbessert.

3) *Welche Auswirkung hat die multidimensionale Betrachtung möglicher Therapieeffekte auf die Responderrate?*

Die Ergebnisse der Datenauswertung weisen darauf hin, dass ein multidimensionales Vorgehen angemessener erscheint und die Rate falsch-negativer Entscheidungen über die Response eines Patienten reduziert. So zeigen Non-Responder in sechs von elf betrachteten Dimensionen signifikante Verbesserungen unter Fampridin – im 2 MWT, MSWS-12, Weimus sowie der körperlichen Gesundheit im SF-36. Darüber hinaus unterscheidet sich die Entwicklung in den betrachteten Outcome-Maßen über die Zeit zwischen Respondern und Non-Respondern lediglich in vier von elf Dimensionen signifikant. Dies deutet darauf hin, dass es möglicherweise angemessen ist, zumindest einen Teil der Non-Responder als Responder zu klassifizieren, da sie in relevanten Mobilitätsdimensionen bedeutende Verbesserungen unter Fampridin zeigen.

Fazit und Ausblick:

Im T25FW sind deutliche und stabile Verbesserungen zu erkennen. Weiterhin zeigt sich bei den subjektiven Maßen eine Stabilität im SCGI.

Auch nicht-motorische Parameter verbessern sich unter Fampridin sowohl bei Respondern als auch bei Non-Respondern. Beide Gruppen zeigen eine verbesserte Fatigue sowie selbst eingeschätzte körperliche Gesundheit. Die positiven Effekte auf die Fatigue sind dabei als stabil zu bewerten. Auch die kognitiven Fähigkeiten verbessern sich bei Respondern.

Insgesamt stützen die Ergebnisse der vorliegenden Studie die in den Phase-II- und Phase-III-Studien gefundenen positiven Effekte von Fampridin auf die Gehgeschwindigkeit, gemessen im T25FW. Auch andere Mobilitätsaspekte zeigen eine positive Entwicklung unter Fampridin. Vor allem kognitive Aspekte und die Fatigue scheinen sich unter Fampridin neben der Motorik zu verbessern, was entscheidend zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten beiträgt.

Schließlich legen die Ergebnisse nahe, ein multidimensionales Vorgehen in der Entscheidung über die Response eines Patienten zu realisieren, da auch Non-Responder deutliche Verbesserungen in mehreren Outcome-Maßen zeigen. Die ausschließliche auf der Gehgeschwindigkeit beruhende Responderrate, wie sie in bisherigen Studien realisiert wurde, sollte einer multidimensionalen Betrachtung gegenüber gestellt werden, da Mobilität sich als multidimensionales Konstrukt in verschiedenen Facetten der Fortbewegung niederschlägt. Positive Effekte von Fampridin zeigen sich neben der Gehgeschwindigkeit auch in anderen Dimensionen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- Bullinger, M. & Kirchberger, I. (1998). *SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand*. Göttingen: Hogrefe.
- Flachenecker, P., Müller, G., König, H., Meissner, H., Toyka, K. & Rieckmann, P. (2006). „Fatigue“ bei Multipler Sklerose – Entwicklung und Validierung des „Würzburger Erschöpfungsinventars bei MS“. *Der Nervenarzt*, 77, 165-174.
- Gijbels, D., Eijnde, B.O. & Feys, P. (2011). Comparison of the 2- and 6-minute walk test in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 0 (00), 1-4.
- Goodman, A.D., Chen, J.A., Cross, A. et al. (2007). Fampridine-SR in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Multiple Sclerosis Journal*, 13, 357-368.
- Goodman, A.D., Brown, T.R., Cohen, J.A. et al. (2008). Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis. *Neurology*, 71, 1130-1131.
- Goodman, A.D., Brown, T.R., Krupp, L.B. et al. (2009). Fampridine MS-F203 investigators. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet*, 373, 732-738.
- Goodman, A.D., Brown, T.R., Edwards, K.R., Krupp, L.B. et al. (2010). MSF204 investigators. A phase 3 trial of extended release oral fampridine in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 68, 494-502.
- Halper, J. & Ross, A.P. (2010). NARCOMS database. Challenges in the treatment of mobility loss and walking impairment in multiple sclerosis. *International Journal of MS Care*, 12, 13-16.
- Hautzinger, M. & Bailer, M. (1993). *Allgemeine Depressions Skala*. Göttingen: Beltz.
- Hobart, J.C., Riazi, A., Lamping, D.L., Fitzpatrick, R. & Thompson, A.J. (2003). Measuring the impact of MS on walking ability – The 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). *Neurology*, 60, 31-36.
- Jones, C.A., Pohar, S.L., Warren, S., Turpin, K.V. et al. (2008). The burden of multiple sclerosis: a community health survey. *Health and Quality of Life Outcomes*, 6, 1.
- Kurtzke, J.F. (1983). Rating neurological impairment in multiple sclerosis. An Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-1452.

Rudick, R.A., Antel, J., Confavreux, C. et al. (1997). Recommendations from the national multiple sclerosis society clinical outcomes assessment task force. *Annals of Neurology*, 42, 379-382.

Salter, A. et al. (2010). Impact of loss of mobility on instrumental activities of daily living and socioeconomic status in patients with MS. *Current Medical Research and Opinion*, 26, 493-500.

Van Asch, P. (2011). Impact of mobility impairment in multiple sclerosis 2 – Patients' perspectives. *Eur Neurol Rev*, 6, 115-120.

5.10 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

| | |
|-------------------|----------------------|
| Datum | << 23.05.2012 >> |
| Stellungnahme zu | Fampridin/Fampyra® |
| Stellungnahme von | Novartis Pharma GmbH |

Am 02.05.2012 hat der G-BA den IQWiG-Bericht - Nr. 129 (Dossierbewertung A12-06) Fampridin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen mit Substanzen zur Behandlung der MS in der Entwicklung, zwei zugelassenen Produkten in diesem Therapiegebiet (Extavia®/Gilenya®), sowie weiteren Arzneimitteln im AMNOG-Prozess gemäß § 35a SGB V, möchte die Novartis Pharma GmbH gemäß § 19, Kap. 5 G-BA VerfO zu folgenden allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung, wie unten im Weiteren ausgeführt, Stellung nehmen:

- 1) Verbindlichkeit zur Bewertung des eingereichten Dossiers
- 2) Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie
- 3) Indirekter Vergleich

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>1) Verbindlichkeit zur Bewertung des eingereichten Dossiers</p> <p>Das IQWiG hat in seinem Bewertungsbericht zu Fampridin die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten nicht in ausreichendem Maße gewürdigt. Es ist nach Ansicht der Novartis Pharma GmbH nicht statthaft, dass sich das IQWiG nicht mit den im Dossier vorgelegten Daten zum Zusatznutzen von Fampridin gegenüber der vom pharmazeutischen Unternehmer bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie, <i>der fortlaufenden physiotherapeutischen Maßnahmen (synonym zu Krankengymnastik verwendet), die eine Verbesserung der Gehfähigkeit zum Ziel haben, als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet der Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit MS mit Gehbehinderung (EDSS 4 bis 7)</i>, befasst hat. Da die frühe Nutzenbewertung auf der Grundlage des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmens gemäß § 35a Abs. 1 S. 3 SGB V zu erfolgen hat, müssen unter Berücksichtigung von § 7 Abs. 2 AM-NutzenV die im Dossier vorgelegten Unterlagen im Hinblick auf ihre Aussagekraft für Wahrscheinlichkeit und Ausmaß eines Zusatznutzens bewertet werden. Damit wird die inhaltliche Auseinandersetzung mit dem Dossier impliziert und somit ist eine rein formale Ablehnung der Befassung mit den Dossierinhalten durch das IQWiG aus Sicht der Novartis Pharma GmbH rechtswidrig.</p> <p>Da die Dossierbewertung des IQWiG die Basis für den Beschluss der Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses schaffen kann, der Gemeinsame Bundesausschuss jedoch nicht an die Beurteilung des IQWiG zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gebunden ist,</p> | <p>Der Einwand ist unbegründet. Das IQWiG hat den Nutzen von Fampridin auftragsgemäß auf der Grundlage des fristgerecht eingereichten Dossiers und unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, die die Geschäftsstelle dem pharmazeutischen Unternehmer auf dessen Anforderung hin im Beratungsgespräch zur Erstellung des Dossiers gemäß § 8 Abs.1 Satz 2 empfohlen hat, bewertet. Die Nutzenbewertung des IQWiG ist frei von Verfahrensfehlern; insbesondere war das IQWiG nicht verpflichtet, den Nutzen von Fampridin auf der Grundlage eines nicht verwertbaren indirekten Vergleiches, da keine verwertbaren Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen, zu bewerten.</p> |

Stellungnehmer: Novartis

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>muss das IQWiG die mit dem Dossier eingereichten Daten zur Evidenz bewerten , damit eine abschließende Beurteilung des Zusatznutzens vom Gemeinsamen Bundesausschuss – unter der Prämisse der zutreffend gewählten Vergleichstherapie – erfolgen kann.</p> <p>Die Berücksichtigung der mit dem Dossier eingereichten Daten durch das IQWiG hat vor dem Hintergrund zu erfolgen, dass der Gemeinsame Bundesausschuss auch der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers im Hinblick auf eine im Dossier begründet gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie folgen kann.</p> | |
| <p>2) Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Vom G-BA wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt:</p> <p><i>„Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie (einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika).“</i></p> <p>Gemäß Ausführungen im Dossier ist das pharmazeutische Unternehmen (pU) der Festlegung des G-BA nicht in allen Punkten gefolgt. Der pU gibt im eingereichten Dossier an, dass</p> <p><i>„Physiotherapie [...] oft begleitend zu medikamentösen Formen der Therapie dieser Symptome gegeben“</i></p> <p>wird. Das IQWiG führt dahingegen aus, dass dies nicht ausreicht, um der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen und argumentiert wie folgt:</p> <p><i>„Bei der Beschreibung der von ihm verwendeten zweck-</i></p> | <p>Siehe Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Biogen Idec.</p> |

Stellungnehmer: Novartis

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p><i>mäßigen Vergleichstherapie benennt er (Anmerkung Novartis: der pU) diesen Punkt jedoch nicht, insbesondere nicht im Sinne der Festlegung des G-BA („einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika“). Dementsprechend begründet der pU auch in diesem Punkt nicht, warum er von der Festlegung des G-BA abweicht.“</i></p> <p>Dies führt dazu, dass das IQWiG im Rahmen der durchgeführten Nutzenbewertung ausschließlich</p> <p><i>„solche Studien berücksichtigt, in denen die Patienten eine optimierte MS-Standardtherapie [...] gemäß Festlegung des G-BA erhalten hatten. Weiterhin muss die in den Studien jeweils angewendete Physiotherapie den Vorgaben der Heilmittelrichtlinie entsprechen. Im Falle des Abweichens von der Heilmittelrichtlinie ist zu begründen, ob die Studien dennoch Aussagen über krankengymnastische Maßnahmen entsprechend der Heilmittelrichtlinie liefern können.“</i></p> <p>Nach Ansicht der Novartis Pharma GmbH müssen im Rahmen der Nutzenbewertung alle im Dossier enthaltenen Studien ausgewertet werden. Eine Beschränkung, wie vom IQWiG vorgenommen, ist dagegen nicht statthaft.</p> | |
| <p>3) Indirekter Vergleich</p> <p>Da für Fampridin keine direkt vergleichenden Studien gegenüber Physiotherapie vorlagen, musste das pU für den Nachweis eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einen indirekten Vergleich durchführen.</p> | <p>Der Einwand ist unbegründet. Das IQWiG hat den Nutzen von Fampridin auftragsgemäß auf der Grundlage des fristgerecht eingereichten Dossiers und unter Berücksichtigung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, die die Geschäftsstelle dem pharmazeutischen Unternehmer auf dessen Anforderung hin im Beratungsgespräch zur Erstellung des Dossiers gemäß</p> |

Stellungnehmer: Novartis

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Ein adjustierter indirekter Vergleich konnte vom pU nicht durchgeführt werden. Dies wurde im Dossier des pU auch wie folgt begründet:</p> <p><i>„(1) mit der Schwierigkeit des Vergleichs einer medikamentösen gegenüber einer nicht medikamentösen Intervention, (2) dem Fehlen von direkt randomisierten Vergleichen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und (3) dem Fehlen eines geeigneten Brückenkomparsators“.</i></p> <p>Das IQWiG folgt diesem Begründungsansatz grundsätzlich, weist jedoch mit Verweis auf Bender et al. (1) hin, dass</p> <p><i>„ein nicht adjustierter indirekter Vergleich keine valide Methode zum Nachweis eines Zusatznutzens darstellt [...] und nur in Ausnahmefällen [...] als Hinweis auf einen Effekt gewertet werden kann“.</i></p> <p>Entsprechend ist es aus Sicht der Novartis Pharma GmbH nicht statthaft, den vom pU im Dossier vorgelegten indirekten Vergleich in keins-ter Weise bewertend zu berücksichtigen, da dieser, wie vom pU im Dossier hinreichend begründet ausgeführt, auf der bestverfügbaren Evidenz beruht und somit die aktuell maximal verfügbare Datenbasis für die Bewertung eines Zusatznutzens gemäß § 35a Abs. 1 SGB V dar-stellt. Die Bewertung ist auf Basis dieser aktuell bestverfügbaren Evi-denz durchzuführen.</p> | <p>§ 8 Abs.1 Satz 2 empfohlen hat, bewertet. Die Nutzenbewertung des IQWiG ist frei von Verfahrensfehlern; insbesondere war das IQWiG nicht verpflichtet, den Nutzen von Fampridin auf der Grundlage eines nicht verwertbaren indirekten Vergleiches, da keine verwertbaren Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen, zu bewerten.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- (1) Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR. http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf 2012 February 2 Available from: URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf

5.11 Stellungnahme PD Dr. Michael Haupts

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 22.05.2012 |
| Stellungnahme zu | Nutzenbewertung Fampyra/Fampridin –Bericht Nr. 129 |
| Stellungnahme von | PD Dr. Michael Haupts, Augustahospital Anholt, Klinik f. Neurologie. 46419 Isselburg-Anholt |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Haupts

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Ein Vergleich des Medikaments Fampridine/ Fampyra® zu „Physiotherapie“ (ggf. einschl. antispastischer Medikamente) muss methodisch fragwürdig bleiben.</p> | <p>Siehe Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Biogen Idec.</p> |
| <p>Dies a) wegen der formal bedeutsamen unterschiedlichen Indikationen der beiden Therapien („Verbesserung der Gehfähigkeit“ vs. „Förderung und Erleichterung des Bewegungsablaufs“), b) wegen der mangelnden sprachlichen Differenzierung der zu vergleichenden Formen und Inhalte von „Physiotherapie“ (sehr verschiedene Formen existieren, z.B. „robotic training“, oder gerätegestütztes „exercise training“, oder spastiklinierende Bobath-Therapie, oder Anwendung passiver Massagetechniken, etc.); c) fehlender Differenzierung des zu behandelnden neurologischen Substrats (Gangstörung durch Spastik? durch Ataxie? Ausdauer-mangel?), mit dem konsekutiven Risiko falscher Therapieallokationen (eine schlaffe Parese als Ursache von Gehbehinderung wird durch anti-spastische Medikamente verschlechtert!); d) unterschiedlicher Applikation (bei oralem Medikament sind vermutl. keine Fahrt- und Transportkosten gehbehinderter Patienten ab ca. EDSS 5,0 zur Therapie erforderlich).</p> | |
| <p>Die Therapieformen „medikamentöse Kaliumkanalblockade“ und „Physiotherapie“ stellen bei MS keine kompetitiven Alternativen, sondern additive oder synergistische Verfahren dar.</p> | |
| <p>Moderne Therapiekonzepte zur Gehverbesserung bei MS diskutieren daher aufgrund der unterschiedlichen Wirk-Ansätze eine Kombination von Physiotherapie UND Medikation mit Fampridine (1). Dies entspricht</p> | |

Stellungnehmer: PD Dr. Haupts

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>auch der praktischen Vorgehensweise niederländischer Neurologen, die in der Kombination von frei rezepturiertem 4-Aminopyridin mit Physiotherapie einen relevanten Zusatznutzen sehen (persönl. Kommunikation Dr. S.T.F., Nieuwegein, NL). – Im eigenen Patientenkollektiv von ca. 50 Behandlungsfällen finden sich bei ca. 10% der Fampridine-Responder zusätzlich qualitativ relevante Funktionsverbesserungen (Beispiel: wiedergewonnene Rumpfstabilität mit konsekutivem ADL-Gewinn im Bad; 43-jä. Frau, in Kombination mit mehrwöchiger multimodaler Komplextherapie EDSS von 6,5 auf 6.0 verbessert).</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Motl RW, Goldman M, Benedict RH. Walking impairment in patients with multiple sclerosis: exercise training as a treatment option. *Neuropsych Dis Treat* 2010;6:767-774

“... The combination of exercise training and fampridine potentially has clinically meaningful, and perhaps synergistic, effects on mobility outcomes. There are two potential mechanisms for such augmentation. One is that exercise training and fampridine likely work through different mechanisms for improving mobility outcomes. The second is that fampridine might improve one’s capacity for engaging in exercise training. This might allow for undertaking a greater exercise training stimulus and perhaps experiencing larger adaptations, including improvements in physiological functioning and reductions in walking impairment.”

5.12 Stellungnahme des vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 23.05.2012 |
| Stellungnahme zu | Fampridin/Fampyra® |
| Stellungnahme von | vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios, Inna Dabisch |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Am 02 Mai 2012 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Fampridin (Fampyra®) von Biogen Idec im Vergleich zu Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie (einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika) in der Indikation Gehbehinderung höheren Grades als Folge einer Multiplen Sklerose (MS) veröffentlicht. Hierbei kommt das IQWiG in seiner Bewertung zum Ergebnis, dass es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Fampridin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund des Fehlens verwertbarer Studien und somit auch von indirekten Vergleichen gibt.</p> <p>Nach Auffassung des IQWiG hat der Hersteller keine verwertbaren Studiendaten für einen Vergleich von Fampridin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Dabei wurde vom G-BA Krankengymnastik als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, wobei diese den Anforderungen der Heilmittelrichtlinie entsprechen und eine optimierte Standardtherapie für MS zusätzlich angewendet werden muss. Da es keine Studien gab, die die Behandlungen mit Fampridin und mit Krankengymnastik direkt miteinander verglichen, führte der Hersteller einen nicht adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von randomisierten und nicht randomisierten kontrollierten Studien durch. Nach Auffassung des IQWiG stellen nicht adjustierte indirekte Vergleiche in der Regel keine valide Analysemethode dar, weshalb Schlussfolgerungen allenfalls in Ausnahmefällen (dramatische Effekte) aus solchen Analysen gezogen</p> | |

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>werden können. Die Studien enthielten darüber hinaus auch Patienten mit einem geringeren Grad von Behinderungen (EDSS-Wert ab 2 bzw. 1,5 statt der verlangten Werte von 4 bis 7). So argumentiert das IQWiG, dass die jeweiligen Populationen nicht ähnlich genug waren, um die Ergebnisse miteinander vergleichen zu können. Das IQWiG moniert auch, dass nicht auf die Kriterien der Heilmittelrichtlinie bei der Krankengymnastik eingegangen wird und keine Angaben zur optimierten MS-Therapie vom Hersteller gemacht werden.</p> <p>Es zeigt sich erneut, dass der vom Gesetzgeber eröffnete Ansatz der Durchführung indirekter Vergleiche bei Fehlen von direkt vergleichenden Studien an den methodischen Hürden des IQWiG scheitert und somit diese Alternative nicht reibungslos funktionieren kann. Vom IQWiG wird nicht berücksichtigt, dass zu solch einem frühen Zeitpunkt meistens nur Zulassungsstudien vorliegen. Hersteller können aber nicht im Rahmen der Zulassung ohne Weiteres eine erst Jahre später vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie antizipieren. Die Forderung, sich an den Komparatoren der Zulassungsstudien bei der frühen Nutzenbewertung in solchen Fällen zu orientieren, um vorhandene Evidenz nicht einfach zu verwerfen, erscheint in diesem Zusammenhang als einzige rationale Lösung.</p> <p>Es folgen detaillierte Kommentare zu einzelnen Aspekten der Nutzenbewertung nach §35 a SGB V durch das IQWiG für Fampiridin.</p> | |
| <p>Hintergrund</p> <p>Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Jürgen Koehler, Marianne-Strauß-Klinik, Berg) und Patienten bzw. Patientenvertreter eingebunden (Pitschnau-Michel, Dorothea, Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft). Die Fragen an und die Antworten dieser externen Personen dienen der Meinungsbildung</p> | <p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht.</p> <p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverständigen einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sach-</p> |

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund zu fordern.</p> | <p>widriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p> |
| <p>2.2 Fragestellung</p> <p>Unter diesem Absatz gibt das IQWiG Folgendes an: <i>„Die Nutzenbewertung von Fampridin wurde gemäß Zulassung für folgende Indikation durchgeführt: Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit MS mit Gehbehinderung (EDSS 4 bis 7). Der pU schließt sich im Grundsatz der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an und benennt fortlaufende physiotherapeutische Maßnahmen (synonym zu Krankengymnastik verwendet), die eine Verbesserung der Gehfähigkeit zum Ziel haben, als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet der Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit MS mit Gehbehinderung (EDSS 4 bis 7). Allerdings weicht er in wesentlichen Details vom G-BA ab, der als zweckmäßige Vergleichstherapie Krankengymnastik gemäß Heilmittelrichtlinie unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie (einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika) bestimmt hat. Zum einen geht aus den Ausführungen des pU nicht hervor, inwieweit die angewendeten physio-</i></p> | |

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p><i>therapeutischen Maßnahmen der Heilmittelrichtlinie entsprechen oder ob im Falle eines Abweichens von dieser eine Berücksichtigung der einzelnen Studien dennoch sinnvoll ist. Zum anderen geht der pU nicht näher auf die Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie ein. Diese Abweichungen werden vom pU nicht begründet.“</i> Der vfa kann sich den Ausführungen des IQWiG nicht anschließen. Das Institut scheint erneut zu verkennen, dass die Studienplanung vor etlichen Jahren erfolgt ist und somit eine Krankengymnastik, geschweige denn eine solche nach der Heilmittelrichtlinie, jemals als potenzieller Komparator hätte berücksichtigt werden können. Ein pragmatischer Ansatz würde in solchen Fällen die Berücksichtigung der Komparatoren aus der vorhandenen Evidenz (Zulassungsstudien) erwägen, v. a. dann, wenn auch keine indirekten Vergleiche aufgrund von methodischen Hürden, die der Hersteller nicht zu verantworten hat, nicht implementiert werden können. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT), die so eng an den deutschen Versorgungskontext über das Kriterium der Heilmittelrichtlinie angelehnt ist, kann zu solch einem frühen Zeitpunkt der Nutzenbewertung aus rein pragmatischen Gründen nicht vorliegen. Das IQWiG und hier auch der die ZVT bestimmende G-BA scheinen die Studienlage kurz nach der Zulassung zu verkennen und den europäischen bzw. internationalen Kontext im Rahmen von Zulassungen bei der EMA oder der FDA zu ignorieren. Die geforderten Studien mit einer spezifisch an den deutschen Versorgungskontext ausgerichteten ZVT konnten niemals jetzt vorliegen. Der vfa sieht in diesem Beispiel erneut eine Konstellation, in welcher vom Hersteller Unmögliches verlangt wird. Auch der zweite Punkt, nämlich die ZVT unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie wird aus evidenten Gründen im Rahmen der Zulassungsstudien nicht ohne Weiteres schon aus Studiendesigngründen zu erfüllen sein. Eine Nichtberücksichtigung der vorhandenen Evidenz durch die vorliegenden Studien steht aber in Widerspruch mit den</p> | <p>Siehe Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Biogen Idec.</p> |

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Maximen der Evidenzbasierten Medizin (EbM), wonach die bestverfügbare Evidenz in die Beurteilung von Gesundheitstechnologien einzubeziehen ist. Der vfa sieht in solchen Fällen die Berücksichtigung der bestverfügbaren Evidenz als gangbaren Weg, um nicht ungerechterweise Innovationen und deren therapeutisches Potenzial unfair zu bewerten.</p> | |
| <p>2.7.2.6.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche sowie für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen</p> <p>Laut IQWiG gibt der pU an, keinen indirekten adjustierten Vergleich auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien durchgeführt zu haben. Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Fampridin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beruft sich der pU hingegen auf einen nicht adjustierten indirekten Vergleich zwischen Fampridin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diesen nicht adjustierten indirekten Vergleich begründet der pU (1) mit der Schwierigkeit des Vergleichs einer medikamentösen gegenüber einer nicht medikamentösen Intervention, (2) dem Fehlen von direkt randomisierten Vergleichen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und (3) dem Fehlen eines geeigneten Brückenkomparators. Diesem Begründungsansatz folgt das IQWiG, wobei es darauf hinweist, dass ein nicht adjustierter indirekter Vergleich keine valide Methode zum Nachweis eines Zusatznutzens darstellt und nur in Ausnahmefällen (dramatischer Effekt) als Hinweis auf einen Effekt gewertet werden kann. Der pU beschreibt laut IQWiG jedoch kein methodisches Vorgehen, ob und wie ggf. vorliegende dramatische Effekte interpretiert werden sollen, und beschreibt auch keine dramatischen Effekte.</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist nun genau in diesem Fall (fehlende Brückenkomparatoren) das in der AM-NutzenV vorgesehene Korrektiv bei</p> | <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht maßgeblich, ob die Studienlage einen direkten oder indirekten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulässt, sondern vielmehr ist die in der GKV-Versorgung etablierte Standardtherapie entsprechend der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 für das Indikationsgebiet festzustellen.</p> |

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>nicht übereinstimmender ZVT mit den Komparatoren der vorhandenen klinischen Studien in Form von indirekten Vergleichen gegenstandslos. Nur kann das Fehlen von Studien mit möglichen Brückenkomparatoren nicht dem pU angelastet werden. Wenn aber indirekte Vergleiche nicht durchführbar sind oder an den methodischen Hürden des IQWiG scheitern, die eher auf eine bessere bzw. erweiterte Studienlage zu einem späteren Bewertungszeitpunkt ausgerichtet sind, bedeutet dies nicht, dass vorhandene Evidenz aus den Zulassungsstudien einfach ignoriert bzw. verworfen werden kann. Ein solches Vorgehen ist sowohl wissenschaftstheoretisch nicht haltbar, noch ist es in der evidenzbasierten Medizin (Standards der evidenzbasierten Medizin), auf die sich u. a. §§ 5, 6 & 7 der AM-NutzenV in Anlehnung an § 35a SGB V SGB V bezieht, vorgesehen. Eine ZVT, die nach den Standards der evidenzbasierten Medizin zu bestimmen ist, kann nicht die vorhandene Studienlage einfach ignorieren und durch eine darüber hinaus sehr nahe an den deutschen Versorgungskontext ausgerichtete Intervention die frühe Nutzenbewertung schlicht und einfach für den pU unmöglich gestalten. Nach Auffassung des vfa sollte nicht etwas – zum Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung – für den pU Unmögliches verlangt werden, was auch nicht mit den Standards der evidenzbasierten Medizin konform geht.</p> <p>Des Weiteren wird es kaum vermeidbar sein, dass wie in der betrachteten Bewertung (die Studien enthielten auch Patienten mit einem geringeren Grad von Behinderungen – EDSS-Wert ab 2 bzw. 1,5 neben der verlangten Werte von 4 bis 7), Mischkollektive in den Zulassungsstudien eingeschlossen sein werden, die nicht genau den post-hoc durch den G-BA definierten Zielpopulationen mit entsprechenden ZVT übereinstimmen. Diese Situation ist genau auf die post-hoc – im Sinne einer explizit sich an der Zulassung orientierenden – Definition der ZVT zurückzuführen, die anscheinend doch den Zulassungsprozess und die damit verbundenen Änderungen (hier Einschränkungen oder Erweite-</p> | |

Stellungnehmer: vfa

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| rungen aufgrund von beispielsweise etablierten Analogieschlüssen durch die Zulassungsbehörden) verkennt. Der vfa appelliert, ein pragmatisches, sich an den Realitäten der Zulassungsstudien orientierendes Vorgehen, in bestimmten Konstellationen zu ermöglichen, um eine faire Bewertung realisierbar zu machen. | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.13 Stellungnahme Prof. Dr. Bernd Kieseier, Prof. Dr. Hans-Peter Hartung

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 22.05.2012 |
| Stellungnahme zu | Fampridin (Fampyra) |
| Stellungnahme von | Prof. Dr. Bernd Kieseier, Prof. Dr. Hans-Peter Hartung; Neurologische Klinik der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf Moorenstr.5 40225 Düsseldorf |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Bernd Kieseier, Prof. Dr. Hans-Peter Hartung

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Die Multiple Sklerose ist eine chronische Erkrankung, bei der es unter voranschreitender Neurodegeneration zum Auftreten und über die Zeit zu einer sukzessiven Akkumulation von körperlicher Behinderung kommt. Es zeigt sich in verschiedenen unabhängigen Befragungen, dass dabei die Gehbehinderung ein wesentlicher Aspekt für die Reduktion der Lebensqualität von MS Patienten darstellt. Trotz optimierter immuntherapeutischer als auch symptomatischer Therapieansätze kommt es weiterhin zur Verschlechterung der Gehfähigkeit über die Zeit, so dass die medikamentöse Intervention zur Verbesserung der Gehfähigkeit einen klar umrissenen „<i>unmet medical need</i>“ darstellt.</p> | |
| <p>Die Einführung von Fampridin (Fampyra®) adressiert erstmalig dieses relevante Symptom bei MS-Patienten in innovativer Art und Weise. Die Gabe von zwei Tabletten in fixer niedriger Dosierung führt bei etwa der Hälfte der behandelten Patienten zu einer klaren Verbesserung der Beschwerden. In unserer klinischen Erfahrung hat sich gezeigt, dass bisher keine vorhandene MS-Therapie einen in so kurzer Zeit messbaren und für die Patienten subjektiv nachhaltig greifbaren Verbesserungseffekt auf ihre Lebensqualität zu induzieren vermag. Die praktische Erfahrung zeigt, dass Fampridin eine innovative pharmakologische Therapie darstellt, die erstmalig bei einer Subpopulation sog. „<i>Responder</i>“ rasch zu deutlicher und objektivierbarer Verbesserung führt. Für diese Patientenpopulation stellt diese neue Therapieform eine klare Verbesserung gegenüber allen bisher etablierten Therapieverfahren dar. Der Mehrwert dieser Therapie für die Gruppe der <i>Responder</i> steht unseres Erachtens somit außer Frage.</p> | |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Bernd Kieseier, Prof. Dr. Hans-Peter Hartung

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Zur Dokumentation fügen wir dieser elektronisch übermittelten Stellungnahmen Videos von 2 unserer Patienten bei, die von Fampridin profitieren. Beide Patienten sind links VOR Therapie zu sehen, rechts nach 14 tägiger Therapie mit Fampridin. Die Patientin hat einen EDSS von 4,0, der Patient einen EDSS von 7,0. Beide Patienten wurden bereits im Vorfeld physiotherapeutisch behandelt ohne auch nur einen annähernd ähnlichen Effekt erreicht zu haben.</p> | <p>Die Einwände haben keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

| | | |
|-----------------|---|--|
| Seite, Zeile | <p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> | <p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p> |
| Seite 3 ff | <p>Anmerkung: Zu „Zweckmäßige Vergleichstherapie“</p> <p>Es ist verwunderlich, wie eine adäquate Vergleichstherapie definiert wird, wenn einerseits eine pharmakologische Therapie mit standardisierter Applikationsmenge und –frequenz verglichen werden soll mit einem physiotherapeutischen Verfahren, das weder hinsichtlich der genauen therapeutischen Handgriffe, noch hinsichtlich Dauer und Frequenz in der Deutschen Heilmittelrichtlinie klar umrissen ist. Es bedarf für jeden therapeutischen Vergleich zur Erzielung ausreichender Evidenz an Verfahren, die sich standardisieren lassen. Für Physiotherapie, so wie sie entsprechend der Heilmittelrichtlinie durchgeführt wird, gibt es in Deutschland keinerlei Standards und auch keine Richtlinien, an denen sich der verschreibende Arzt orientieren kann. Die klinische Realität ist, dass die Frequenz durch äußere Faktoren und die verfügbare Zeit des Patienten bestimmt wird. Der wahre Nutzen von Physiotherapie ist auch nur schwer zu etablieren, da eine Placebo-kontrollierte Studie im Sinne einer Scheinbehandlung nicht durchführbar ist. Daher ist die Zweckmäßigkeit von Physiotherapie als Vergleichstherapie zu Fampridin kritisch zu hinterfragen und erscheint aus neurologischer Sicht und auch aus Sicht von Ärzten, die sich an evidenzbasierter Medizin orientieren, nicht zielführend.</p> <p>Die klinische Erfahrung zeigt, dass Fampridin sowohl bei MS-</p> | <p>Siehe Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Biogen Idec.</p> |

| | | |
|-----------------|---|--|
| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
| | <p>Patienten, die Physiotherapie erhalten als auch bei solchen, die keine physiotherapeutischen Maßnahmen erfahren, Wirksamkeit in ähnlicher Größenordnung zu induzieren vermag.</p> <p>Rezent vorgestellte Subgruppenanalysen der Zulassungsstudien von Fampridin haben zeigen können, dass der klinische Effekt der Substanz unabhängig von den mit Gehbehinderung assoziierten Symptomen zu erreichen ist [1]. So gibt es weder einen Prädiktor hinsichtlich der Responsivität auf Fampridin noch gibt es klinische Leitsymptome, die besser auf die Substanz ansprechen als andere. Dies unterstreicht, dass der Wirkmechanismus von Fampridin anders gelagert ist als eine Maßnahme wie die Physiotherapie, die auf Dehnung des Muskel- und Bandapparates sowie auf die Bahnung von Bewegungsabläufen abzielt.</p> | |
| Seite 9 ff | <p>Anmerkung: Zu „Studieneinschluss Patienten EDSS 4-7“</p> <p>Die Zulassungsstudien für Fampridin wählten den EDSS nicht als Ein- bzw. Ausschlusskriterium. Die Studien waren a priori darauf ausgerichtet Veränderungen in der Gehgeschwindigkeit zu messen, so dass das Einschlusskriterium sich an einer pathologisch veränderten Gehgeschwindigkeit orientierte. Da sich die EDSS-Skala insbesondere in den höheren Bereichen vorwiegend an der Gehfähigkeit orientiert, ist es nicht verwunderlich, dass sich die Majorität der letztendlich eingeschlossenen Patienten in einem Bereich um einen EDSS von 4,0-7,0 bewegten. Insgesamt reichte die Spann-</p> | Eine Bindungswirkung an die Zulassung besteht für den G-BA insoweit, als das die vom G-BA identifizierten Patientengruppen von dem zugelassenen Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels erfasst sein müssen. |

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>weite in der EDSS-Skala von 2,5-7,0. Die beschränkte Zulassung von Fampridin limitiert die Anwendung der Substanz auf die EDSS-Bereich von 4,0-7,0. Physiotherapeutische Studien verwenden weder den EDSS als Einschlusskriterium, noch die Messung der Gehgeschwindigkeit am T25FW als primären Endpunkt. Eine Vergleichbarkeit vorhandener Studiendaten bzw. die Stratifizierung einzelner Untergruppen in publizierten Studien ist daher nicht sinnvoll und möglich.</p> <p>Die klinische Erfahrung zeigt eindeutig, dass auch Patienten mit optimierter Immuntherapie und optimierter symptomatischer Therapie sowie unter laufender Anwendung von Physiotherapie durch die zusätzliche Anwendung von Fampridin eine objektivierbare, messbare Verbesserung ihrer Gehfähigkeit zusätzlich erreichen, die eine deutliche Verbesserung an Lebensqualität bedeutet.</p> | |

Literaturverzeichnis

1. Short, Putzki, Goodman. Response to Sustained-release Fampridine in Multiple Sclerosis Patients With Various Walking-related MS Symptoms, P07.079; AAN 2012.

5.14 Stellungnahme Prof. Dr. Bernhard Hemmer

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 29.05.2012 |
| Stellungnahme zu | Fampridin |
| Stellungnahme von | Univ.-Prof. Dr. Bernhard Hemmer Direktor der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München Klinikum rechts der Isar Ismaninger Str. 22 81675 München |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Anmerkung zur „frühen Nutzenbewertung“ für Fampridin

Univ.-Prof. Dr. Bernhard Hemmer

Direktor der Neurologischen Klinik und Poliklinik

der Technischen Universität München

Klinikum rechts der Isar

Ismaninger Str. 22

81675 München

Fampridin ist ein Kaliumkanalblocker der bei MS Patienten mit einer Gangstörung untersucht wurde. 30-40% der Patienten zeigten eine signifikante Zunahme der Gehgeschwindigkeit nach subjektiven und objektiven Kriterien. Im Gegensatz zu immunmodulatorischen Therapien lässt sich ein Therapieeffekt von Fampridin nach wenigen Tagen erkennen. 2011 erfolgte die Zulassung zur symptomatischen MS-Behandlung und erweiterte damit die Möglichkeiten, die Gehfähigkeit von mittel- bis schwergradig betroffenen MS Patienten zu verbessern. Die Behandlung mit Fampridin wurde entsprechend in die evidenzbasierten S2 MS Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie aufgenommen. Nach der Leitlinie ist eine Behandlung mit Fampridin angezeigt, wenn durch physiotherapeutische Maßnahmen keine ausreichende Verbesserung erreicht werden kann. Das Ansprechen auf

In der Stellungnahme des IQWiG werden die Studien, die dem abgeschlossenen Zulassungsverfahren zugrunde liegen, nicht angemessen berücksichtigt. Vielmehr wird ein Vergleich zwischen der Therapie mit Fampridin und Vergleichstherapien vorgeschlagen, für die keine evidenzba-

sierten Vergleichsdaten existieren. Es ist somit nicht verwunderlich, dass gegenüber diesen nachträglich implementierten Vergleichstherapien kein Zusatznutzen belegt werden kann. Dieser Ansatz ist nach meiner Ansicht problematisch, da er systematisch zu Fehlbewertungen führen wird.

Im aktuellen Falle erfolgte der Vergleich zwischen Fampridin und Physiotherapie entsprechend der Heilmittelrichtlinie (unter einer optimierten immunmodulatorischen Therapie). Dieses Vorgehen entspricht dem Standard in deutschen MS Zentren. Physiotherapie wird bei allen zentralen Bewegungsstörungen eingesetzt und kann die Motorik aller Extremitäten wie auch die Gehfähigkeit positiv beeinflussen. Die Therapie mit Fampridin kann dies nicht ersetzen sondern kann bei einer Untergruppe von Patienten („Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS), bei denen eine Gehbehinderung (EDSS 4 bis 7) – zusätzlich zur Physiotherapie – die Gehfähigkeit weiter verbessern. Antispastika sind nicht primär zur Verbesserung der Gehfähigkeit zugelassen und können deshalb nicht hinsichtlich der Wirksamkeit mit Fampridin verglichen werden.

Somit scheinen mir die vom G-BA definierten Vergleichstherapien für den Vergleich der Wirksamkeit von Fampridin wenig geeignet zu sein. Nach meiner persönlichen Erfahrung im Alltag sehe ich durchaus eine nach objektiven Kriterien nachvollziehbare Wirksamkeit von Fampridin bei einer Untergruppe der MS Patienten. Bei diesen Patienten, die in der Regel unter physiotherapeutischer Behandlung stehen, kann ein additiver Effekt von Fampridin klar nachvollzogen werden. Dieser Effekt ist innerhalb weniger Tage erkennbar. Ich stimme dem G-BA zu, dass Evidenz-basierte Bewertungen auch aus gesundheitsökonomischer Sicht absolut notwendig sind. Allerdings müssen die Bewertungsgrundlagen ausreichend belegt sein und dürfen nicht auf willkürlichen oder fehlerhaften Vergleichen beruhen.

Position des G-BA:

Siehe Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Biogen Idec und der AkdÄ.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des G-BA

hier: Wirkstoff Fampridin

Sitzung im Hause
des Gemeinsamen Bundesausschusses
in Berlin
am 12. Juni 2012
von 11.58 Uhr bis 13.48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biogen Idec GmbH:**

Frau Patel
Herr Dr. Putzki
Herr Dr. Wernsdörfer
Frau Böhm

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Freyer
Herr Merkel

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Frau Prof. Dr. Gundert-Remy
Herr Dr. Strik

Angemeldeter Teilnehmer für die **TU München:**

Herr Prof. Dr. Hemmer

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Düsseldorf:**

Herr Prof. Dr. Kieseier

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Dabisch
Herr Dr. Dintsios

Angemeldeter Teilnehmer für das **Augustahospital Anholt:**

Herr Prof. Dr. Haupts

Angemeldeter Teilnehmer für die **TU Dresden:**

Herr Prof. Dr. Ziemssen

Angemeldeter Teilnehmer für das **Klinikum Köln-Merheim:**

Herr Prof. Dr. Limmroth

Angemeldeter Teilnehmer für das **Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim (KH Bad Mergentheim):**

Herr Prof. Dr. Mäurer

Angemeldete Teilnehmer für **NeuroTransConcept:**

Herr Dr. Lang
Herr Prof. Dr. Braune

Angemeldeter Teilnehmer für die **Marianne-Strauss-Klinik Berg (MSK Berg):**

Herr Prof. Dr. Koehler

Beginn der Anhörung: 11.58 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie zu unserer zweiten Anhörung heute, und zwar zum Wirkstoff Fampridin, der zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose, bei denen eine Gehbehinderung vorliegt, eingesetzt wird.

Ich möchte zunächst prüfen, ob Sie alle, die hier anwesend sind, auch auf meiner Liste stehen bzw., wenn nicht, warum Sie nicht draufstehen. Da sind zunächst von der Biogen Idec GmbH Frau Patel, Herr Dr. Putzki, Herr Dr. Wernsdörfer und Frau Böhm; für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Frau Professor Gundert-Remy und Herr Dr. Strik; für die TU München Herr Professor Hemmer; für das Universitätsklinikum Düsseldorf Herr Professor Kieseier; für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Frau Dabisch und Herr Dr. Dintsios; für das Augustahospital in Anholt Herr Professor Haupts; für Novartis Pharma Frau Freyer und Herr Merkel

(Herr Dr. Sauer (Novartis Pharma): Er ist krank!)

– Augenblick! –, also Herr Dr. Sauer und Frau Freyer; für die TU Dresden Herr Professor Ziemssen; für das Klinikum Köln-Merheim Herr Professor Limmroth; für das Krankenhaus Bad Mergentheim Herr Professor Mäurer; für NeuroTransConcept Herr Dr. Lang und Herr Professor Braune sowie für die Marianne-Strauss-Klinik in Berg Herr Professor Koehler. – Gut, dann sind wir komplett und können mit der Anhörung beginnen.

Normalerweise gehen wir wie folgt vor: Zunächst erhalten Sie Gelegenheit für **allgemeine Ausführungen**. Daran anschließend beschäftigen wir uns mit der Vergleichstherapie und dem Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens; das sind immer die Kernpunkte, mit denen wir uns am meisten zu beschäftigen haben, weil das häufig strittig ist. Abschließend geht es um die Anzahl der Patienten und die Kosten, um auch eine Basis für die eigentliche Bewertung zu haben.

Ich gebe jetzt der Firma Biogen Idec für allgemeine oder auch spezifische Ausführungen das Wort. Wer möchte dazu das Wort ergreifen? – Frau Patel, bitte schön.

Frau Patel (Biogen Idec):

Vielen Dank, Herr Dr. Hess, dass Sie uns die Gelegenheit zu einführenden Worten geben. Mein Name ist *Sarita Noémi Patel*. *Ich bin seit 1997 bei Biogen Idec und vertrete hier heute mit meinen Kollegen das Unternehmen. Biogen Idec ist das älteste unabhängige Biotechnologieunternehmen weltweit. Es wurde 1978 in Genf gegründet. Zwei der Gründungsväter haben für ihre Forschungsarbeiten Nobelpreise erhalten. Wir sind auf MS spezialisiert. Wir haben verschiedene MS-Produkte in Deutschland auf dem Markt, darunter ein Interferon beta-1a, das Avonex[®], Natalizumab, das Tysabri[®], sowie seit letztem Jahr Fampridin, das Fampyra[®].*

Wir möchten heute mit Ihnen erörtern, warum wir überzeugt sind, dass Fampridin einen beträchtlichen Zusatznutzen für MS-Patienten mit Gehbehinderungen, definiert mit einem EDSS von 4 bis 7, hat. Für die Beantwortung Ihrer Fragen heute stehen zur Verfügung Herr Dr. Colin Wernsdörfer – er ist Arzt und Medizinischer Direktor bei Biogen Idec –, Herr Dr. Norman Putzki – er ist Neurologe und Leiter des wissenschaftlichen Entwicklungsprogramms von Fampridin weltweit –, Frau Doris Böhm – sie ist Statistikerin – sowie natürlich auch ich; ich bin für das AMNOG-Verfahren bei Biogen Idec in Deutschland und für alle Erstattungsfragen zuständig.

Ich möchte gerne ein paar Aspekte zu Fampridin vortragen. Fampridin ist das erste und einzige Arzneimittel, aber auch die erste und einzige Therapie, die spezifisch zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei MS-Patienten mit Gehbehinderungen, definiert mit einem EDSS von 4 bis 7, zugelassen ist. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung hat uns der G-BA eine zweckmäßige Vergleichstherapie zugeteilt – ich zitiere –:

Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie (einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika).

Seit dem Beratungsgespräch am 28. Juli letzten Jahres haben wir uns sehr intensiv mit der Aufgabe beschäftigt, evidenzbasiert und nach den vom IQWiG beschriebenen Methoden einen Vergleich durchzuführen. Dies war uns leider nicht möglich, weil für die Physiotherapie keine Studien auf ver-

gleichbarem Evidenzniveau existieren. Auch wird gemäß der MS-Leitlinien die Physiotherapie als Teil der MS-Basisversorgung eingesetzt bzw. empfohlen. Das heißt, sie wird als erweiterte Option der Behandlung von MS angesehen und sollte nicht anstatt Fampridin eingesetzt werden. Fampridin ist also keine die Physiotherapie ersetzende Therapie, sondern eine komplementäre Therapie.

Bei den Zulassungsstudien von Fampridin wurde bei den Patienten die optimierte MS-Standardtherapie einschließlich der Physiotherapie eingesetzt. Deswegen sind wir der Auffassung, dass die Ergebnisse der Zulassungsstudien hier beachtet werden sollten. Aufgrund dieser Ergebnisse sind wir von einem beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten, die von Fampyra® einen Vorteil haben, überzeugt.

Ich würde jetzt das Wort gerne an Herrn Wernsdörfer weitergeben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Wernsdörfer, bitte.

Herr Dr. Wernsdörfer (Biogen Idec):

Herr Dr. Hess! Meine Damen und Herren! Mein Name ist Colin Wernsdörfer. Ich bin Medizinischer Direktor bei Biogen Idec in Deutschland und übe diese Funktion seit elf Jahren aus. Ich habe vor meiner Tätigkeit in der pharmazeutischen Industrie über zehn Jahre klinische Erfahrung in verschiedenen Fachbereichen gesammelt, dabei eine Vielzahl von Patienten betreut und behandelt, dabei auch viele schicksalshafte Verläufe bei Patienten erlebt, die man als Arzt – in Anführungszeichen – mit nach Hause nimmt und zum Teil eben erst mit der Zeit verarbeitet.

Die Rolle des Arztes ist es, den Patienten und deren Angehörigen Diagnosen mitzuteilen, die zum Teil schwerwiegende Folgen haben und das Leben der Betroffenen signifikant beeinträchtigen und beeinflussen. Eine solche Diagnose ist mit Sicherheit die Multiple Sklerose, über die wir hier heute sprechen. Zwei Punkte sind mir hier und heute dabei sehr wichtig:

Im ersten Punkt geht es um die MS-Patienten. Die Diagnose MS erreicht die betroffenen Patienten in der Regel in einem Alter, in dem sie voll im Leben stehen, in dem sie Häuser bauen, Kredite aufnehmen, Familien gründen bzw. gründen möchten, in einem Lebensabschnitt, in dem sie ihre berufliche Karriere planen oder auch schon die ersten Schritte auf der Karriereleiter getan haben. Die MS wird auch als Krankheit der tausend Gesichter bezeichnet, einfach deswegen, weil sie so unglaublich unterschiedliche Verlaufsformen, Schweregrade und auch klinische Erscheinungsbilder mit sich bringt.

Man kann den Verlauf der MS heute mithilfe sogenannter krankheitsmodifizierender Therapien bis zu einem gewissen Grade verlangsamen und die Behinderungsprogression reduzieren; man kann die MS jedoch nicht heilen oder den Verlauf stoppen. Bei aller Heterogenität des Krankheitsbildes ist nahezu allen MS-Patienten gemein, dass sie im Laufe der Zeit eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Gehbehinderung entwickeln. Diese Gehbehinderung wird in der MS quantifiziert mithilfe der sogenannten Expanded Disability Status Scale, abgekürzt EDSS, die von 0 bis 10 reicht. 0 steht ganz am Anfang und bedeutet „keine MS-bedingte Behinderung“, 10 steht für „Tod durch MS“. Es ist genau diese Gehbehinderung, die MS-Patienten in ihrem Alltag mit Abstand am allermeisten beeinträchtigt; das haben viele Studien unisono belegt.

Damit komme ich zum zweiten Punkt, nämlich der Behandlung ebenjener Gehbehinderung bei MS, und zu Fampridin. Fampridin ist zugelassen für die Behandlung der Gehbehinderung bei MS-Patienten im Bereich von EDSS 4 bis 7. Was bedeutet das? EDSS 4 bedeutet: Die Patienten sind ohne Gehhilfe noch in der Lage, Strecken von rund 500 m zurückzulegen. Deutlich schwerer ist die Beeinträchtigung bei EDSS 7: Die Patienten sind schwerst betroffen, ihr Aktionsradius ist de facto auf 5 m reduziert, und zwar mit Gehhilfen. Diese Patienten sind im Alltag praktisch durchweg auf den Rollstuhl angewiesen.

Fampridin ist die erste und bislang einzige zugelassene spezifische medikamentöse Therapie zur Behandlung von MS-Patienten mit einer Gehbehinderung, definiert mit einem EDSS 4 bis 7. In der Praxis genügt in der Regel die Erstverschreibung einer 14-Tages-Packung, um festzustellen, ob ein Patient auf Fampridin anspricht, ob er ein sogenannter Responder ist. Wenn der Patient auf Fampridin anspricht, also ein Responder ist, profitiert er signifikant. Bildhaft ausgedrückt heißt das zum Beispiel: Die Patienten können während der Grünphase die Straße wieder überqueren; sie können den Bus erreichen, Bekannte und Verwandte besuchen und zum Einkaufen fahren. Die Patienten können also ihren Aktionsradius erheblich erweitern. Die Patienten können auch im Garten mit den Kindern herum-

tollen, und sie können – das ist etwas, das wir sehr häufig hören – schlicht und einfach wieder allein ins Bad und/oder zur Toilette gehen.

Fampridin bietet den Patienten, die darauf ansprechen, einen beträchtlichen Zusatznutzen, der in dieser Form von keiner anderen medikamentösen MS-Therapie und auch von keiner anderen nicht-medikamentösen MS-Therapie erreicht wird. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Wernsdörfer. Damit sind wir auch schon bei der **zweckmäßigen Vergleichstherapie**.

Gibt es Ausführungen vonseiten der Sachverständigen zu diesem Vortrag der Firma? Schließen Sie sich alle dem an? – Herr Lang.

Herr Dr. Lang (NeuroTransConcept):

Ich würde zusammen mit Professor Braune als Vertreter von NeuroTransConcept Stellung nehmen wollen. Mein Name ist Lang. Ich bin niedergelassener Neurologe in Ulm, mein Kollege Braune ist niedergelassener Neurologe in Prien am Chiemsee. Wir repräsentieren einen Praxisverbund, der den Anspruch hat, auf hohem Qualitätsniveau die medizinische Versorgung durchzuführen. Wir versorgen inzwischen in 78 Praxen 600.000 Patienten pro Jahr. Unsere Satzung und unsere Zielsetzung sind von der Bundesärztekammer anerkannt.

In der Indikation MS betreuen wir 23.000 MS-Patienten pro Jahr, die wir alle in einer Datenbank führen, wobei diese Datenbank ein Instrument der alltäglichen Praxis darstellt. Wir benutzen diese Datenbank, um die Verläufe, den EDSS-Verlauf, die Schübe unserer Patienten zu kontrollieren. Wir sammeln in dieser Datenbank klinische Daten zum Krankheitsverlauf, zur Therapie, zu den Basistherapeutika und den Eskalationstherapeutika, aber auch zur symptomatischen Therapie einschließlich Physiotherapie und Hilfsmittelversorgung. Daneben registrieren wir sozialpsychiatrische und sozio-ökonomische Daten, Krankenhaustage und -aufenthalte, Arbeitsunfähigkeiten sowie Behinderungen und Begleiterkrankungen.

In der aktuell diskutierten Frage der Nutzenbewertung von Fampyra[®] haben wir unsere Erfahrung mit Patienten über mehr als sechs Monate zusammenfassen können. Wir stellen fest, dass Physiotherapie, Fampyra[®] und Antispastika parallel und sich ergänzend eingesetzt werden. Es handelt sich hierbei also nicht um Therapiealternativen; die eine Maßnahme ersetzt nicht eine andere. Fampyra[®] hat das Ziel, die Wegstrecke und die Gehfähigkeit zu verbessern; Physiotherapie hat Spastik, Verkürzungen, Kontrakturen, Bewegungsmuster, Kraft und Koordination zum Ziel und kann durch den zusätzlichen und ergänzenden Einsatz von Fampyra[®] optimiert werden. Bei unserer Datenanalyse haben wir einen klaren und erheblichen Zusatznutzen im Vergleich zur bisher eingesetzten symptomatischen Therapie einschließlich Physiotherapie und antispastische Medikamente von Bewegungsstörungen bei MS festgestellt. Unsere Datenanalyse kann Ihnen Herr Professor Braune näher erläutern. Ich würde jetzt gerne an ihn übergeben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Braune.

Herr Prof. Dr. Braune (NeuroTransConcept):

Vielen Dank. – Herr Dr. Hess! Sehr geehrte Damen und Herren! Seit der Frühphase, in der Fampridin zugänglich war, bis heute erhalten knapp 7 Prozent aller MS-Patienten aus unserem Kollektiv Fampridin. Dabei handelt es sich um Patienten, die sehr viel schlechter dran sind als der durchschnittliche MS-Patient; denn bei den Fampridin-Patienten ist der EDSS-Score doppelt so schlecht. Unter den mit Fampridin behandelten Patienten gibt es mehr Patienten mit sekundär progredienten Verlaufsformen, bei denen keine schubförmig-reversible Symptomatik mehr auftritt, sondern eine schleichende progrediente Verschlechterung festzustellen ist. Auch deswegen sind diese Patienten besonders hilfsbedürftig.

Im Rahmen unserer Datenanalyse haben wir uns entsprechend den Zulassungskriterien auf die Patienten mit einem EDSS-Score zwischen 4 und 7 fokussiert, wobei wir als hinteren EDSS-Score 7,5 gewählt haben. Grund dafür ist, dass der Unterschied zwischen 7 und 7,5 im klinischen Alltag nicht immer so scharf zu fassen ist. Der Anteil der Patienten mit einem EDSS von 7,5 ist nicht groß – es sind etwa 3 Prozent –; damit wird die Unschärfe in der klinischen Beurteilung gut abgebildet. Auch für diese Patienten gilt: Sie sind schlechter dran als die Vergleichsgruppe mit einem EDSS von 4 bis 7,5,

die nicht Fampridin erhält. Auch bei den mit Fampridin behandelten Patienten in diesem EDSS-Spektrum sind statistisch mehr Patienten mit sekundär progredienter Form. Diese Patienten erhalten mehr Second-Line-Therapeutika; das heißt, sie sind nicht mehr auf First-Line-Therapie, sondern *erhalten Tysabri[®], Mitoxantron, Cyclophosphamid oder Methotrexat, um den Krankheitsverlauf zu kontrollieren. Außerdem erhalten diese Patienten – das war eigentlich auch zu erwarten – signifikant mehr antispastische Medikation und auch mehr und häufiger Krankengymnastik.*

Schauen wir uns einmal diese im Vergleich zu der Population ohne Fampridin schwerer betroffenen Patienten an. Was passiert unter der Gabe von Fampridin? Nach den Zulassungskriterien ist als „Responder“ definiert, wenn Arzt und Patient nach einer zweiwöchigen Therapiephase übereinkommen, dass der Patient einen Benefit im Alltag hat, er davon profitiert, er besser dran ist als ohne Fampridin. Zu diesem Ergebnis kamen unsere Kollegen bei 76 Prozent der behandelten Patienten. Das ist deutlich mehr als in den Zulassungsstudien. Wir wissen, in einer Studie lag der Anteil bei 35 Prozent, in der anderen bei 43 Prozent, allerdings beschränkt rein auf die Gehstrecke. 76 Prozent – das ist das, was jetzt schon herauskommt. Wir reden hier nicht über die Anzahl von Schritten; wir reden auch nicht darüber, ob der Patient 50 m 3 Sekunden schneller zurücklegen kann. Wir reden über eine Verbesserung im Alltag.

Die Responder und die Non-Responder zeigten keinen Unterschied, was Alter, MS-Dauer, EDSS usw. angeht.

Schauen wir uns jetzt die Responder, also die 76 Prozent Patienten, die davon profitieren, an. Das Ergebnis für die harten Parameter, die wir erfassen, war für uns sehr überraschend. Wir sind sehr skeptisch herangegangen, weil wir bisher kein Medikament haben, das den EDSS tatsächlich im positiven Sinne beeinflusst. Wir können nun konstatieren, dass bei den mit Fampridin behandelten Responder-Patienten eine signifikante Verbesserung im EDSS eintritt. Des Weiteren ist bei den unteren Scores eine signifikante Verbesserung im EDSS-Unterscore Gehfähigkeit festzustellen. Das ist genau das, was wir letztlich erwarten würden. Ich denke, hier wird tatsächlich ein neues Therapiefeld aufgemacht, was es bisher in dieser Form nicht gab. Zum Ausdruck kommt das auch bei unserer Lebensqualitätsabfrage. Sowohl beim Arzt als auch beim Patienten konnte innerhalb von drei Monaten eine signifikante Verbesserung in puncto Lebensqualität im Alltag erreicht werden.

Interessant ist, dass sich auch bei den Non-Respondern die EDSS-Differenz ohne und mit Therapie sowie der EDSS-Subscore Gehen praktisch im gleichen Maße signifikant verbessern. Allerdings hängt die Entscheidung, die Therapie weiterzuführen, davon ab, welche Aussage von Arzt und Patient zur Lebensqualität getroffen werden. Wenn es heißt: „Es ist zwar eine Verbesserung da, aber letztlich ist das Verhältnis zwischen Aufwand und Nutzen nicht adäquat“, dann wird die Therapie nicht weitergeführt. Ich denke, auch das unterstreicht noch einmal unsere Messmethode; denn so wird das Urteil über die Lebensqualität, selbst wenn eine Response da ist, tatsächlich immer sehr individuell und auch sehr differenziert im Alltag getroffen. Das heißt, auch bei den als Non-Responder eingeschätzten Patienten verbessern sich signifikant EDSS-Gesamtscore und EDSS-Unterscore Gehfähigkeit.

Vergleicht man die Patienten, die auf Fampridin ansprechen, mit den Patienten, die noch nie mit Fampridin behandelt worden sind, wiederholt sich das Bild. Wir haben innerhalb von drei Monaten eine statistisch hochsignifikante Verbesserung – wir reden über 0,009, 0,002, 0,000 – des EDSS-Gesamtscores, des EDSS-Subscores Gehen und der Lebensqualität Arzt. Dies ist für uns wirklich sehr eindrucksvoll; denn damit steht uns zum ersten Mal auf der symptomatischen Ebene eine sehr schnell wirksame Substanz zur Verfügung, die nicht nur einen Stillstand, sondern tatsächlich eine Verbesserung bringt. Den EDSS statistisch signifikant so zu ändern, ist ein erheblicher Fakt, der in klinischen Studien bisher so nicht aufgezeigt werden konnte.

Das IQWiG hat nun die Physiotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert. Also haben wir Patienten mit und ohne Physiotherapie in unserem Patientenkollektiv verglichen. Wir können dabei feststellen, dass die Tatsache, ob Physiotherapie stattfindet oder nicht, keinen Einfluss auf die Einschätzung Responder oder Nicht-Responder hat. Das ist unabhängig davon und beeinflusst die von Arzt und Patienten gemeinsam getroffene Entscheidung nicht.

Innerhalb der Responder Fampridin zeigt sich kein Unterschied zwischen denen, welche eine Physiotherapie haben, und denen, welche keine Physiotherapie haben. Das heißt, die Wirksamkeit von Fampridin ist in beiden Gruppen gleich stark, unabhängig davon, ob die Patienten zeitgleich Physiotherapie erhalten oder nicht erhalten.

Wenn man die Responder Fampridin, die Krankengymnastik haben, mit Patienten unter Standardtherapie, die Krankengymnastik haben, vergleicht – also beide Gruppen haben Krankengymnastik; die eine Gruppe von Patienten zusätzlich Fampridin –, wiederholt sich das Ergebnis, wie wir es kennen. Auf einem Signifikanzniveau von 0,002 sind die Patienten mit Fampridin im Vergleich zu denen mit Standardtherapie, aber auch bei dem Vergleich mit Krankengymnastik in beiden Gruppen innerhalb von drei Monaten signifikant besser hinsichtlich EDSS Gesamtscore, EDSS Gehfähigkeit und Einschätzung Lebensqualität Arzt. Bei Lebensqualität Patient zeigt sich ein klarer Trend, der allerdings das Signifikanzniveau verfehlt hat. Das heißt, wir können feststellen, dass Krankengymnastik an sich einen Nutzen für den Patienten hat, aber keine Ersatztherapie oder Vergleichstherapie zu Fampridin ist. Der Effekt von Fampridin stellt sich vielmehr unabhängig von Krankengymnastik ein, und er ist besser als der Effekt allein durch Krankengymnastik. Daher sind wir sehr froh, diese Option für unsere Patienten zu haben. Dadurch können wir eine messbare Lebensqualitätsverbesserung für die Patienten erreichen. – Danke für die Aufmerksamkeit.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Professor Braune. – Frau Teupen.

Frau Teupen:

Ich habe eine Verständnisfrage. Sie sprachen immer von der Lebensqualität des Arztes. Diese meinen Sie ja wahrscheinlich nicht.

Herr Prof. Dr. Braune (NeuroTransConcept):

Nein. Wir haben zwei Einschätzungen der Lebensqualität: einerseits der Patient selber und andererseits die Einschätzung des Arztes bezüglich der Lebensqualität des Patienten.

Frau Teupen:

Das ist ein sehr interessanter Ansatz.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Hemmer, Sie scheinen sich zu melden.

Herr Prof. Dr. Hemmer (TU München):

Ich darf mich kurz vorstellen. Mein Name ist Bernhard Hemmer. Ich bin Ärztlicher Direktor der Klinik für Neurologie an der Technischen Universität in München, stellvertretender Sprecher des Kompetenznetzes für Multiple Sklerose und im Vorstand der Deutschen MS Gesellschaft.

Ich habe eine kurze Anmerkung zum wissenschaftlichen Vorgehen bei diesem Vergleich. Ich will vorab sagen, dass ich diese Nutzenbewertung von Medikamenten äußerst begrüße. Ich denke, es ist absolut notwendig, dass solche Nutzenbewertungen durchgeführt werden, um letztlich auch den Wildwuchs der Kosten im Gesundheitssystem einzudämmen. Da stimme ich Ihnen absolut zu.

Im vorliegenden Fall habe ich allerdings durchaus ein größeres Problem, was den wissenschaftlichen Ansatz angeht, einen Vergleich bei einer Substanz durchzuführen, bei der wir wissen, dass etwa 30 Prozent aller Patienten auf diese Substanz mit einer Verbesserung im moderaten Bereich ansprechen und zu der wir eine Phase-II-Studie haben, die positiv ist, und letztlich auch eine Phase-III-Studie, die im Vergleich zu Placebo positiv ist. Ich halte es nicht für sinnvoll, diese Daten mit den Daten, die wir zur Physiotherapie haben, zu vergleichen. Denn wir wissen, dass es eigentlich keine guten placebokontrollierten Phase-III-Studien gibt und dass die Physiotherapie natürlich nicht primär nur den Ansatz hat, die Gehgeschwindigkeit zu verbessern, sondern ein Verfahren darstellt, das auch auf andere Körperfunktionen ausgerichtet ist. Deswegen habe ich zumindest als Wissenschaftler mit diesem Vergleich größere methodische Probleme; ich glaube, dass dieser Vergleich schwierig ist.

Aus der Praxis wissen wir, dass es eine Subgruppe von Patienten gibt, die von diesem Medikament profitiert. Es ist in der Regel nicht ganz einfach, diese Subgruppe zu definieren. Ein Drittel der Patienten antworten aber klar darauf und profitieren von diesem Medikament. Insofern glaube ich, dass dieses Medikament einen Stellenwert hat und dass dieser Vergleich, den Sie hier in diesem Gutachten vorlegen, sehr schwierig ist. Das ist das, was ich dazu sagen möchte.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Professor Hemmer. Gibt es weitere Wortmeldungen? – Ja, Frau Gundert-Remy.

Frau Prof. Dr. Gundert-Remy (AkdÄ):

Vielen Dank, Herr Vorsitzender, für das Wort. – Ich bin Ursula Gundert-Remy. Ich vertrete hier die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Wir haben uns ja entsprechend dazu gemeldet. Auch wir sehen die Notwendigkeit, für dieses Krankheitsbild Therapien zur Verfügung zu stellen. Es ist sicherlich ein Bereich, in dem ein therapeutischer Need besteht, der abgedeckt werden muss. Wir sehen aber auch, dass die Standards für die Bewertung von Arzneimitteln nicht dadurch vermindert werden dürfen, dass es eine therapeutische Lücke gibt. Wir halten es für notwendig, die Standards, die auch bei der Beurteilung anderer Arzneimittel als gültig angesehen werden, weiterhin aufrechtzuerhalten. Es besteht gar kein Zweifel daran, dass wir das machen müssen. Wir haben auch den Hinweis gegeben, dass man das Risiko von Arzneimitteln nicht außer Acht lassen sollte. Gerade bei diesem Arzneimittel ist das Risiko für die Patienten nicht ohne Belang.

Da, wie mein Vorredner schon ausgeführt hat, das Potenzial im Hinblick auf das Ausmaß der Wirksamkeit ganz offensichtlich nicht gut bestimmt werden kann, stimmen wir der IQWiG-Stellungnahme zu. Es ist aber sicherlich auch – da stimme ich meinem direkten Vorredner zu – nicht sehr groß. Wir sehen das anders, als das pharmazeutische Unternehmen es hier dargestellt hat. Die 70 Prozent, die die Kollegen in ihrer Praxis gesehen haben, stehen im deutlichen Kontrast zu den 30 Prozent in den klinischen Prüfungen. Auch die Angaben zur Lebensqualität, die die Kollegen in ihrer Studie gesehen haben, stehen im deutlichen Kontrast zu den Ergebnissen der klinischen Prüfung. In beiden Skalen, Clinical Impression wie auch Lebensqualität der Patienten, konnte beide Male kein positiver Effekt nachgewiesen werden. Sicherlich muss man konstatieren, dass sich das in diesen Studien nicht so hat abbilden lassen. – Ich würde gerne meinen Kollegen Herrn Strik bitten, zur Vergleichstherapie Stellung zu nehmen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Strik, bitte.

Herr Dr. Strik (AkdÄ):

Guten Tag. Ich bin klinisch tätiger Neurologe am Universitätsklinikum in Marburg und vertrete ebenfalls die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Auch wir in der Arzneimittelkommission haben ein erhebliches Problem mit der festgelegten Vergleichstherapie, weil wir hier keine standardisierte Therapie sehen. Wir wissen, dass diese schwer betroffenen Patienten individualisiert behandelt werden. Es gibt mindestens vier konkurrierende Physiotherapieverfahren, die in keiner Weise standardisiert sind. Im Gutachten wird bemängelt, dass keine Studie existiert, die sich nach dem Heilmittelkatalog richtet, wobei ich im Heilmittelkatalog keine vernünftige Beschreibung gesehen habe, wie denn die Physiotherapie durchzuführen ist. Aus diesen Gründen und weil keine guten Studien existieren, halte ich die Vergleichstherapie, die hier festgelegt worden ist, nicht für sinnvoll. Wenn man Vergleichbarkeit oder ein objektives Maß haben möchte, sehe ich nur die Möglichkeit, gegen Placebo zu vergleichen. – Danke schön.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Dr. Strik.

Herr Dr. Putzki (Biogen Idec):

Herr Dr. Hess, darf ich auf die Kommentare reagieren?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ja, gerne. Herr Putzki.

Herr Dr. Putzki (Biogen Idec):

Zwei Punkte möchte ich kurz ansprechen. Der erste Punkt: Das Sicherheitsprofil ist zur Sprache gekommen. Ich denke, das Sicherheitsprofil insgesamt ist eher benigne. Das ist jetzt sicher wertend, aber wenn wir zum Beispiel anschauen, wie häufig Nebenwirkungen in der Studie zum Abbruch der Therapie geführt haben, sehen wir, dass die Zahlen marginal sind, unter 10 Prozent liegen und es kaum Unterschiede zwischen Placebo und Fampridin gibt. Die Nebenwirkungen, die aufgrund des Wirkungsmechanismus zu erwarten sind, sind Effekte im zentralen Nervensystem. Die Substanz wirkt im zentralen Nervensystem und entfaltet dort einen günstigen Effekt, aber auch Effekte, die als Nebenwirkungen interpretiert werden können. Keine dieser Unterschiede Placebo vs. Fampridin sind größer als 4 Prozent.

Das besorgniserregendste Sicherheitsrisiko sind Anfälle. Auch diese sind im Prinzip durch den Wirkungsmechanismus zu erklären. In den kontrollierten Studien sind Anfälle nicht häufiger aufgetreten als mit Placebo. Wir haben mittlerweile Post-Marketing-Daten von ungefähr 60.000 Patienten aus den USA und aus Europa. Die Anfallshäufigkeit liegt bei etwa einem Patient auf 1.000 Patientenjahre. Die Zahlen müssen wir sicher im Vergleich zu Studien sehen, in denen das epidemiologische Risiko für Anfälle eingeschätzt wird. Bislang liegt diese Zahl nicht höher, als wir das bei MS-Patienten allgemein erwarten würden. Das Anfallsrisiko von MS-Patienten ist im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung etwa dreimal so hoch. Ich stimme Ihnen zu, dass das Risiko konzeptionell in Betracht gezogen werden muss, aber möchte dringend darauf hinweisen, dass man nicht den Eindruck erwecken sollte, dass die Substanz gefährlich ist.

Der zweite Punkt ist Quality of Life. In den Studien ist ein patientenbezogener Fragebogen eingesetzt worden, der für die Erfassung von Alltagsaktivitäten des täglichen Lebens, die mit Gehen zu tun haben, für Patienten exzellent psychometrisch validiert ist. Das ist der MSWS-12. Responder, die objektiv auf die Therapie angesprochen haben, berichten eindeutige Verbesserungen bei Alltagsaktivitäten wie Treppensteigen, bei Balance, Ausdauer und hinsichtlich der Distanzen, die sie zurücklegen können. Die objektiv messbare Verbesserung der Gehfähigkeit ist ein ganz starker und wichtiger Punkt in diesem Entwicklungsprogramm. – Danke schön.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Putzki. – Frau Bickel.

Frau Bickel:

Ich habe eine Frage an die AkdÄ: In den Studien wurde ja dieser Timed 25-Foot Walk gemessen. Das ist meines Erachtens ein Maß für die Gehgeschwindigkeit und nicht für die Gehfähigkeit. Wie bewerten Sie diesen Endpunkt?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Strik.

Herr Dr. Strik (AkdÄ):

Ich will für die Arzneimittelkommission reden; vielleicht möchten auch noch die Kollegen der MS-Gesellschaft dazu Stellung nehmen. Es ist richtig, dass es ein Maß für die Gehgeschwindigkeit ist und nicht für die Gehqualität. Ich glaube, dass dieser Endpunkt gewählt worden ist, weil das objektiv messbar ist. Ich würde das nicht als Maß per se nehmen. Es ist nicht so relevant, ob ein Patient zwei Sekunden früher oder später ankommt. Vielmehr ist das ein Maß dafür, dass eine Wirksamkeit messbar ist. Man hat versucht, einen bekannten Parameter zu wählen, um den möglichen Effekt abzubilden. Ich könnte mir vorstellen, zu untersuchen, ob die Gehqualität oder die Lebensqualität unter Fampriidin steigen; das wird aber weiteren Studien vorbehalten bleiben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Hemmer, wollen Sie das für die MS Gesellschaft ergänzen?

Herr Prof. Dr. Hemmer (TU München):

Wir sehen das genauso. Das ist letztlich ein Parameter, den man sehr gut in Studien darstellen kann. Die Gehgeschwindigkeit ist im Gegensatz zur Gehstrecke natürlich wesentlich einfacher zu definieren. Ich bin mir sehr sicher, dass das mit der Gehstrecke korrelieren wird.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Frau Teupen.

Frau Teupen:

Ich bin ein bisschen verwirrt. Ich habe jetzt das Gefühl, dass es gegenteilige Aussagen sind. Sie sprachen gerade von der Lebensqualität, die in diesem Fragebogen erhoben wurde und die signifikant ist, und die AkdÄ sprach gerade eben von nicht signifikanten Unterschieden. Reden wir über unterschiedliche Studien, oder sind das vielleicht verschiedene Aussagen?

Herr Dr. Putzki (Biogen Idec):

Ich kann gerne zu unseren Studiendaten sprechen. Meine Stellungnahme bezog sich auf den MSWS-12 als Patient Reported Outcome in dem Entwicklungsprogramm, und insbesondere bezog sich meine

Stellungnahme darauf, dass bei Patienten, bei denen objektiv eine Verbesserung gemessen wurde und die als Responder klassifiziert worden waren, diese objektiven Befunde und Verbesserungen der Gehgeschwindigkeit mit einer Verbesserung der patientenbezogenen Alltagsaktivitäten des täglichen Lebens auf dem MSWS-12 korrelierten. Die Ergebnisse der Responder sind im Vergleich zu denen der Non-Responder signifikant. Das sehen Sie, wenn Sie die Gruppenergebnisse von Placebo gegen Fampridin anschauen. Wenn Sie vernachlässigen, ob ein Patient objektiv Responder war oder nicht, waren die Ergebnisse immer noch signifikant. Dann gibt es jedoch nicht die Möglichkeit, die klinische Relevanz in dieser Responder-Gruppe, die Sie ja objektiv identifizieren können, tatsächlich festzulegen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Professor Gundert-Remy, wollen Sie dazu noch einmal Stellung nehmen?

Frau Prof. Dr. Gundert-Remy (AkdÄ):

Ja. Ich würde gerne etwas dazu sagen. Es ist sicher so – er hat es ja gesagt –: Wenn Sie das noch einmal post hoc auswerten können, dann haben Sie einen gewissen Effekt. Aber wenn Sie es insgesamt auswerten, dann sehen Sie keinen.

Herr Dr. Putzki (Biogen Idec):

Darf ich im Sinne der wissenschaftlichen Akkuratheit darauf hinweisen: Was meinen Sie mit „post hoc“? Alle Analysen, die durchgeführt worden sind, tragen hierzu bei. Sowohl die primäre Responderdefinition als auch die Analysen innerhalb der Responder vs. Nicht-Responder oder Placebo waren in diesem statistischen Auswertprogramm vorgesehen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ich gehe jetzt weiter in der Rednerliste. Herr Grüne.

Herr Grüne:

Ich habe eine Frage an Herrn Dr. Strik, und zwar zu Ihrer Einlassung vorhin, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie hier wohl eher bei Placebo zu suchen gewesen wäre. Der G-BA hat ja in der zweckmäßigen Vergleichstherapie – so verstehe ich das als Jurist – zwei Elemente. Eines ist eine Krankengymnastik entsprechend der Heilmittel-Richtlinie unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie. Dazu habe ich eine Frage. Wie sehen Sie denn das Erfordernis einer optimierten MS-Standardtherapie? Dies ist ja, zumindest wenn man juristisch an die Sache herangeht, durchaus plausibel. Man sucht ja nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie, so wie sie das SGB V als Kriterium vorgibt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Es gibt zwei Wortmeldungen. Sie können sich jetzt aussuchen, wer zuerst dran ist. – Herr Haupts.

Herr Prof. Dr. Haupts (Augustahospital Anholt):

Dann gehe ich voran. Michael Haupts, Augustahospital Anholt. Wir sind eines der großen deutschen MS-Krankenhäuser mit über 1.000 behandelten MS-Fällen, typischerweise im schweren Stadium der MS. Der mittlere EDSS-Wert unserer Patienten über einen Monat hinweg ist 6,67. Das heißt, das sind Patienten, die um den Erhalt der Restgefähigkeit kämpfen. Meistens sind sie ausbehandelt im Sinne der schubvorbeugenden Therapien im sekundär chronischen Stadium, in dem schubvorbeugende Medikamente ihren Stellenwert verloren haben. Meistens sind sie multimorbid, leiden unter Blasenproblemen, Querschnittslähmungen, Depressionen und anderen Begleitmorbiditäten.

Die Frage, ob bei einer guten MS-Standardtherapie und einer Physiotherapie die Gehfähigkeit zu sichern sei, muss man von der biologischen Logik hinterfragen. Die Gehfähigkeit kann gemindert sein, weil spastische Reflexe einschließen und man die Beine nicht mehr gerade bekommt. Dagegen ist Fampyra[®] ausweislich der Studie nicht wirksam, Krankengymnastik zum Beispiel doch. Man kann wackelig sein, weil das Kleinhirn nicht funktioniert. Dagegen ist Fampyra[®] nicht erprobt, Krankengymnastik partiell wirksam. Man kann das Problem haben, dass die geschädigten Nerven nicht mehr richtig fortleiten. Kaliumkanalmechanismus ist für uns in Deutschland seit den Zeiten von Veronica Carstens – sie ist Anfang des Jahres verstorben – ein Thema geworden. Sie hatte als Schirmherrin der MS Gesellschaft darauf hingewiesen, dass man solche Mechanismen bei MS erforschen sollte, und diese Forschung hat tatsächlich stattgefunden.

Wir reden also über ein bis dato zwar schon bekanntes, aber noch nicht therapiebares Problem der MS, einen Folgeschaden der zerstörten oder geschädigten Nerven, der mit bisherigen Behandlungsmethoden nicht anzugehen war. Auch die Idee, Krankengymnastik im Sinne einer wiederholten Übung an solchen ermüdbaren Nerven ansetzen zu lassen, ist eigentlich schon ad absurdum geführt. Mein Vorredner, Dr. Strik, hat das methodisch gut begründet. Man kann nicht Äpfel und Birnen miteinander vergleichen.

Nun liegen wir mit unserem Krankenhaus am Rande Deutschlands, sind aber umgeben von Niederländern und sprechen auf europäischen Kongressen mit anderen Kollegen. Wir müssen aufpassen, dass wir uns wissenschaftlich nicht zu sehr blamieren, wenn wir unter der juristischen Vorgabe, dass wir etwas vergleichen sollen, innovative Prinzipien zwanghaft mit etwas vergleichen, obwohl sie eigentlich nicht vergleichbar sind. Ich denke, wir müssen uns dem stellen. Ich hatte vor einem halben Jahrzehnt die Gelegenheit, bei der Erstellung der ersten Fassung der MS-Therapieleitlinien mitzuwirken. Wir werden sicherlich gleich noch darüber zu sprechen haben.

Stichwort Heil- und Hilfsmittelrichtlinien: Bei MS hat es eigentlich nie die Idee gegeben, dass wir mit einzelnen Krankengymnastikeinheiten den Zustand entscheidend verbessern können. Darüber werden wir zu sprechen haben.

Es gab gerade den Hinweis, es könnte ein gefährliches Arzneimittel sein. Ich will dies nur aus unserem Kollektiv reflektieren. In den ersten vier Monaten des Jahres wurde bei 50 unserer Patienten Fampyra[®] angewendet. Wir haben keinen einzigen Krampfanfall gesehen. Wir haben einzelne Klagen über Bauchbeschwerden und einzelne Klagen über Blasenbeschwerden – wohl mehr im Sinne einer Blasenreizung als einer Blasenentzündung – gehabt. Das entspricht den Daten, die wir kennen.

Wir haben den Eindruck, dass bei uns etwa 50 Prozent der Patienten, bei denen wir aus klinischer Einzelfallindikation das Mittel zusätzlich zu intensiver Krankengymnastik verabreichen, einen Benefit haben, der messtechnisch am ehesten anhand der Geschwindigkeitszunahme des Gehens zu messen ist, der aber im Einzelfall – das würde ich mit etwa 10 Prozent der Behandelten veranschlagen – echte qualitative Sprünge macht, etwa in dem Sinne, dass jemand sagt: Ich kann wieder ohne meinen Rollstuhl, ich kann im Bad wieder frei vor dem Waschbecken stehen und mir die Zähne putzen. Wir hatten das eben gehört. Das sind 40- oder 50-jährige Mitbürger, die sagen: Ich kann am Leben wieder teilnehmen. Es gibt diese Fälle. Man muss diese sehen.

Bisher mussten wir mit unseren Schwerbetroffenen notgedrungen Einzelfalltherapie machen. Das ist natürlich gerade das Gegenstück zur Evidence-based medicine. Die EBM darf den Einzelfall nicht kennen, sie muss eine Metaanalyse machen. Umgekehrt hat der behandelnde Arzt natürlich keine Metaanalyse zu machen, sondern muss den Einzelfall behandeln. Jetzt haben wir ein Arzneimittel an der Hand, mit dem wir schon Erfahrungen haben, das zwar leider nicht den Quantensprung schafft, die MS abzuschaffen oder alle Behinderten auf die Füße bringen – davon sind wir weit entfernt –, aber das ein wirksames Medikament ist. Deshalb – auch das will ich hier noch sagen – würde ich mich schämen, auch gegenüber den europäischen Kollegen, wenn wir hier jetzt über fehlenden Zusatznutzen im Vergleich zur Physiotherapie reden. Das wäre methodisch nicht sehr sauber.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Mäurer.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KH Bad Mergentheim):

Ich bin Chefarzt des Caritas-Krankenhauses Bad Mergentheim. Wir sind ein großer Flächenversorger im Norden Baden-Württembergs.

Ich möchte noch einmal auf die Frage nach der Standardtherapie bei MS-Krankengymnastik eingehen. Die gibt es in diesem Sinne eigentlich nicht. Es gibt keine Krankengymnastik, die für MS in irgendeiner Weise validiert ist. Es gibt zwar verschiedene Schulen – das sind mehr oder weniger Meisterschulen wie Bobath, PNF, Vojta –, diese sind aber nie auf den wissenschaftlichen Prüfstand gestellt worden. Es wäre aus unserer Sicht sicherlich nicht adäquat, wenn man im Rahmen der Evidence-based-Medicine-Beurteilung jetzt Dinge heranzieht, die eigentlich nie evidenzbasiert getestet worden sind, was auch sämtliche Reha-Fachgesellschaften sagen. Vor dem Hintergrund möchte ich mich meinen Vorrednern anschließen, die gesagt haben: Es gibt keine MS-standardisierte Krankengymnastik; dementsprechend kann das nicht als wissenschaftlicher Vergleich hinhalten.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Als Nächste hat Frau Wieseler das Wort.

Frau Dr. Wieseler:

Das geht eigentlich auf einen Punkt zurück, den wir eben diskutiert haben, nämlich die durchaus diskrepanten Ergebnisse, was Lebensqualität angeht. Ich denke, das liegt zum Teil daran, dass wir ganz unterschiedliche Dinge betrachten. Wenn ich Herrn Braune richtig verstanden habe, beziehen sich viele Daten, die Sie vorgetragen haben, auf Vorher-Nachher-Vergleiche und nicht auf Gruppenvergleiche. Das ist nicht mit Ergebnissen aus randomisierten Studien zu vergleichen.

Was die Frage von Lebensqualität bei Respondern angeht: Ich halte das primär nicht für eine sinnvolle Fragestellung. Wenn ich ein Medikament testen möchte, dann möchte ich den Effekt in der Gesamtgruppe vergleichen und nicht eine Lebensqualität bei Patienten, die ich auf Basis eines anderen Kriteriums als Responder bezeichne. Das sagt nichts über den Effekt der Therapie in der Population aus.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Dr. Strik.

Herr Dr. Strik (AkdÄ):

Sie hatten vor allem nach der Basistherapie und der spasmolytischen Therapie in Verbindung mit der Krankengymnastik gefragt. Vielleicht sollte ich für neurologisch nicht so Erfahrene noch einmal kurz den Unterschied zwischen einer Phase und einem Schub erläutern. Krankheitsphase bedeutet, dass nach der Verschlechterung wieder das Ausgangsniveau von vorher erreicht wird. Das ist bei der MS leider nicht der Fall. Bei einem Schub wird das Ausgangsniveau meistens nicht mehr erreicht, sondern der Patient verbleibt in einem Zustand, der schlechter ist als vorher. Deshalb war gefordert – so habe ich die Frage nach der Basistherapie verstanden –, dass neben der Krankengymnastik auch die Basistherapie verabreicht wird, damit die Patienten während der Krankengymnastik nicht noch mehr Krankheitsschübe bekommen und sich durch die Krankheitsprogression ihr Zustand verschlechtert, sondern dass der Effekt der Krankengymnastik zu einer Verbesserung führt.

Ebenfalls sollte die spasmolytische Therapie durchgeführt werden, wahrscheinlich aufgrund der Vorstellung, dass eine Gangverbesserung erreicht wird. Dazu möchte ich anmerken, dass wir es nicht selten sehen, dass sich unter der spasmolytischen Therapie der Gang sogar noch verschlechtert, weil die Patienten durch die verstärkte Muskelanspannung der Spastik noch stehen können. Wenn wir Ihnen diese Spastik nehmen, werden die Beine so weich, dass die Steh- und Gehfähigkeit nicht mehr vorhanden ist. Dahinter würde ich also ein Fragezeichen setzen.

Die Basistherapie kann nach meinem Verständnis nicht erreichen, dass sich die Patienten verbessern, sondern nur versuchen, den Stand der Krankheit zu halten. – Ich hoffe, dass damit die Frage beantwortet ist.

(Zuruf: Ja! Das ist genau der Punkt!)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Braune.

Herr Prof. Dr. Braune (NeuroTransConcept):

Mir sind noch zwei kurze Anmerkungen wichtig. Zum einen zum Mysterium Heilmittelkatalog: Der Heilmittelkatalog sagt nicht, ob das Ganze sinnvoll ist oder nicht, sondern der Heilmittelkatalog definiert, dass unter den Bedingungen des Heilmittelkataloges eine Kostenerstattung durch den Kostenträger erfolgt; nicht mehr und nicht weniger. Er sagt nichts zur Sinnhaftigkeit und nichts zur Wirksamkeit. Vielmehr ist er ein wesentliches Tool, um gegebenenfalls die wirtschaftliche Verordnungsweise überprüfen zu können.

Zum anderen zu den Gruppen, die Sie, Frau Wieseler, angesprochen haben: Wir konnten in beiden Situationen die Wirksamkeit von Fampridin zeigen, sowohl im Verlauf in der Gruppe als auch zwischen den Gruppen, also den Patienten, die nie Fampridin, aber Physiotherapie bekommen haben, und den Patienten, die Fampridin und Physiotherapie bekommen haben. Wir können eigentlich schon das Kriterium, das Sie sich gewünscht haben, erfüllen.

Herr Dr. Putzki (Biogen Idec):

Entschuldigung, darf ich zwischendurch noch etwas sagen?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ja, Herr Putzki, Sie dürfen zwischendurch.

Herr Dr. Putzki (Biogen Idec):

Zwischendurch ein methodologischer Exkurs. Ich stimme Ihnen durchaus zu, dass der Gruppenvergleich in der Lebensqualität methodologisch sinnvoll sein kann. Anhand der Daten, die wir eingereicht haben, können Sie den auch machen. Die Studien zeigen zu Fampyra[®] vs. Placebo ja völlig unabhängig vom Responder-Status einen Unterschied, der statistisch signifikant ist. Ob das bei einer Therapie, von der wir wissen, dass zugegebenermaßen nur die Minderheit einen Nutzen hat, der allerdings beträchtlich sein kann, reicht und ob es sinnvoll ist, die Daten so zu interpretieren, das ist eine lange Diskussion, die wir hier nicht mal eben zwischendurch führen können; denn dazu müssten wir von Gruppenniveau auf Einzelpatientenniveau umschalten. Dann wird es schwierig, solche Kriterien anzulegen.

Wir sind insgesamt gesehen sehr froh, dass wir diesen Fragebogen angewendet haben, der zudem in seinen psychometrischen Charakteristika nicht umstritten ist, und darin einen zusätzlichen Endpunkt neben der objektiven Gehfähigkeit, die gemessen werden kann, aufgenommen haben. Ich möchte hier noch einmal darauf hinweisen, dass die Guidelines der EMA besagen, dass ein Quality-of-Life-Endpunkt als primärer Endpunkt nicht akzeptabel ist. Insofern haben wir methodologisch, denke ich, sehr sauber gearbeitet. Wir haben die Gehfähigkeit sowohl von einer objektiven Seite angeschaut, weil man sie messen kann, als auch von einer subjektiven Seite, und zwar dem MSWS-12 als Passion Reported Endpoint. Beide Ergebnisse zusammen genommen unterstreichen die Wirksamkeit von *Fampyra*[®]. Deswegen lautet die Indikation auch nicht: zur Verbesserung der Gehgeschwindigkeit, sondern: zur Verbesserung von Gehbehinderung. Denn das erlauben beide Endpunkte zusammen, weil wir Gehbehinderung unter zwei verschiedenen und sehr wichtigen Aspekten betrachtet haben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Ziemssen.

Herr Prof. Dr. Ziemssen (TU Dresden):

Ich bin für das MS-Zentrum an der Universitätsklinik Dresden verantwortlich und leite dort die Betreuung von 1.200 Patienten. Wir interessieren uns bei Mobilität und MS schon seit einer Weile auch für andere Therapieansätze im Rahmen der Physiotherapie. Wir haben ein festes Panel, das bei uns jeder Patient durchmacht. Das ist eine zweistündige Modulation, an die sich eine siebentägige Evaluation der Gehfähigkeit des Patienten zu Hause anschließt. Dazu bekommt der Patient einen Gehsensor mit, und zwar jedes Jahr, um eben auch die Gehfähigkeit zu Hause zu evaluieren. Natürlich können wir das aufgrund des Settings in unserer Ambulanz nicht placebokontrolliert machen, aber wir haben diese Analysen, die ich meiner Einlassung beigefügt habe, bei 115 Patienten unter der Fampridin-Therapie über einen Langzeitverlauf dokumentiert.

Wir sehen zum Beispiel, dass ein Patient, der Responder ist – deshalb glaube ich auch, dass die Responder-Definition für die Einschätzung dieses Medikaments sehr wichtig ist –, in diesen sieben Tagen zu Hause bzw. in seinem Alltag 30 Prozent mehr Gehstrecke erreicht. Das ist bei Patienten, die nicht respondieren, nicht der Fall. Unsere Erfahrung zeigt klar – das finden Sie auch in den Darlegungen, die ich Ihnen gegeben habe –, dass es einen klaren Cut zwischen den Patienten gibt, die einen positiven Effekt demonstrieren. Wir testen auch objektiv, zum Beispiel die Qualität des Gangbildes. Dabei wird der Gang auf einem 10 m langen Gehanalysesteppich objektiv evaluiert. Beim Responder ist eine Verbesserung des Gangs zu sehen, während das bei Non-Respondern eben nicht zu sehen ist.

In den Zulassungsstudien ist der 25-Fuß-Gehtest der primäre Parameter. Wenn man sich aber multivariat, also in verschiedenen Parametern, anschaut, wie der Gang beeinflusst wird, stellt man einen klaren Cut zwischen Respondern und Non-Respondern fest. Das führt auch dazu, dass wir letztlich in unserem Alltag die Responder und die Non-Responder-Zahlen erreichen. Der Patient, der nicht respondiert und bei dem man das auch klar, objektiv und patientensubjektiv beschreibt, will diese Therapie dann auch gar nicht weiterführen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Limmroth.

Herr Prof. Dr. Limmroth (Klinikum Köln-Merheim):

Mein Name ist Volker Limmroth. Ich leite die Klinik für Neurologie in Köln-Merheim und bin im Moment auch Ärztlicher Direktor des Klinikums. Wir betreuen ungefähr 1.000 MS-Patienten im Jahr, davon ungefähr 300 stationär und 700 ambulant.

Für viele chronische Erkrankungen haben wir heute multimodale Therapien. Das heißt: Wir haben eine Therapie, die auf den Pathomechanismus abgestimmt ist. Wir haben häufig eine Kombination mit einer symptomatischen Therapie – das wäre in diesem Fall *Fampyra*[®] – und kombinieren das meistens mit Physiotherapie oder einem anderen nichtmedikamentösen Verfahren. Das ist heute bei sehr vielen Erkrankungen, seien es MS, Parkinson, Schlaganfall oder andere, Standard.

Ein Aspekt ist mir hierbei sehr wichtig: Es klingt ja eben so, als hätten wir hier ein kompliziertes Medikament. Es ist aber so, dass wir mit *Fampyra*[®] eine Substanz haben – etwa 15 Prozent meiner Patienten, die stationär betreut werden, werden inzwischen mit *Fampyra*[®] behandelt –, die sich unkompliziert mit Basistherapeutika kombinieren lässt. Das haben wir nicht immer, insbesondere nicht bei unseren Schlaganfallpatienten, die viele, viele Komorbiditäten haben. Aber hier haben wir ein Medikament, das wir sehr einfach mit den bestehenden Basismedikamenten kombinieren können. Mir ist es deswegen ganz wichtig, darauf hinzuweisen, weil eben zwischen den Zeilen anklang, wir hätten es hier mit einem Medikament mit einer sehr hohen und komplizierten Nebenwirkungsrate zu tun. Das ist aus klinischer Sicht jedenfalls nicht der Fall.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Limmroth. – Jetzt Herr Carl.

Herr Dr. Carl:

Wir stehen hier vor der nicht ganz einfachen Aufgabe, in einem gesetzlich vorgeschriebenen, hoch strukturierten und hoch operationalisierten Verfahren, das für alle neuen Medikamente gilt, herauszubekommen, ob eine neue Substanz einen nachweisbaren, objektivierbaren Nutzen im Vergleich zu den bisherigen Therapiemöglichkeiten aufweist. In diesem Zusammenhang wird regelmäßig das IQWiG als Fachinstitution hinzugezogen, um diese Objektivierbarkeit im Vergleich zu einer Standardtherapie, die gesetzlich vorgeschrieben ist, darzustellen.

Ich will in diesem Zusammenhang auf einen Hinweis des IQWiG eingehen und Herrn Wernsdorfer folgende Frage stellen: In den *Fampyra*[®]-Studien ist die Varianz des Schweregrades relativ weit. Können Sie uns sagen, wie viel Prozent der Patienten in den *Fampyra*[®]-Studien Schweregrade von 6 bis 7 hatten und wie viel Prozent der Patienten Schweregrade von nur geringem Ausmaß, also von 1 bis 4? Die gleiche Frage stellt sich auch bezüglich der Physiotherapiestudien, die ja doch einen anderen Mittelwert im EDSS aufweisen.

Meine zweite Frage geht an Herrn Putzki: Können Sie uns ein paar Beispiele für die Items nennen, die in dieser Gehqualitätsskala abgefragt werden?

Frau Patel (Biogen Idec):

Innerhalb der *Fampyra*[®]-Studien hatten 92 Prozent der Patienten einen Schweregrad von 4 bis 7; nur 8 Prozent der Patienten lagen darunter.

Herr Dr. Putzki (Biogen Idec):

Ich will noch hinzufügen: Der Median der Behinderung war EDSS 6. Das heißt – das spiegelt sich in den Daten entsprechend wider –, zwei Drittel der Patienten brauchten mindestens eine Gehstütze, um eine Strecke von maximal 100 m zurücklegen zu können. Der repräsentative Patient bzw. die repräsentative Patientin in dieser Studie war um die 50 Jahre alt, hatte etwa 15 Jahre MS und eine sehr starke Einschränkung oder Gehbehinderung.

Zu Ihrer Frage hinsichtlich des MSWS-12: Es gibt zwölf Items, die verschiedene Aspekte der Gehfunktion und der Gangqualität umfassen. Der Fragebogen ist so konzipiert, dass der Einfluss der Erkrankung in den letzten zwei Wochen auf zwölf Aspekte des Gehens abgefragt wird. Dazu gehören zum Beispiel die Distanz, die zurückgelegt werden konnte, wie die Ausdauer war, der Effort, der zum Gehen notwendig war, wie sehr die Erkrankung erforderlich gemacht hat, eine Gehstütze oder Gehhil-

fe zu benutzen, die Fähigkeit, Treppen zu steigen und ähnliche Items. Es sind insgesamt zwölf aus den beiden Kategorien.

(Dr. Carl: Zusatzfrage!)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Carl.

Herr Dr. Carl:

Der Median sagt häufig wenig darüber aus, wie der Schweregrad in einer Population verteilt ist. Mir ging es darum, zu erfahren, ob sich der Mittelwert einer üblichen Gaußkurve angenähert hat oder ob vielleicht die Extreme, also sehr starke Gehbehinderungen oder auch sehr schwache EDSS-Ausprägungen, besonders ausgeprägt gewesen sind.

Herr Dr. Putzki (Biogen Idec):

Das wichtigste objektive Einschlusskriterium war objektive Gehbehinderung. Sie fragten: Gibt es eine Verteilung zulasten von Patienten mit höher ausgeprägten Gehbehinderungen? – Ja, natürlicherweise. Das heißt, wir hatten einen Patienten mit einem EDSS codiert als 2,5 oder 2,0, um die 10 Prozent der Patienten hatten einen EDSS bis 4, zwei Drittel der Patienten hatten einen EDSS von 6 bis 6,5, und sehr wenige Patienten einen EDSS von 7. Auch das wiederum notwendigerweise, denn Patienten mit einem EDSS von 7 können nur noch wenige Schritte gehen. Sie konnten diese 8 m Gehstrecke, die objektiv getestet wurde, gerade noch zurücklegen. Aber natürlich ist der Zugang zu Krankenhausstudien für solche Patienten fast unmöglich.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Putzki. – Jetzt noch einmal Herr Strik, danach Frau Teupen.

Herr Dr. Strik (AkdÄ):

Ich wollte noch einmal kurz auf die Kritik zurückkommen, dass für den Zusatznutzen nur eine Gruppe von Respondern betrachtet worden ist, alle anderen Patienten aber nicht. Zumindest habe ich Sie, Frau Wieseler, so verstanden, dass Sie gerne einen Effekt für sämtliche Patienten sehen würden. Da ich aus dem Bereich der neurologischen Onkologie komme – das darf ich jetzt verraten –, will ich hier einen Vergleich mit den onkologischen Patienten ziehen. Wir suchen dort sehr stark nach einer individualisierten Medizin und suchen beispielsweise nach molekularen Markern, die uns reaktiv etwas über das Ansprechen einer Therapie sagen können. So würden wir zum Beispiel bei Einsatz von *Herceptin*[®] den Gruppeneffekt verpassen, wenn wir sämtliche Mammakarzinom-Patienten betrachten würden und nicht die HER2-Positiven. Insofern halte ich es auch nach klinischen Parametern für gerechtfertigt, dass man nach einer Gruppe von Patienten sucht, die profitiert und die behandelt wird. Die Patienten, die nicht profitieren, werden nach einer Testphase nicht mehr behandelt; bei ihnen wird das Präparat abgesetzt. So ist auch die Zulassung.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Frau Teupen.

Frau Teupen:

Sie hatten den MSWS-12 beschrieben. Mich würde interessieren, inwieweit er Ähnliches oder Gleiches beschreibt wie die anderen Endpunkte, zum Beispiel der EDSS, und ob es nicht doch so ist, dass damit eher die Gehqualität als die Lebensqualität beschrieben wird.

Herr Dr. Putzki (Biogen Idec GmbH):

Vielen Dank für die Nachfrage. Die grundsätzliche Betrachtung der Gehfähigkeit erfolgte aus zwei Perspektiven. Zum einen wurde die Geschwindigkeit mit dem Timed 25-Foot Walk Test gemessen, einem validierten speziell dafür entwickelten Endpunkt in der MS-Forschung. Er wird in allen Multiple-Sklerose-Studien angewendet – ich lehne mich jetzt weit aus dem Fenster –, zumindest in allen randomisierten in Clinical Trials gelisteten Studien. Der MSWS-12 als patientenbezogener Endpunkt hat, wie gesagt, zwölf Aspekte der Gangqualität und Gehfunktion angeschaut, also Aspekte des täglichen Lebens, Elemente, die die tägliche Lebensqualität beeinflussen und die mit Gehen zu tun haben, aber nichts darüber hinaus. Zielpunkt der Therapie war es, die Gehfähigkeit zu verbessern und zu verstehen, ob Patienten über das klinische Setting hinaus eine Verbesserung ihrer Alltagsaktivitäten mit dem täglichen Leben haben verbinden können.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Kieseier.

Herr Prof. Dr. Kieseier (Uniklinik Düsseldorf):

Ich bin vom Universitätsklinikum Düsseldorf. Wir behandeln im Jahr etwa 1.600 Patienten mit Multipler Sklerose. Ich will zwei Aspekte aufgreifen.

Der eine Aspekt ist die Diskussion über Responder und Non-Responder. Hier im Raum entsteht so ein bisschen der Eindruck, finde ich, dass man sich bei dem gesamten Studienprotokoll die Rosinen herausgepickt hat. Ich möchte nur in Erinnerung rufen, dass die Studie so damals in Abstimmung mit der FDA geplant wurde und dass nach meinem Kenntnisstand auch bei Verhandlungen, die mit der europäischen Zulassungsbehörde geführt wurden, genau dieser Punkt kritisiert wurde. Herr Putzki hat ausgeführt, dass man immer noch statistische Signifikanz sieht, wenn man alle Daten betrachtet. Das sehen wir im klinischen Alltag auch, wenn wir die Patienten betrachten.

Ich möchte außerdem auf die vorherige Diskussion eingehen. Es ist egal, ob der Patient einen EDSS von 4,0 oder 7,0 hat, denn die Erfahrung der Klinik zeigt, dass die Responderrate, also der Anteil der Patienten, die von der Substanz nachhaltig profitieren, unabhängig von dem EDSS ist. Der EDSS ist ein Krückstock, um Behinderung zu erfassen; wir Neurologen benutzen ihn gerne, weil er halt kollektivierbar implementierbar ist, aber er hat erhebliche Nachteile. Die Selektion der Patienten in der Studie war ja vor allem dadurch getrieben, dass sie eine relativ hohe Einschulshürde hatten, nämlich mindestens 8 Sekunden zu benötigen, um 7,62 m zu laufen. Jeder hier im Raum wird diese 25 Fuß in 4 Sekunden laufen. Deshalb sind die Zahlen, die die Kollegen hier präsentieren, vielleicht auch anders; denn die Einschlusskriterien per Zulassungstext beziehen sich auf den EDSS und nicht auf die Zeit, die sie laufen. Von der klinischen Erfahrung her sehen wir, dass sich, egal welchen Behinderungsgrad die Patienten haben, die Responderrate gleich verteilt und wir nicht vorhersagen können, wer Responder sein wird. Auf jeden Fall hat es bei den Patienten, die davon profitieren, einen erheblichen Nutzen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Koehler.

Herr Prof. Dr. Koehler (MSK Berg):

Herr Dr. Hess, vielen Dank. Mein Name ist Jürgen Koehler, ich bin Geschäftsführer und Ärztlicher Leiter der Marianne-Strauß-Klinik in Berg. Wir behandeln pro Jahr etwa 2.500 Patienten aller Phasen der MS.

Ich wollte anmerken, dass das Medikament mit Fampridin, um das es hier geht, kein klassisches Spasmolytikum ist – vorhin hat Herr Grüne insbesondere auf die Spasmolytika abgehoben –, sodass man hier meines Erachtens keinen direkten Vergleich ziehen kann. Wir haben als besondere Einrichtung die Möglichkeit, Patienten länger, als es heute üblich ist, im Krankenhaus zu versorgen, wir haben nämlich eine mittlere Liegedauer von 16 Tagen. Das heißt, wir können die ersten zwei Wochen nach Beginn der Therapie mit Fampyra[®] relativ gut beobachten, und wir geben gleichzeitig sehr intensive physiotherapeutische, physikalische und ergotherapeutische Maßnahmen, sodass wir bei vielen Patienten einen Benefit sehen. Die Differenzierung, ob jetzt die Physiotherapie alleine ergebnisorientiert das Ziel erreicht hat oder ob Fampyra[®] hier einen Add-on-Effekt hat, können wir nur dadurch erkennen, dass – dies ist relativ gut und regelhaft sehbar – die Patienten nach Beginn der Fampyra[®]-Therapie innerhalb von wenigen Tagen, also drei, vier Tagen in der Regel, auf einen Physiotherapeuten zurückgekoppelt einen Effekt zeigen, den man so im Verlauf der alleinigen Physiotherapie nicht gesehen hat.

Ich möchte sagen: Auch wenn es ein Problem beim Vergleich zur Physiotherapie gibt – das wurde ja am Anfang schon gesagt –, ist das eine sehr gute Zusatztherapie, um einen besseren Effekt zu erzielen. Wie hoch dieser Effekt auf Dauer ist, kann ich nicht sagen. Wir empfehlen immer, dass die Patienten auch drei Monate nach Entlassung noch einmal kontrolliert werden.

Wir machen auch diese Gehstrecken-Messung, aber nicht, weil wir glauben, dass dies das einzige Kriterium ist, das statistisch signifikant ist.

Wir sehen bei diesen Patienten, insbesondere bei den stärker behinderten Patienten, häufig auch andere Effekte, die in der Studie keinen belegbaren Nutzen hatten, nämlich eine Verbesserung der Funktion der oberen Extremitäten. Die Patienten geben auch an, dass sie über den Tag belastbarer

sind; das betrifft die Lebensqualität. Das kann man schlecht statistisch messen. Da werden zwar immer verschiedene Konstrukte bemüht, diese sind aber meines Erachtens alle nur bedingt einsetzbar.

Wir haben – das ist ja ein Problem in der symptomatischen Behandlung der MS überhaupt – sehr viel Off-Label-Use von Medikamenten. 4-Aminopyridin, also den Wirkstoff, der in Fampridin ist, setzen wir schon seit Jahren off-label ein. Ich sage: Dieses Medikament oder dieser Wirkstoff würde sich nicht halten, wenn die Patienten hier nicht einen dauerhaften Benefit spüren würden.

Unter diesen Aspekten muss ich aus der klinischen Perspektive sagen: Ich sehe einen Nutzen von Fampridin für die Patienten, jetzt unabhängig von dem Preis, um den es ja demnächst gehen wird.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Jetzt Herr Dr. Lang und dann Frau Faber.

Herr Dr. Lang (NeuroTransConnect):

Vielen Dank, Herr Hess. Es hat sich inzwischen erübrigt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Es hat sich erübrigt. Dann Frau Faber.

Frau Dr. Faber:

Es wurde ja jetzt allseits sehr viel von den vielen positiven Effekten gesprochen. Ich habe hier die Fachinformation, und da steht – das wollte ich gerne von Ihnen im Zusammenhang mit dem, über das diskutiert wurde, erläutert haben –: „Dieses Arzneimittel wurde unter ‚Besonderen Bedingungen‘ zugelassen.“ Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen von Fampyra[®] erwartet werden, insbesondere ein Nutzen, der über die Wirkungen auf die Gehgeschwindigkeit hinausgeht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Lang hat sich noch einmal gemeldet.

Herr Dr. Lang (NeuroTransConnect):

Man kann aus der klinischen Praxis sagen, dass die Patienten vigilanter, wacher, sind. Ihr Fatigue wird dadurch auch beeinflusst. Die Patienten fühlen sich stärker, leistungsstärker, sie können am Alltag besser teilnehmen. Diese Wirkungen gehen also über die Gehfähigkeit hinaus. Ich denke, das ist das, was gemeint ist.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Das muss aber, glaube ich, über Studien nachgewiesen werden.

Frau Dr. Faber:

Aber die Fachinfo sagt, dass sich all das, was Sie eben beschrieben haben, in den Studien nicht zeigt. Sie hatten ja gesagt, dass es sich auch bei der Lebensqualität zeigt. Das passt nicht zusammen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Erst muss ich jetzt Herrn Putzki das Wort geben; denn er spricht für die Firma.

Herr Dr. Putzki (Biogen Idec):

Danke, Herr Hess. – Sie sprechen an, dass wir ein Conditional Approval haben, eine bedingte Zulassung, wie es in der Fachinformation genannt ist. Ich darf in dem Kontext darauf hinweisen, dass dies – das ist schon mehrfach angeklungen – das erste Entwicklungsprogramm dieser Form ist, das zeigen kann, dass MS-assoziierte Behinderung reversibel ist. Wir sind ein großes Stück dieses Weges mit einem objektiven Test und einem subjektiven Test gegangen. In der Fachinformation ist die Frage der EMA reflektiert, um die es im Rahmen der Studien des Conditional Marketing Approvals geht, die wir mittlerweile mit der EMA vereinbart haben. Ich kann Ihnen gerne Details dazu geben; ich habe diese Verhandlung, diese Diskussion mit der EMA geführt.

Einige Aspekte sind nicht direkt in diesen Studien gemessen worden, und die EMA war daran interessiert. Das CHMP fragte sich zum Beispiel: Was ist mit Effekten auf die Gehbalance, dynamische und statische Balance? – Das ist ja ein wichtiger Aspekt beim Gehvermögen von MS-Patienten. Dies untersuchen wir in den klinischen Studien, die jetzt beginnen und bis 2016 zu vervollständigen sind. Auch weitere Effekte über das Gehen an sich und die subjektiv empfundene Verbesserung der Geh-

fähigkeit hinaus werden in diesen Studien bis 2016 untersucht werden. Sie haben das angesprochen. Es geht um Fatigue und andere Aspekte, die die Lebensqualität beeinflussen können.

Ich glaube, dass dieses Conditional Approval auch widerspiegelt – das sind die offenen Fragen –, dass da ein Wirkungsmechanismus vorliegt, der mehr machen kann. Es klang ja auch bei den Ausführungen unserer Experten aus der neurologischen Praxis an, dass denkbar ist, dass andere Effekte positiven Einfluss haben können, zum Beispiel auf Handfunktion, Armfunktion, Fatigue und kognitive Leistungsfähigkeit. Vom Wirkungsmechanismus her sind das interessante weitere Studienfelder.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Nach Herrn Putzki jetzt Frau Nahnauer, danach Professor Limmroth und dann Frau Grell.

Frau Dr. Nahnauer:

Sie sprachen eben gerade an, dass da interessante weitere Studienfelder sind. Aber im Moment verfestigt sich für mich der Eindruck, dass wir immer von Gehfähigkeit sprechen; die Fachinformation, die Beurteilung dessen, was an Wirkung zum Absetzen oder zur Weiterbehandlung notwendig ist, verweist aber auf die Gehgeschwindigkeit, also auf das, was Sie in Ihren Studien getestet haben.

Ich habe noch eine weitere Frage, die sich aber nicht mehr auf die zweckmäßige Vergleichstherapie – bei diesem Punkt sind wir ja eigentlich noch –, sondern auf Ihre Ausführungen zum Zusatznutzen bezieht. Insofern würde ich die Frage zurückstellen.

Wichtig ist mir, zu sagen, dass die Beurteilung des Effektes von Fampyra[®] derzeit auf die Gehgeschwindigkeit ausgerichtet ist. Auf dieser Basis haben Sie die Zulassung bekommen, und daran hat sich der Arzt letztlich zu halten.

Herr Dr. Putzki (Biogen Idec):

Da möchte ich teilweise zustimmen, teilweise widersprechen. Die Messung der Gehgeschwindigkeit bei MS-Patienten ist als ein anerkannter Parameter etabliert. Deswegen gibt es auch den Vorschlag in der Fachinformation, in einer klinischen Untersuchung die Gehfähigkeit zu untersuchen. Die Messung der Gehgeschwindigkeit wird als momentan einziger umfassend validierter Test vorgeschlagen. Deswegen gab es keinen Raum, vorzuschlagen, die Gehdistanz, die Gehstrecke über einen gewissen Zeitraum, zu messen. Das alles sind interessante Konstrukte, aber es gibt keinen Endpunkt, der das untersucht.

In der Fachinformation steht auch, dass die Effekte, die dort gemessen werden, durch den Bericht des Patienten über seinen Therapieeffekt zu vervollständigen sind. Das heißt, wenn ich als Neurologe – ich kenne die Situation aus jahrelanger Praxis – einen Patienten behandle, messe ich seine Gehfähigkeit. Wenn er 5 Sekunden schneller läuft als vor Beginn der Therapie, mir aber sagt, er profitiere im Alltag nicht von der Therapie, dann ist das keine erfolgreiche Therapie, und dann ist dieser Patient auch kein Responder.

Beide Untersuchungen, das, was der Arzt im klinischen Setting messen kann, und das, was der Patient berichtet, sind Entscheidungshilfen in der klinischen Praxis. Dazu können Professor Braune oder Herr Lang sicher viel besser Stellung nehmen als ich. Dieser Aspekt ist auch in der Fachinformation widerspiegelt.

Frau Dr. Nahnauer:

Das ist kein Widerspruch. Trotz alledem wird der Eindruck erweckt, es gehe um die Gehfähigkeit und die Alltagskompetenz. Das ist zu hinterfragen, und das ist mit Studien zu hinterlegen; diese sind im Rahmen der Zulassung nachzuliefern.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Professor Limmroth.

Herr Prof. Dr. Limmroth (Klinikum Köln-Merheim):

Ich würde gerne mit einer Illusion aufräumen, nämlich damit, dass wir alles messen und quantifizieren können. Ich bin jetzt seit 23 Jahren Neurologe und habe an über 150 klinischen Studien teilgenommen. Es wäre natürlich extrem wünschenswert, wenn wir jedes Symptom quantifizieren könnten. Wir diagnostizieren, wir sehen Symptome, aber sehr häufig haben wir nicht die Instrumente, etwas zu quantifizieren.

Sie haben eben von Herrn Koehler gehört, dass wir diese Substanz seit vielen, vielen Jahren kennen und nutzen. Die Zulassung einer solchen Substanz war bisher unter anderem dadurch begrenzt oder behindert, dass wir keine entsprechenden Instrumente zur Quantifizierung von Symptomen hatten. Diese Substanzen geben uns jetzt aber die Möglichkeit, Instrumente zu entwickeln. In diesem Lernprozess befinden wir uns weiterhin. Die Studien, die jetzt noch mit Fampyra[®] durchgeführt werden, werden diese neuen Instrumente nutzen. All diese wichtigen Fragen, die Sie haben – ob es Gehqualität und nicht nur Gehgeschwindigkeit ist; das ist ein einfacher Parameter, den man messen kann – werden wir in wenigen Jahren gut beantworten können. Aber, ich denke, es ist ganz wichtig, dass Sie wissen: Viele Instrumente standen uns bisher nicht zur Verfügung, sie müssen erst sehr mühsam entwickelt werden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Auch ich wollte etwas zu diesem Aspekt, sozusagen zu dieser Wunde, fragen. Wenn ich die Schlussfolgerung im EPAR lese, dann sehe ich, dass es dort sehr um pharmakologische Aktivität geht, aber dass die klinische Relevanz dessen, wie der Effekt auf die Gehgeschwindigkeit nachgewiesen wurde, völlig unklar ist. Sie hatten ja zum Teil schon ausgeführt, dass es ein Surrogat ist. Ich habe versucht, mir vorzustellen, was eigentlich die klinische Relevanz davon ist, knapp 8 m zu gehen. Ich sehe kaum, dass jemand über die Straße kommt – das findet sich auch im EPAR –, und ich sehe schon gar nicht, dass er Freunde besuchen kann und Ähnliches. Das wären, um Ihren Ausführungen zu folgen, Aktivitäten des täglichen Lebens, die wir ja schon lange evaluieren. Also, ich denke, viele Fragen bezüglich der klinisch relevanten Verbesserung sind offen. Oder sehe ich das falsch?

Herr Dr. Putzki (Biogen Idec):

Ich glaube, dass weitere Forschung notwendig ist, um ergänzende Aspekte der Medikation zu verstehen. Wir haben eine Zulassung in Europa. Diese ist nicht durch pharmakologische Aktivität erteilt worden, sondern durch ein positives Benefit-Risk-Verhältnis, das durch das CHMP festgestellt worden ist. Der EPAR spricht auch nur von pharmakologischer Aktivität. Der Endpunkt wird ausführlich diskutiert. Beim Timed 25-Foot Walk Test wurden Verbesserungen gesehen, und es gibt keine einzige Publikation, die das infrage stellen würde, was an klinisch relevanter Verbesserung auf Gruppenniveau gesehen werden kann. Es gibt Verbesserungen – das sehen Sie, wenn Sie die Gehfähigkeit allein anschauen – von 25 Prozent. Es gibt zahlreiche Publikationen – nicht von uns, sondern diese sind in den letzten 15 Jahre durch unabhängige Wissenschaftler produziert worden –, in denen steht, dass mindestens 20 Prozent Verbesserung bei diesem Gehstest erforderlich sind, damit es für Arzt und Patienten erkennbar und relevant ist.

Ich glaube, dass dieser neue Endpunkt Diskussionen erfordert. Die Ergebnisse belegen die Wirksamkeit allein anhand dieses objektiven Endpunkts, und zwar zeigen sie, dass sie klinisch relevant und nicht allein ein pharmakologischer Effekt ist. Das wird durch den patientenbezogenen Endpunkt unterstrichen; denn die Patienten empfinden einen Effekt. Dies steht in Assoziation mit einer objektiv messbaren Gehfähigkeit. Unter diesen Bedingungen würde ich Ihnen zustimmen, dass das keine klinische Aktivität darlegt. Es gibt aber eine Assoziation zwischen dem, was objektiv gemessen werden kann, und dem, was Patienten berichten. Dies entspricht sich nicht eins zu eins. Wir gehen nicht mit dem Patienten nach Hause und messen zum Beispiel seine Gehfähigkeit auf dem Weg von der Küche bis ins WC, sondern wir messen sie im klinischen Setting. Der Rest muss mit einem psychometrisch validierten Fragebogen gefragt werden. Das haben wir gemacht.

Die weitere Forschung wird mit Sicherheit auch das untersuchen, was Sie erwähnt haben, also Aspekte des täglichen Lebens, die nicht direkt mit der Gehfähigkeit zu tun haben. Diese Forschung werden wir in den nächsten fünf Jahren durchführen.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KH Bad Mergentheim):

Ich muss sagen: Ich habe sehr viel Verständnis für die Frage, was es bedeutet, 8 m gehen zu können, also was man daran messen kann. Wir haben uns mit der Validierung der Messinstrumente zur Gehgeschwindigkeit und Gehstrecke beschäftigt. Es ist, glaube ich, wichtig, zu sagen, dass diese 7,6 m Gehstrecke ganz gut mit längeren Gehstrecken korreliert. Ob nun 2 Minuten Walk Test oder 10 Minuten Walk Test, das alles korreliert sehr gut mit dieser kurzen Gehstrecke.

Wir haben zusammen mit der Sportmedizin in Erlangen auch Accelerometer-Daten erhoben. Accelerometer sind Geräte, die man sieben Tage trägt. Sie zeigen dreidimensional, wie sich Patienten mit MS bewegen. Das ist wahrscheinlich der beste Test, den man im täglichen Leben machen kann, und auch das korreliert sehr gut mit dem Test über 7,6 m Gehstrecke. Von daher ist das ein pragmatisches Instrument für klinische Studien. Da es ja letztlich auch ein bisschen um Zeit und Aufwand geht, ist das sehr geeignet. Ich denke, es ist wichtig, darauf hinzuweisen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Jetzt noch Herr Braune. Dann sollten wir dieses Kapitel „zweckmäßige Vergleichstherapie“ langsam abschließen. Wir sind immer noch bei diesem Thema, allerdings haben wir schon einiges zum Zusatznutzen gehört. Den Punkt will ich direkt danach aufrufen. Herr Braune.

Herr Prof. Dr. Braune (NeuroTransConcept):

Ich glaube, wir sind vielleicht gar nicht so weit voneinander entfernt. Es besteht ja Konsens darüber, dass weder Lebensqualität noch Gehfähigkeit eindimensional abgebildet werden können. Gerade dass wir im Bereich der Versorgungsforschung sehen, dass die Summenparameter Lebensqualität und Gehfähigkeit und auch die Subscores im EDSS unter der Therapie ja wirklich signifikant besser werden, ist, wie ich finde, ein hartes Kriterium. Man kann natürlich immer sagen, dass man dies und jenes gerne noch mit dabei hätte, aber dass man dies überhaupt zeigt, macht schon einen Unterschied zu all dem, was wir bisher in diesem Therapieumfeld gesehen haben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Ich würde jetzt gerne zum Thema **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens** übergehen. Einmal unterstellt, die Vergleichstherapie wäre in Ihrem Sinne angenommen, dann müssten Sie ja jetzt Ausführungen dazu machen, wie Sie den Zusatznutzen quantifizieren. Da ging es hin und her. Die einen haben gesagt, das ist moderat, dann haben andere gesagt: Na ja, da wo es eine Response gibt, ist durchaus ein bisschen mehr. Das müssen wir noch einmal von Ihnen dargelegt bekommen. Wie würden Sie selber den Zusatznutzen bezogen auf die Patienten, die davon profitieren, einstufen? – Herr Putzki, bitte.

Herr Dr. Putzki (Biogen Idec):

Wir haben schon viele Aspekte diskutiert. Ich möchte versuchen, die Diskussion auf zwei Teilaspekte zu bringen, die uns helfen können, zu verstehen, wie groß der Zusatznutzen ist, und Ausmaß und Wahrscheinlichkeit klarzustellen. Ich bin überzeugt – das kann ich vorweg sagen –, dass wir darstellen können, dass ein beträchtlicher Zusatznutzen durch die Zulassungsstudien belegt werden kann.

Der erste der beiden Teilaspekte, die ich ansprechen möchte, betrifft die vom G-BA definierte Vergleichstherapie, nämlich die Physiotherapie. Aus unserer Sicht ist die Physiotherapie kein geeigneter Vergleichsparameter. Die Physiotherapie ersetzt nicht *Fampyra*[®], und *Fampyra*[®] ersetzt nicht die Physiotherapie. Solche Studien sind akademisch interessant, aber sie sind aufgrund der Argumente, die wir hier sehr ausführlich diskutiert haben, in dieser Indikation weder sinnvoll noch aus Sicht eines Medikamentenentwicklers möglich. Aber nur weil methodologisch, auch nach den IQWiG-Kriterien, ein solcher Vergleich nicht zu führen ist, müssen wir nicht infrage stellen –das würde ich wiederum definitiv infrage stellen –, dass kein Zusatznutzen für *Fampyra*[®] vorliegt.

Damit komme ich zum zweiten Aspekt, den ich bei meinen Ausführungen gerne zur Sprache bringen möchte, nämlich: Was ist der Zusatznutzen von *Fampyra*[®] im Vergleich zur optimierten Standardtherapie? Auch Herr Grüne hat das angesprochen, nämlich: Was bedeutet optimierte Standardtherapie? Ich möchte dem gerne die Frage hinzufügen: Inwieweit stellen Zulassungsstudien optimierte Standardtherapien dar? Das Einschlusskriterium für diese Studie war sehr breit. Das heißt, Patienten, die eine moderate bis schwere objektive Gehfähigkeit hatten, konnten in diese Studie eingeschlossen werden. Sämtliche krankheitsmodifizierenden MS-Therapien waren erlaubt, sofern sie individuell als indiziert betrachtet wurden. Das waren Interferon beta, *Glatirameracetat*, *Natalizumab*. *Sämtliche MS-Therapien, die Sie kennen, wurden parallel in dieser Studie eingesetzt. Zwei Drittel der Patienten erhielten eine solche verlaufsmodifizierende MS-Therapie. Das Gleiche gilt für die Komedikationen. Patienten in dieser Studie konnten ein breites Spektrum an Komedikationen bekommen. Das konnte Schmerztherapie sein, das konnte antidepressive Therapie sein.*

Ich möchte gerne noch einmal auf den Punkt Spastik zu sprechen kommen, auch weil er bei der Vergleichstherapie eine Rolle spielt. In der Studie waren zahlreiche Patienten mit Spastik. Von den Patienten, die eine Spastik hatten, die mindestens moderat ausgeprägt war, waren 60 Prozent der

Patienten antispastisch vorbehandelt. Das alles waren individuelle Behandlungsentscheidungen, die vor dieser Studie getroffen worden sind. Das ist Standard of Care. So gingen die Patienten in diese Studie – aufgrund dieser individuellen Entscheidung.

Das Gleiche gilt auch für die Physiotherapie. In dieser Studie hatten etwa 16 Prozent der Patienten ein individuelles Therapieregime, das dem Kriterium Physiotherapie entspricht. Das ist nicht standardisiert, das ist nicht so erfasst worden. Ich glaube, wir haben ausreichend Kommentare dazu gehört, dass ein standardisiertes Physiotherapieregime für diese Indikation auch nicht denkbar ist.

In diesen Studien wurde Fampyra® randomisiert kontrolliert gegen Placebo getestet. Die optimierte Standardtherapie war in gleicher Weise auf diese beiden Gruppen verteilt. Dann wurden Responder bestimmt – das war ein vordefinierter primärer Endpunkt – und sämtliche sekundären Analysen durchgeführt. Auf Fampyra® haben in dieser Studie zwischen 37 und 42 Prozent der Patienten angesprochen. Das heißt, das sind die Patienten, die erfolgreich nach dem Responder-Kriterium – das war strikt und wurde für alle Patienten über ein breites Behinderungsspektrum hinweg angewendet – behandelt werden konnten. Im Vergleich dazu haben 10 Prozent der Patienten auf die Placebo-Therapie angesprochen.

Also: Viermal mehr Patienten haben auf die Fampyra®-Therapie angesprochen als auf Physiotherapie. Es ist Klasse-1-Evidenz, dass in diesem Szenario von vorbestehender optimierter Standardtherapie Fampyra® einen Zusatznutzen im Vergleich zu Placebo on top leisten kann. Das ist das, was aus unserer Sicht einen beträchtlichen Zusatznutzen aufgrund der Zulassungsstudien belegen kann.

Abschließend noch drei Punkte zum angesprochenen Therapieeffekt:

Erstens. Es wurde in Zahlen ausgedrückt, um wie viel sich die Gehgeschwindigkeit bei einer Strecke von 8 m verbessern kann; da fallen Zahlen wie 2 Sekunden. Ich glaube, für jemanden, der gehesund ist und nicht mit einem Gehstock nur maximal 100 m gehen kann, ist es relativ leicht, das zu trivialisieren. Ich möchte das wirklich nicht trivialisieren; denn das geht weit darüber hinaus. Grund dafür, dass ich das erwähne, ist: Die Gehfähigkeit wurde gemessen, soweit sie in einem solchen klinischen Setting messbar ist, und die Ergebnisse wurde vervollständigt durch den Patientenbericht. Das ist aus Entwicklersicht eine sehr umfassende Erfassung der Gehfähigkeit bei betroffenen Patienten. Die Effektgröße, die wir bei den Respondern festgestellt haben – 25 Prozent Verbesserung der Gehgeschwindigkeit –, überschreitet das Maß all dessen, was in der Literatur als relevante Verbesserung klassifiziert ist. Das ist ein klinisch relevanter Effekt und kein pharmakologischer Effekt. Wir hätten auch keine Zulassung mit einem rein pharmakologischen Effekt.

Zweitens. Was sind 25 Prozent für MS-Patienten? Wir reden ja von einer Erkrankung, die lebenslang besteht. Was bedeutet das im Langzeitkrankheitsverlauf? Mit Blick auf die Daten von Patienten mit progredienter Multipler Sklerose aus anderen Studien, die wir gemacht haben, stellen wir fest: Sie verlieren auf diesem Endpunkt, diesem Gehgeschwindigkeitstest, über zwei Jahre 18 Prozent ihres Gehvermögens oder ihrer Gehgeschwindigkeit. Wenn ein Patient – ich versuche, das Gruppenniveau auf den Einzelpatienten zu bringen – also den typischen Therapieeffekt von 25 Prozent Verbesserung eines Responders bekommt, ist das mehr, als der Patient in den letzten zwei Jahren an Gehgeschwindigkeit verloren hat. Das ist nicht trivial. Wenn das für einen Patienten in dieser Situation der Erkrankung eintritt, finde ich das äußerst relevant. Das ist für betroffene Patienten ein beträchtlicher Zusatznutzen, auf den daraus geschlossen werden kann.

Dritter Punkt – ich kann es kurz machen; wir haben schon viel darüber gesprochen –: der MSWS-12 als patientenbezogener Endpunkt. Die Ergebnisse zeigen, dass sich bei Patienten, bei denen in der klinischen Studie oder in der klinischen Praxis Effekte gemessen werden können, diese auch im Alltag des Patienten reflektieren. Dabei geht es um Verbesserungen, die weit über das hinausgehen, was man im klinischen Studiensetting messen kann, wie zum Beispiel Treppensteigen, die Notwendigkeit, Gehhilfen einzusetzen, die Gehstrecke, die Distanz, die zurückgelegt werden kann, die Gehsicherheit und weitere Aspekte. All das erlaubt nach unserer Überzeugung, darauf zu schließen, dass die Zulassungsstudien in diesem Szenario einen Beleg dafür liefern, dass Fampyra® für MS-Patienten einen erheblichen Zusatznutzen darstellt.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Herr Putzki. – Gibt es dazu Fragen oder weitere Anmerkungen? – Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer:

Ihr letzter Satz hat mich etwas verwirrt. Vielleicht haben Sie mich in Ihren Ausführungen auch irgendwo zurückgelassen. Sie sind eingestiegen mit „beträchtlich“ und kommen im letzten Satz bei „erheblich“ an -

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ich glaube, das sollten wir jetzt nicht so - -

Frau Dr. Nahnauer:

- und haben ganz viele Fragen zum Nutzen noch zu klären. Habe ich mich da verhört, oder habe ich das missverstanden?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Zum Wort „erheblich“: Ich glaube, das war jetzt keine juristische Ausführung. Wir haben diese drei Stufen: Erheblich ist sozusagen heilend, beträchtlich ist die mittlere Ebene. Ich glaube, Sie haben eben eher für die mittlere Ebene plädiert. Oder waren Sie jetzt wirklich dieser Meinung?

Herr Dr. Putzki (Biogen Idec):

Meine Kollegin hat so gezeitert wie Sie. Beträchtlicher Zusatznutzen ist juristisch und inhaltlich - -

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Ich wollte Sie jetzt nicht korrigieren, sondern habe es so gewertet, dass Sie auf der Ebene „beträchtlich“ geblieben sind und sich am Ende nur noch einmal gesteigert haben, um die Bedeutung herauszustellen. Ich würde das jetzt als Vortrag auf dem Niveau „beträchtlich“ werten. Ist das so?

Herr Dr. Putzki (Biogen Idec):

Damit bin ich sehr einverstanden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. Danke. Wir müssen das hinterher sowieso noch bewerten. Aber jetzt geht es darum, zu erfassen, welches Ausmaß Sie Ihrem Produkt beimessen. Und da, glaube ich, nehmen Sie – das konnte man ja auch dem Inhalt Ihres Vortrags entnehmen – für Ihr Produkt in Anspruch, einen beträchtlichen Zusatznutzen nachweisen zu können. Das halten wir jetzt fest.

Es gibt keine weiteren Wortmeldungen. Wir haben aber noch zwei Punkte zu erörtern. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Mich beschäftigen sehr die Infektionen im Harntrakt. Das sind ja klassische Auslöser für Schübe. Deswegen die Frage: Welche Infektionen waren das? Sie haben das ja sicherlich näher analysiert. Haben Sie in den klinischen Studien Schübe erhoben?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Putzki.

Herr Dr. Putzki (Biogen Idec):

Das ist ein ganz wichtiger Aspekt, den Sie hier ansprechen. Harnwegsinfektionen sind häufig bei MS-Patienten und führen zur Verschlechterung der Erkrankung. Passager können als Schübe interpretiert werden. In den Studien haben etwa 4 Prozent mehr Patienten mit *Fampyra*[®] gegenüber Placebo Symptome aufgewiesen, die als Harnwegsinfektionen codiert worden sind. Diese Infektionen sind aber nicht durch Urinalysen als Infektion nachgewiesen worden. Die wissenschaftlich wahrscheinlichste Erklärung für die Codierung dieser Symptome als Urinary Tract Infection, Harnwegsinfektion, ist, dass *Fampyra*[®] ausschließlich über die Niere ausgeschieden wird. In der Blase kommt es zu hohen Konzentrationen. In Tierexperimenten zeigt sich, dass diese hohe Konzentration die Blasenmuskulatur stimuliert. Das kann als unangenehmer Effekt empfunden werden, was in der Studie zu der Codierung als Harnwegsinfektion geführt hat. Es gab keinerlei Berichte über Krankheitsverschlechterungen im Rahmen dieser Symptome. Nur ein Kommentar aus dem Post-Marketing-Setting: Es ergibt sich auch kein Hinweis darauf – die Patientenzahlen, die wir haben, sind ja durchaus beträchtlich –, dass es zu weitergehenden, schwerwiegenden Wirkungen oder Nebenwirkungen im Post-Marketing-Setting kommt, die in irgendeiner Weise mit Harnwegsinfektionen zu tun haben.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Grell noch einmal.

Frau Dr. Grell:

Bitte verzeihen Sie mir noch eine Nachfrage: Ist der Urin nicht untersucht worden, oder haben Sie im Urin nichts gefunden? Das ist ja ein wesentlicher Unterschied.

Herr Dr. Putzki (Biogen Idec):

Der Urin ist nur in wenigen Fällen untersucht worden, weil der klinische Besuch im Abstand zur klinischen Visite stattgefunden hat. Wenn man eine Woche, nachdem der Harnwegsinfekt ausgeheilt ist, die Urinanalyse macht, findet man nichts mehr, codiert das in der klinischen Studie aber als Harnwegsinfektion. In den neuen Studien, die wir durchführen, haben wir das allerdings zum Anlass genommen, ein weiteres Auge darauf zu werfen. Bislang ergibt sich weder aus unseren Studien noch aus dem Post-Marketing-Setting eine alarmierende Komplikation, die daraus hervorgehen könnte. Ich glaube, die wissenschaftliche Plausibilität der Analyse – durch hohe Konzentration wird die Blasenmuskulatur stimuliert – ist gegeben, kann, wie ich gerade sehe, Sie aber nicht überzeugen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Wir wollen dazu noch einmal die Wissenschaftsseite befragen. Herr Professor Hemmer.

Herr Prof. Dr. Hemmer (TU München):

Aus Sicht des Klinikers stellt die Harnwegsinfektion bei Fampridin kein Problem dar. Ich würde gerne noch einmal die publizierte Phase-III-Studie – das ist die Wenzel-Studie – zitieren. Hier wird gegenübergestellt: Unter den 72 Patienten in der Placebo-Gruppe hatten 14 Prozent eine Urinary Tract Infection, in der Fampridin-Gruppe waren es ebenfalls 14 Prozent. Also, ich sehe hier wirklich kein Zeichen dafür, dass die Infektion der Blase ein Kritikpunkt sein sollte. Das ist auch das, was wir in der Praxis sehen.

Herr Dr. Putzki (Biogen Idec):

Ich darf nur der Vollständigkeit halber die Ergebnisse dazu nennen. Wenn wir alle Ergebnisse der Phase-II- und der beiden Phase-III-Studien poolen, dann sind die Endergebnisse 10 Prozent vs. 14 Prozent mit den genannten Implikationen. Da stimme ich Herrn Hemmer voll und ganz zu.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Gut. – Frau Professor Dr. Gundert-Remy.

Frau Prof. Dr. Gundert-Remy (AkdÄ):

Ich wollte auch noch einmal auf das Nebenwirkungsprofil zu sprechen kommen. Es ist zwar von den Kollegen gesagt worden, dass sie in der bisherigen Anwendung keinerlei Probleme gesehen haben. Aber es handelt sich ja hier um ein retardiertes Präparat. Es ist deswegen retardiert worden, weil bei früheren Anwendungen, die hier als Off-Label-Use bezeichnet worden sind, des nichtretardierten, also schnell freisetzenden Präparates, wahrscheinlich bedingt durch die Spitzenspiegel, doch sehr häufig Krampfanfälle aufgetreten sind. Das war auch im Tierversuch so.

(Zurufe: Nein, das stimmt nicht! Das ist Quatsch!)

Entschuldigung! Das steht im Assessment – –

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Lassen Sie bitte Frau Professor Gundert-Remy ausreden.

Frau Prof. Dr. Gundert-Remy (AkdÄ):

Das steht aber im Assessment Report des EPAR. Das haben Sie vielleicht nicht gesehen. Es ist so, dass im Tierversuch sowohl bei Maus als auch bei Ratte ebenfalls Krampfanfälle aufgetreten sind – das steht ebenfalls im Report des EPAR – und dass das im EPAR als ein Problem diskutiert worden ist. Es ist auch so, dass das Arzneimittel renal eliminiert wird zur Vermeidung. Ich finde das ganz in Ordnung. Das ist ganz korrekt gemacht. Ich finde, auch die Retardierung ist gut gemacht. Damit ist dieses Problem offensichtlich erkannt und auch adressiert worden; denn zur Vermeidung von überhöhten Konzentrationen sind nun Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ausgeschlossen, und

es wird verlangt bzw. angeraten, vor Einsatz des Arzneimittels eine Prüfung der Nierenfunktion durchzuführen. Das steht auch so in der Fachinformation. Das wollte ich zur Abrundung sagen.

Im Hinblick auf die Einstufung, ob die Veränderung hinsichtlich der Gehgeschwindigkeit als sozusagen graduiert, als stark wirksam oder weniger stark wirksam, als beträchtlicher Zusatznutzen zu sehen ist, will ich sagen: Es fiel unseren Experten schwer – wir haben ja mehrere Experten dazu befragt –, zu einer gemeinsamen Stellungnahme zu kommen. Zumindest wurde das als „klinisch relevant“ eingeschätzt, wobei über das Ausmaß der Relevanz keine Einigung erzielt werden konnte. Aus den Diskussionen unter unseren Experten ging eher hervor, dass der hohe Zusatznutzen, wie er vom pharmazeutischen Unternehmen reklamiert wird, von unseren Experten nicht gesehen wird.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Frau Professor Gundert-Remy. – Jetzt hatten sich noch Herr Limmroth und Herr Koehler gemeldet. Danach sollten wir zum Abschluss kommen. – Herr Limmroth.

Herr Prof. Dr. Limmroth (Klinikum Köln Merheim):

Es ist natürlich unbestritten: Die retardierte Form ist besser verträglich. Ich möchte nur daran erinnern, dass wir diese Substanz seit Anfang der 90er-Jahre benutzen. In dieser Zeit habe ich sowohl bei meiner vorherigen Stelle als auch am Klinikum Köln – dort bin ich seit knapp sieben Jahren – bestimmt 100 Patienten mit der nichtretardierten Form behandelt und nicht einen einzigen Krampfanfall gesehen. Das ist sicherlich statistisch relevant, aber das ist die klinische Erfahrung, die sicher sehr viele Kollegen teilen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Herr Koehler.

Herr Prof. Dr. Koehler (MSK Berg):

Ich will dazu auch eine kurze Bemerkung machen. Wir alle wissen, dass diese Nebenwirkungen dosisabhängig sind. Bei einer Dosierung von 20 mg am Tag sieht man auch bei der nichtretardierten Form in der Regel solche Komplikationen nicht; diese hat man ab 60 mg aufwärts. Wenn bestimmte Dispositionen der Patienten vorliegen und man das ordnungsgemäß anwendet, kann man das Risiko gut managen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Herr Sauer.

Herr Sauer (Novartis Pharma):

Ich habe noch eine Frage, die sich für mich aufgrund einer Bemerkung von Herrn Putzki ergeben hat. Der pharmazeutische Unternehmer ist hier teilweise von der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abgewichen. Jetzt wurde hier dargelegt, dass viele Patienten diese Physiotherapie sowieso add-on bekommen, in welcher Form auch immer. Im vorherigen Kapitel haben wir gelernt, dass man nach der Heilmittelrichtlinie nicht weiß, wie die Beziehung ist. Jetzt haben Sie gesagt, versus Physiotherapie könne man eine Studie, die IQWiG-Kriterien entspricht, so nicht durchführen. Deshalb meine Frage an Frau Wieseler: Ist das so? Und, wenn nein, wie müsste eine solche Studie aussehen?

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler:

Grundsätzlich denke ich – wenn das die Frage ist, über die jetzt diskutiert wird –, dass eine randomisierte vergleichende Studie gegen eine Physiotherapie durchzuführen wäre. Unabhängig davon ist über die Frage zu diskutieren – das haben wir heute ausführlich gemacht –, ob das ein sinnvoller Vergleich ist. Aber rein theoretisch ist so eine Studie aus meiner Sicht durchzuführen.

(Herr Sauer (Novartis Pharma): Wie denn?)

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Die Frage ist auf theoretischer Grundlage beantwortet. Hier geht es ja primär darum – so habe ich das jedenfalls verstanden –, ob diese Vergleichstherapie, also gegen Physiotherapie zu vergleichen, richtig ist oder ob es nicht eher ein Add-on-Vergleich sein müsste. Es geht also darum, ob es egal ist,

dass Physiotherapie gemacht wird, da die Wirkung, wenn es sie gibt, unabhängig davon zu sehen ist, und dass man daher nicht gegen Physiotherapie vergleichen, sondern einen Add-on-Vergleich machen sollte. So ist das bei mir angekommen. Darüber müssen wir natürlich hinterher noch entscheiden. Die abstrakte Frage, wie man so eine Studie machen könnte, bringt uns jetzt nicht sehr viel weiter, Herr Sauer, oder? – Herr Putzki.

Herr Dr. Putzki (Biogen Idec):

Ich will einen weniger abstrakten Kommentar zu Ihrer Anmerkung machen, Frau Wieseler. Ich glaube, dass die Problematik beginnt, wenn Sie als pharmazeutischer Unternehmer für eine Intervention, für die in der Indikation quantitativ kein Wirksamkeitsnachweis erbracht werden kann, diesen festlegen, um sich dann selbst dagegen zu vergleichen. Das ist die Problematik, die ich sehe. Als Novartis oder als Biogen Idec müssten wir Ihnen, dem G-BA, ein standardisiertes Physiotherapie-Regime vorschlagen; ich weiß nicht, wie begeistert Sie davon wären. Dann würden wir das als Add-on-Vergleich oder als kontrollierte Studie gegen Placebo testen. Ich möchte die Machbarkeit und auch die Glaubwürdigkeit dessen, was wir in einem solchen Fall untersuchen würden, ernsthaft infrage stellen, Frau Wieseler.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Grell.

Frau Dr. Grell:

Ich möchte Frau Wieseler beispringen. Ich bin völlig überrascht, welche konträren Aussagen wir hier zur Krankengymnastik gehört haben. Bei Ihnen in der Marianne-Strauß-Klinik, wie ja in vielen MS-Kliniken, gehört das mit zum Standardprogramm. Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie führt das schon in den Leitlinien 2008 unter den symptomatischen Therapien als Standardtherapie, interessanterweise mit immer besseren Daten, und dann wird hier so berichtet, als ob wir auf die Krankengymnastik verzichten könnten. Das würde ich nicht so sehen.

(Zurufe: Nein! Das stimmt doch gar nicht!)

Ich denke, die Krankengymnastik hat eine große Relevanz für die Patienten. Wir haben kein einziges standardisiertes Verfahren – das würde ich mir als Hersteller vielleicht wünschen –, aber aus der Versorgungssicht muss ich natürlich sagen: So wie die symptomatische Therapie im Hinblick auf den individuellen Patienten angesetzt wird, würde ich mir den Vergleich wünschen. Wir sollten nicht sagen, dass er gar nichts bekommen sollte oder dass uns das nicht interessiert. Ich denke, dass wir eine Studie machen könnten, in der man dem Arzt sagt: Mach für den jeweiligen Patienten adäquate Therapie.

Wir machen in der Hypertonie-Behandlung ja auch nichts anderes. Dort haben wir eine Run-in-Phase und sagen, dass der Patient erst einmal optimal eingestellt werden soll. Wir definieren höchstens, was er vielleicht nicht bekommen soll. Also, ich sehe es nicht so, dass man solch eine Studie überhaupt nicht machen kann. Sie werden nicht eine Studie machen können, in der sie allen Patienten vorschreiben, welche und wie viel Krankengymnastik sie bekommen. Ich glaube, so eine Studie brauchen wir auch nicht.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Der Sachverhalt ist schon relativ klar dargestellt. Sie sagen: Man kann nicht gegen die Physiotherapie vergleichen, sondern müsste, wenn, dann einen Add-on-Vergleich machen. Man soll also schauen, welchen Zusatzeffekt es hat, und nicht, welchen Effekt es als Alternative hätte. So habe ich Ihre Ausführungen jedenfalls verstanden. – Herr Professor Mäurer.

Herr Prof. Dr. Mäurer (KH Bad Mergentheim):

Ich würde dem auch ganz gerne widersprechen. Ich denke nicht, dass solch eine Studie machbar ist. Damit möchte ich nicht die Physiotherapie an sich diskreditieren. Sie ist ganz wichtig; das zeigt die Erfahrung. Wir geben ja auch pro Jahr 3 Milliarden Euro dafür aus. Von daher kann man natürlich auch eine vernünftige Evaluation dieser Methode erwarten; das denke ich schon.

Das Problem ist: Was macht Physiotherapie? Wir haben ja die verschiedenen Modelle, zum Beispiel Salutogenese. Schon allein die Zuwendung, die gegeben wird, und die Verhaltensänderung, die die Physiotherapie bewirkt, sind eventuell therapieentscheidend. Wie wollen Sie so etwas placebokontrolliert untersuchen? Das geht nicht. Sobald Sie sich dem Patienten zuwenden, sich mit dem Problem

beschäftigen, können Sie das nicht mehr in vernünftigen Studiensettings untersuchen. Das heißt, aus meiner Sicht kann man nur einen Add-on-Vergleich machen bzw. verschiedene Sachen gegeneinander testen. Sobald Sie mit dem Patienten arbeiten, haben Sie Effekte, und die sind in der Regel, wenn Sie ein physiotherapeutisches Setting haben, positiv. Von daher denke ich, dass eine richtig kontrollierte Studie „Physiotherapie gegen Placebo-Physiotherapie“, nie funktionieren wird. Deswegen möchte ich dem ganz klar widersprechen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Herr Lang.

Herr Dr. Lang (Neuro TransConnect):

Auch ich wollte das unterstützen. Wir haben ja gehört: Physiotherapie ist multimodal. Physiotherapie ist nicht so standardisierbar, wie wir es zum Beispiel jetzt fordern und für die Testung eines Medikamentes fordern würden.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler:

Nur ganz kurz. Hier scheint ein Missverständnis vorzuliegen. Es geht mir nicht um eine Prüfung von Physiotherapie, sei es gegen Placebo oder gegen Fampridin. Ich möchte, wie gesagt, die Frage, ob das die richtige Vergleichstherapie ist, außen vor lassen. Ich habe die Frage so verstanden: Ist eine Studie gegen Physiotherapie möglich? Sie ist natürlich möglich. So wie Frau Grell es beschrieben hat, könnte in der Physiotherapiegruppe für jeden Patienten individuell die adäquate Physiotherapie gewählt werden, und in der Vergleichsgruppe würde ein anderes Therapieregime gegeben. Wenn ein Teil der Effekte der Physiotherapie auf der Zuwendung beruhen, dann, finde ich, ist es vollkommen adäquat, dass das so in der Studie abgebildet wird.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Jetzt noch Herr Putzki und dann sollten wir diesen Komplex abschließen.

Herr Dr. Putzki (Biogen Idec):

Ich wollte nicht den Eindruck erwecken, dass ich den Nutzen der Physiotherapie oder Rehabilitation bestreite; das ist wirklich nicht der Fall. Mein Schwerpunkt war – und das ist hoffentlich deutlich geworden – die Frage, ob es in dieser Indikation, in dieser Patientenpopulation eine quantifizierbare Evidenz gibt. Die gibt es nicht. Deswegen können wir dies – die Vergleichstherapie war ja vom G-BA definiert – aufgrund eines adjustierten indirekten Vergleiches nicht nachweisen.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank. – Wir kommen zu der **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**. Gibt es da Dis-sens, den wir aufklären müssten, oder entsprechen die Zahlen, die Sie dargelegt haben, den IQWiG-Zahlen? Gibt es da Unterschiede?

Frau Patel (Biogen Idec):

Ich möchte gerne sagen, dass wir uns der Meinung des IQWiG anschließen, dass die Zielpopulation zwischen 43.100 und 49.900 Patienten umfasst.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Danke. – Wir kommen zu den **Therapiekosten**. Gibt es da unterschiedliche Auffassungen?

Frau Patel (Biogen Idec):

Wir möchten gerne auf die Kosten der Vergleichstherapie, der Physiotherapie eingehen. Wir sind wie das IQWiG der Meinung, dass gemäß Heilmittel-Richtlinie innerhalb des Regelfalls oder außerhalb des Regelfalls behandelt werden kann. Wir meinen aber, dass MS-Patienten mit einem EDSS 4 bis 7, die eine fortschreitende Erkrankung und eine Gehbehinderung haben, aus zwei Gründen immer außerhalb des Regelfalls behandelt werden. Die Heilmittel-Richtlinie legt fest, dass, wenn eine Behandlung innerhalb einer Gesamtmenge des Regelfalls nicht abzuschließen ist, dann regelhaft eine langfristige Behandlung und Verordnung möglich ist. Bei diesen Patienten ist dies der Fall, daher sollte eine langfristige Behandlung stattfinden.

Auch haben wir die Frage, wie wir die Kosten der Physiotherapie berechnen sollen, im Rahmen des Beratungsgesprächs angesprochen. Uns wurde gesagt, dass das Medikament regelmäßige Einnahmen vorsieht und deswegen auch bei der Vergleichstherapie nur die Kosten einer fortlaufenden Physiotherapie oder Krankengymnastik zu berücksichtigen sind. Das ist auch im Protokoll des Beratungsgesprächs schriftlich festgehalten.

Das IQWiG hat außerdem eine Ziffer zur Physiotherapie hinzugefügt: die 20501. Die 20501 ist eine Ziffer, die nicht spezifisch zur Behandlung von Bewegungsstörungen vorgesehen ist und auch nur 15 bis 25 Minuten beinhaltet, was wir als inadäquat ansehen. Es gibt Ziffern, die spezifisch zur Behandlung von Bewegungsstörungen vorgesehen sind und auch von speziell ausgebildeten Therapeuten zu erbringen sind. Das sind die Ziffern 20710 bis 20712. Diese sind auch aufgeführt, und wir würden sagen, dass nur diese Ziffern zur Behandlung von gehbehinderten Patienten relevant sind.

Wir möchten auch gerne darauf aufmerksam machen, dass die Vergütungsvereinbarung zur Heilmittel-Richtlinie vom Jahr 2012 beachtet werden sollte, wenn wir über die Höhe der Beträge der einzelnen Ziffern sprechen. Vom IQWiG wurde die aus dem Jahr 2009 gewählt. Seitdem gibt es zwei neue Vergütungsvereinbarungen: aus dem Jahr 2011 und aus dem Jahr 2012. Wir möchten Sie bitten, die neuesten zu verwenden. – Vielen Dank.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank, Frau Patel. Jetzt habe ich noch eine Wortmeldung von Herrn Professor Hemmer.

Herr Prof. Dr. Hemmer (TU München):

Vielleicht noch eine Anmerkung zu den Patientenzahlen. Ich halte diese für relativ hoch gegriffen. Wir gehen davon aus, dass wir 120.000 MS-Patienten haben. Wir betrachten ja nur die Gruppe mit EDSS 4 bis 7, und wir haben eine Ansprechrate von 30 Prozent. Daher glaube ich, ist die Zahl 40.000 relativ hoch gegriffen. Realistisch wäre – wir haben das gerade durchgerechnet – eine Zahl von 20.000 bis 30.000. Das scheint mir eine realistische Schätzung zu sein.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Frau Patel.

Frau Patel (Biogen Idec):

Die 41.000 bis 49.000 beziehen sich auf die Zielpopulation im Dossier. Das sind die EDSS 4 bis 7. Das ist nicht die Untergruppe der Responder. Da gebe ich Ihnen recht, Herr Professor Hemmer.

Herr Dr. Hess (Vorsitzender):

Vielen Dank für diese Klarstellung.

Wenn es keine weiteren Wortmeldungen gibt, schließe ich auch diese Anhörung ab. Wir werden jetzt alles auswerten und dann eine Entscheidung vorbereiten. Ich wünsche Ihnen noch einen guten Resttag in Berlin oder da, wo Sie hin müssen. Alles Gute und auf Wiedersehen!

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: B-011 (Fampridin)

Stand: 20.06.2011

Indikation für die Recherche: Multiple Sklerose, Gehfähigkeit bei Erwachsenen.
Berücksichtigte Wirkstoffe: Nicht-medikamentöse Therapie.

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Multiple Sklerose- Gefähigkeit“ durchgeführt. Die Recherche wurde am 14.06.2011 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die Recherche ergab 38 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden 9 Quellen eingeschlossen. Ein RCT von besonderer Bedeutung wurde ergänzend eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 10 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

| |
|---|
| G-BA/IQWIG/DMPs |
| <i>Es liegen keine Beschlüsse, Berichte oder Empfehlungen zu dieser Indikation vor.</i> |

| Cochrane Reviews | |
|---|--|
| Cochrane Review: Rietberg et al., 2005 | <p>Systematischer Review nach RCTs zur Effektivität von Bewegungstherapie bei Patienten mit MS</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Endpunkte/Ziel:</u> Tägliche Aktivitäten und Gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> • Messverfahren: Gemessen wurde an einem oder mehreren der folgenden Kodes ('International Classification of Functioning' (ICF)): <ul style="list-style-type: none"> • Kode b455 (exercise tolerance functions) • Kode d410 (changing basic body position) • Kode d415 (maintaining a body position) • Kode d430 (lifting and carrying objects) • Kode d435 (moving objects with lower extremities) • Kode d440 (fine hand use) • Kode d445 (hand and arm use) • Kode d450 (walking) • Kode d455 (moving around) • Kode d460 (moving around in different locations) • Kode d510 (washing oneself) • Kode d530 (toileting) • Kode d540 (dressing) • Kode d550 (eating) • Kode d560 (drinking) ○ <u>Definition Bewegungstherapie des Autors:</u> "a series of movements with the aim of training or developing the body by a routine practise or as a physical training to promote good physical health" (Webster's New World Dictionary 1982) → Alle Interventionen in den Studien in diesem Reviews entsprachen dieser Definition. <p>Interventionen: Rehabilitation, Physiotherapie, Training, Funktionales Training, körperliches Training zuhause, Wasserübungen.</p> |

| | |
|---|--|
| | <p>Ergebnisse (keine gepoolte Analyse; qualitative Bewertung anhand Evidenzlevel→ Ergebnisse von 'best evidence synthesis'):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Bewegungstherapie vs. keine Bewegungstherapie (basierend auf 6 qualitativ hochwertigen RCTs; N (Total)= 164):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Starke Evidenz:</u> Signifikante Vorteile von Bewegungstherapie hinsichtlich Muskelkraft, Funktion der Bewegungstoleranz und Mobilitätsbezogene Aktivitäten wenn verglichen wird gegen keine Bewegungstherapie. ○ <u>Moderate Evidenz:</u> Signifikante Verbesserung unter der Bewegungstherapie gegenüber keiner Bewegungstherapie hinsichtlich Gemütszustand und Hand und Armfunktion. ○ <u>Keine Evidenz:</u> Keine Evidenz, dass Bewegungstherapie einen signifikanten Effekt auf die Endpunkte: Blutfette, Körperbau, EDSS, Erschöpfung, kognitive Störung, ADL und HRQoL hat. ○ <u>Bewegungstherapie vs. andere Bewegungstherapie (Kontrolle) (basierend auf 3 qualitativ hochwertigen RCTs, N= 96):</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Keine Evidenz:</u> Kein Beleg, dass eine bestimmte Bewegungstherapie effektiver ist als eine andere hinsichtlich der körperlichen Fitness (VO2-max.), Mobilität (an z.B. Gehfähigkeit, Rivermead Visual Gait Assessment, Berg Balance Test), Erschöpfung (Fatigue Severity Scale) und HRQoL (z.B. Multiple Sclerosis Impact Scale) <p><u>Kommentar der Autoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine gepoolte Datenanalyse aufgrund Unterschiede in der Ergebnismessung → Qualitative Analyse nach Evidenzlevel • Kleine Studien • Heterogenität in: Patientencharakteristika (MS Schweregrad in keiner Studie stratifiziert) und Intensität, Dauer und Frequenz von Bewegungstherapie. |
| <p>Cochrane Review: Mills et al., 2009</p> | <p>Systematische Literaturrecherche nach Placebo kontrollierten Studien oder Studien in denen ≥ 2 Interventionen miteinander verglichen wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Interventionen: Medikamentöse Therapie, chirurgische Intervention (z.B. Gehirnstimulation, Orthese (Schiene, Gewichte), Physiotherapie ○ Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit: Veränderung in Schweregrad der Ataxie (gemessen mit einer dafür validierten Methode) • Sicherheit: Inzidenz und Schweregrad von Nebenwirkungen ○ Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeit: Veränderung in Bewegungseinschränkung, Lebensqualität oder Dauer des Behandlungseffektes. <p>Ergebnisse (NUR NICHT-MEDIKAMENTÖSER THERAPIE/ basierend auf drei Studien)</p> <ul style="list-style-type: none"> • In allen Studien wurden keine Nebenwirkungen berichtet. <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Amutlu et al. (N=26 MS Patienten, Dauer 4 Wochen):</u> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Vergleich:</u> Physiotherapie plus 'Johnsonstone pressure splint' vs. Physiotherapie allein • <u>Endpunktmessung:</u> Objektiver Test für Gang und Gleichgewichtsmessung • <u>Ergebnisse:</u> Verbesserungen nach Physiotherapie um 10-30 Sekunden die sich ein Patient auf einem Bein halten kann plus Verbesserung im Bezug auf die Schrittweite von ca. 3cm. Zusatz von 'Johnstone pressure splints' ergab keinen extra Vorteil. ○ <u>Wiles et al. (N= 39 MS Patienten; 16 Sessions):</u> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Vergleich:</u> Physiotherapie Zuhause vs. Physiotherapie im Krankenhaushaus vs. keine Behandlung: • <u>Endpunktmessung:</u> Zeit in der sich ein Patient auf einem Bein halten kann, 9HPT, Gangbeurteilung mit Videoaufnahme. |

| | |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Ergebnisse: Verbesserte Balancezeit um ca. 5 Sekunden. Krankenhausbehandlung zeigte eine ähnlich kleine Verbesserung in der Zeit um einen 9-Hole-Peg-Test zu absolvieren (Ø: 190 Sekunden vs. 207 Sekunden) während Behandlung zuhause dies nicht aufwies. ○ Lord et al. (N= 23 MS Patienten; Dauer 5-7 Wochen): <ul style="list-style-type: none"> • Intervention: Erleichterungs- vs. aufgabenorientierte Physiotherapie • Endpunkte: Balance und Mobilität • Ergebnisse: Signifikante Verbesserung in Balance und Mobilität für beide Formen der Physiotherapie (p<0.05). Keine Unterschiede zwischen den Gruppen. <p><u>Zusätzlich zeigten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiles 2001 & Lord 1998: Kleine Verbesserungen von ca. 1.5 Einheiten bei dem 'Rivermead mobility index' unter Physiotherapie. • Armutlu 2001: Verbesserung auf der EDSS Skala um 0.5 Einheiten unter Physiotherapie. <p>→ Nur die Studie von Wiles et al. untersuchte die Dauer des Behandlungseffektes. Ergebnis: Werte gingen nach zwei Monaten wieder auf ihren Ursprungswert zurück.</p> <p><u>Kommentar der Autoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kleine Studien ○ Keine Standardisierten Beurteilungsinstrumente ○ Teilweise schlechte methodologische Qualität |
| Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte | |
| <p>Hogan & Coote (2009)</p> | <p>Systematische Literaturrecherche bis 2008 nach Studien die verschiedene aktive Interventionen bei Patienten mit moderater oder schwerer MS verglichen haben (EDSS ≥ 6)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insgesamt wurden 12 Studien eingeschlossen mit moderatem oder hohem Biasrisiko <p><u>Interventionen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gezielte Physiotherapien und Balance Interventionen; Widerstandsübungen; Aerobic; und andere (Joga, Laufbandübungen mit Gewichten) <p>Ergebnisse:</p> <p><u>Gezielte Physiotherapeutische Behandlungen</u> (basierend auf vier RCTs: Cattaneo et al. (N=44); Smedel et al. (N=2); Wiles et al. (N=42); Lord et al. (N=23))</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Ziel:</u> Verbesserung von Balance und Mobilität ○ <u>Ergebnis:</u> Signifikante Verbesserungen unter Physiotherapie in Mobilität und Balance (p-Wert nicht immer angegeben; wenn ja: p =0.04 / < 0.05) <p><u>Aerobic Übungen (basierend auf vier Studien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Drei der vier Studien evaluierten Aerobic Übungen bei Patienten mit MS mit einem EDSS score höher als 6.5; eine Studie gab den EDSS score nicht an (aber 14 von 16 Patienten benutzen ein Hilfsmittel) ○ <u>Ergebnis:</u> <ul style="list-style-type: none"> • In 2 Studien wurde anhand des FSS der Erschöpfungsgrad (Fatigue) gemessen. In beiden Studien wurden keine signifikanten Verbesserungen (Annahme: FSS nicht sensitive genug) gezeigt. • <u>Van den Berg et al. (Randomised Crossover Trial; N=16):</u> <u>Ergebnis:</u> Signifikante Steigerung in Schnelligkeit in der trainierten Gruppe (p<0.05) gegenüber der nichttrainierten Gruppe; nicht aber in Ausdauer. • <u>Mostert & Kesselring (RCT; N=26):</u> Verbesserung in aktiven Gruppe hinsichtlich Vitalität und sozialer Funktionsfähigkeit <p><u>Widerstandsübungen (basierend auf 2 Studien):</u></p> |

| | |
|-----------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>DeBolt et al. (RCT; N=37)</u>: Keine Bewegungstherapie vs. Widerstandübungen zuhause <ul style="list-style-type: none"> • <u>Ergebnis</u>: Verbesserung der Bein Streckungskraft um 37%; keine signifikanten Verbesserungen in Balance und Mobilität. ○ <u>Harvey et al. (RCT; N=17)</u>: Keine Übungen vs. Mobilitäts- und Balanceübungen vs. Beinübungen mit Gewichten <u>Ergebnis</u>: Signifikante Verbesserung in Mobilität um 27%; keine signifikante Verbesserung in Kniestreckungskraft <p><u>Andere (Joga, Laufbandübungen mit Gewichten)(basierend auf 2 Studien)</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Giesser et al. (N=4; Keine Kontrollgruppe)</u>: Verbesserungen in Balance und Mobilität ○ <u>Oken et al. (N=69)</u>: Trend Verbesserungen hinsichtlich Erschöpfung (Fatigue) für sowohl Joga als auch Aerobic Übungen wenn verglichen wird mit Kontrolle; keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. <p><i>Physiotherapie vs. Aerobic Übungen vs. kombinierte Therapie der beiden (Rasova et al.; N=112)</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Ergebnis</u>: Gegenüber der Kontrollintervention ('no change in their current habits') zeigten alle drei aktiven Therapien eine Verbesserung hinsichtlich Erschöpfung. Dabei hatte die Physiotherapie einen größeren vorteilhaften Effekt auf neurologische Einschränkungen (EDSS), während Aerobic Übungen einen größeren vorteilhaften Effekt auf spirometrische Funktionen hatte. (→ Schwächen der Studie: Keine Randomisierung, Kontrollgruppe kleiner, hohes Biasrisiko) <p><u>Kommentare der Autoren</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebensqualität wurde nicht untersucht • Mobilitätslevel (EDSS score) nicht berücksichtigt → keine Stratifizierung (unklar welche Intervention für welche Patienten geeignet) • Keine einheitliche Endpunktmessung • Alle Studien wiesen ein moderates oder hohes Biasrisiko auf • Heterogenität auch in: Frequenz und Dauer der Interventionen • Studien nicht immer RCTs sondern auch Experimental Group Design, teilweise ohne Kontrollgruppe |
| <p>Asano et al. (2009)</p> | <p>Systematische Literaturrecherche bis 2007 nach RCTs die Bewegungsinterventionen bei MS Patienten mit milder oder moderater Behinderung untersucht haben</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden 11 Studien eingeschlossen (N=502 MS Patienten) • Die methodologische Qualität der Studien war moderat oder gut; keine der Studien wies eine exzellente oder schlechte methodologische Qualität auf. <p><u>Interventionen</u>: Aerobic, Joga, Widerstandsübungen, Dehnübungen</p> <p><u>Ergebnisse (Berechnung Effektgröße (ES) mit 'Hedge's effect size'): keine gepoolte Analyse, alle ES einzeln wiedergegeben, nur deskriptive Beschreibung eines Effektes</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ES für Körperfunktionsmessungen: Im Bereich von -0.29-3.5 • ES für Aktivitätsmessungen: Im Bereich von -0.06-0.48 • ES für QoL: Im Bereich von -0.36-2.56 <ul style="list-style-type: none"> ○ Allgemein: In vielen Studien wurden mehrere Endpunkte untersucht: ○ Alle Studien zeigten <u>mindestens in einem Endpunkt</u> eine positive ES unter Bewegungstherapie (moderates oder hohes Ausmaß) hinsichtlich verbesserter Körperfunktion, Aktivität und/oder QoL. ○ Fünf Studien zeigten eine ES in mindestens einem Endpunkt zugunsten der Kontrollgruppe (Ursachen wurden nicht in den Studien beschrie- |

| | |
|--|---|
| | <p>ben).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine Studie liegt mit ES signifikant im negativen Bereich, aber einige Studien (>10 Studien) liegen signifikant im positiven Bereich. <p><u>Kommentare der Autoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hohe Heterogenität in: Intervention und Endpunkte der Studien • Keine der Studien untersuchte eine <u>umfangreiche</u> Bewegungstherapie (≥ Übungselemente) • Viele Studien mit breitem Konfidenzintervall und Einschluss der Null → (zu) kleine Studienpopulation → Power |
|--|---|

| Leitlinien | |
|--|--|
| NICE (2003 & 2004) | <p>Mobilität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ‘Any person with MS who experiences reduced mobility (and it affects or threatens his or her activities) should be seen and assessed by a specialist neurological rehabilitation service. The assessment should determine which interventions are needed: <ul style="list-style-type: none"> ○ identification and treatment of any underlying impairment, especially weakness, fatigue, spasticity, ataxia, sensory loss and loss of confidence ○ task-related practice of a specific mobility activity or activities (for example, walking, transferring, using a wheelchair, climbing stairs) ○ provision of suitable equipment, including wheelchairs, driving equipment and adaptive technology (with training in its use) ○ alteration of the environment to increase independent mobility ○ teaching others how to safely assist with (or take over) tasks such as walking, climbing stairs, moving in bed or transferring. (GRADE D)’ • ‘Physiotherapy treatments aimed at improving walking should be: <ul style="list-style-type: none"> ○ offered to a person with MS who is, or could be, walking ○ given at home or on an outpatient basis, depending on the preference of the person with MS and local resources. (GRADE A)’ |
| Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2008. | <ul style="list-style-type: none"> • „...,Zur Vermeidung von Sekundärfolgen und zur Verbesserung funktioneller Einschränkungen gehört die Krankengymnastik auf neurophysiologischer Grundlage zur Basisversorgung von MS-Patienten mit Gehbehinderung oder Koordinationsstörungen (B). In den letzten Jahren konnte in mehreren Studien ein positiver Effekt multidisziplinärer Rehabilitationsverfahren auf eine Verbesserung der Mobilität und Verminderung der Behinderung gezeigt werden (↑).“ ... |

| Relevante Einzelstudien | |
|---------------------------|---|
| Wiles et al., 2001 | <p>Randomisierte kontrollierte Cross-Over Studie bei Patienten mit chronischer MS</p> <p><u>Intervention:</u> Physiotherapie Zuhause vs. Physiotherapie im Krankenhaus vs. keine Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer/Frequenz Physiotherapie: 8 Wochen, 2x pro Woche <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primärer Endpunkt:</u> Mobilitätsbezogene Einschränkung (Rivermead mobility index) • <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Gehfähigkeit, Armfunktion, Gemütslage, subjektive Patienten und Betreuer Bewertung <p>Ergebnisse (basierend auf 40 Patienten):</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u> Mobilitätsbezogene Einschränkung (Rivermead mobility index): Signifikanter Behandlungseffekt um 1.4-1.5 Einheiten zugunsten einer Physiotherapie Krankenhaus oder Zuhause gegenüber keiner Behandlung (Krankenhaus: P<0.001; 95%KI: 0.62-2.14 / Zuhause: P<0.001; 95%KI: 0.73-2.26) Keine signifikanten Unterschiede zwischen Physiotherapie Zuhause und Physio-</p> |

| | |
|------------------------------------|--|
| | <p>therapie im Krankenhaus.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>BalanceZeit:</u> Signifikante Verbesserung unter Physiotherapie (im Krankenhaus oder zuhause) (Krankenhaus: 4.82; 95%KI: 1.57-8.07; p=0.004 / Zuhause: 5.49; 95%KI: 2.19-8.80; p=0.001) • <u>Gemütslage:</u> Keine signifikanten Unterschiede zwischen aktiver Therapie und keiner Behandlung hinsichtlich <u>Konzentration, Orientation und Erinnerung</u>; signifikante Verbesserung unter aktiver Therapie hinsichtlich <u>Angst</u> (Physiotherapie Zuhause: -1.24; 95%KI: -2.23,-0.26; p=0.014 / Krankenhaus: -1.48; 95%KI: -2.44,-0.51; p=0.003) <u>und Depression</u> (Physiotherapie Zuhause: -1.70; 95%KI: -2.73,-0.66; p=0.002 / Krankenhaus: -2-22; 95%KI: -3.25,-1.18; p<0.001) • Subjektive Bewertung durch Patienten und Pfleger: Signifikanter Unterschied zugunsten einer Physiotherapie in Mobilität und Inzidenz von Stürzen. <ul style="list-style-type: none"> • <u>VAS-patient mobility:</u> Zuhause: 24.2; 95%KI: 17.3-31.0; p<0.001 /Krankenhaus: 25.2; 95%KI: 18.3-32.0; p<0.001 • <u>VAS-carer mobility:</u> Zuhause: 17.6; 95%KI: 8.1-27.1; p<0.001 /Krankenhaus: 16.0; 95%KI: 6.7-25.3; p=0.001 • <u>VAS-falls (0-100):</u> Zuhause: 20.7; 95%KI: 11.2-30.2; p<0.001 /Krankenhaus: 18.3; 95%KI: 9.9-27.6; p<0.001 |
| <p>Taylor et al. (1999)</p> | <p>Retrospektive Studie bei Patienten die ein 'functional electrical stimulation device' (Odstock Dropped Foot Stimulator (ODFS)) für 4 ½ Monaten angewendet haben.</p> <p><u>Endpunkte:</u> Änderungen in Gehgeschwindigkeit und Kraft</p> <p><u>Ergebnisse</u> (Nur MS Patienten! N=21/119(auch Schlaganfall Patienten und Patienten mit Rückenmarksverletzungen):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Statistisch signifikanter orthopädischer Nutzen von ODFS bei der dritten Messung für MS Patienten: Reduktion des PCI um 24 % (p<.01) und Steigerung der Gehgeschwindigkeit um 16% (p<.01). <p><u>Kommentare der Autoren:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Kontrollgruppe • Population: Nicht nur MS Patienten, sondern allgemein Patienten mit einem Fallfuß. |

Weitere gesichtete Quellen:

Cochrane Review: Khan et al. (2009): Effectiveness of vocational rehabilitation intervention on the return to work and employment of persons with multiple sclerosis.

- Ziel: RCTs zur Effektivität von Berufsrehabilitationsprogrammen verglichen mit alternativen Programmen (Standard Pflegemaßnahmen) bei MS Patienten.
- Intervention: Berufsrehabilitationsprogramme vs. alternative Programme
- Ergebnisse (basierend auf 2 Studien, ein RCT und ein CCT; N=80; von schlechter methodologischer Qualität):
 - Keine eindeutige Evidenz bzw. abschließende Bewertung/Beleg für die Effektivität von Berufsrehabilitationsprogrammen bei MS Patienten.

Souza et al. (2010): Multiple sclerosis and mobility-related assistive technology: Systematic review of literature

- Systematische Literaturrecherche bis 2008 nach Patienten mit MS die ein mobilitätsassistierende Hilfsmittel nutzen (z.B. Gehstock, Krücke, Gehhilfe, Rollstuhl)
- Beschreibender Review:
 - 50 Artikel wurden eingeschlossen.
 - Darunter wenig Literatur hinsichtlich der verschiedenen mobilitätsassistierenden Hilfsmittel mit hohem Evidenzlevel für deren Vorteile (besonders bei MS Patienten).
 - Die meisten Artikel waren von LoE IV (N=32), V (N=15). Es wurden zwei Artikel vom Level III und ein Artikel von Level II gefunden.

Detallierte Recherchestrategie:

Cochrane Library am 09.06.2011

| Suchschritt | Suchfrage | Treffer |
|-------------|---|-----------|
| #1 | MeSH descriptor Multiple Sclerosis explode all trees | 1547 |
| #2 | MeSH descriptor Walking explode all trees | 117 |
| #3 | MeSH descriptor Mobility Limitation explode all trees | 13 |
| #4 | (#2 OR #3) | 126 |
| #5 | MeSH descriptor Physical Fitness explode all trees | 1703 |
| #6 | (#1 AND #4) | 38 |
| #7 | (#1 AND #5) | 7 |
| #8 | (#6 OR #7) | 44 |
| #9 | (#4 OR #5) | 3436 |
| #10 | (#1 AND #9) | 44 |

Cochrane Reviews [0] | Other Reviews [2] | Clinical Trials [41] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [1] | Economic Evaluations [0] | Cochrane Groups [0]

2 Other Reviews, 1 Technology Assessment in Datenbank aufgenommen

Cochrane Library am 10.06.2011

| Suchschritt | Suchfrage | Treffer |
|-------------|--|------------|
| #1 | MeSH descriptor Multiple Sclerosis explode all trees | 1547 |
| #2 | MeSH descriptor Walking explode all trees | 117 |
| #3 | MeSH descriptor Mobility Limitation explode all trees | 106 |
| #4 | MeSH descriptor Physical Fitness explode all trees | 1703 |
| #5 | (#2 OR #3 OR #4) | 3436 |
| #6 | (#1 AND #5) | 44 |
| #7 | (walking) or (mobility) or (extremity strength) or (fitness) | 12649 |
| #8 | (#1 AND #7) | 113 |

Cochrane Reviews [11] | Other Reviews [7] | Clinical Trials [87] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [1] | Economic Evaluations [7] | Cochrane Groups [0]

5 Cochrane Reviews, 1 Other Review in Datenbank aufgenommen

MEDLINE (PubMed) am 09.06.2011

| Suchschritt | Suchfrage | Treffer |
|-------------|---|---------|
| #1 | Search "multiple sclerosis"[MeSH Terms] | 36926 |
| #2 | Search "walking"[MeSH Terms] | 13710 |
| #3 | Search "mobility limitation"[MeSH Terms] | 1231 |
| #4 | Search "physical fitness"[MeSH Terms] | 18332 |
| #5 | Search #2 OR #3 OR #4 | 32465 |
| #6 | Search #1 AND #5 | 198 |
| #7 | Search #1 AND #5 Limits: Practice Guideline | 0 |
| #8 | Search #1 AND #5 Limits: Systematic Reviews | 5 |
| #9 | Search #1 AND #5 Limits: Meta-Analysis | 1 |
| #10 | Search #6 Limits: Randomized Controlled Trial | 34 |
| #11 | Search #6 Limits: Randomized Controlled Trial, Publication Date from 2005 to 2011 | 24 |

MEDLINE (PubMed) am 14.06.2011

| Suchschritt | Suchfrage | Treffer |
|-------------|---|---------|
| #1 | Search "multiple sclerosis"[MeSH Terms] | 36930 |
| #2 | Search "walking"[MeSH Terms] | 13723 |
| #3 | Search "mobility limitation"[MeSH Terms] | 1234 |
| #4 | Search "physical fitness"[MeSH Terms] | 18337 |
| #5 | Search #2 OR #3 OR #4 | 32485 |
| #6 | Search walking OR mobility OR extremity strength OR fitness | 183144 |
| #7 | Search #1 AND #5 | 198 |
| #8 | Search #1 AND #6 | 611 |
| #9 | Search #8 NOT #7 | 413 |

| | | |
|-----|--------------------------------------|----|
| #10 | Search #9 Limits: Practice Guideline | 0 |
| #11 | Search #9 Limits: Systematic Reviews | 14 |
| #12 | Search #9 Limits: Meta-Analysis | 4 |
| #13 | Search #11 OR #12 | 14 |

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC und Trip per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen „Multiple Sclerosis“ in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 38 Quellen.

Referenzliste:

Asano M, Dawes DJ, Arafah A, Moriello C, Mayo NE. What does a structured review of the effectiveness of exercise interventions for persons with multiple sclerosis tell us about the challenges of designing trials? *Mult Scler* 2009; 15 (4): 412-21.

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. Registrierungsnummer: 030-050, Entwicklungsstufe: S1. In: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Stuttgart: Thieme, 4. überarbeitete Auflage 2008, S. 654 ff.

Hogan N, Coote S. Therapeutic interventions in the treatment of people with multiple sclerosis with mobility problems: a literature review. *Physical Therapy Reviews* 2009; 14 (3): 160-8.

Khan F, Ng L, Turner-Stokes L. Effectiveness of vocational rehabilitation intervention on the return to work and employment of persons with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD007256.

Mills RJ, Yap L, Young CA. Treatment for ataxia in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; (1): CD005029.pub2.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Multiple sclerosis. Management of multiple sclerosis in primary and secondary care. Clinical Guideline 8. London: NICE, 2003.

Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BM, Kwakkel G. Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1): CD003980.

Souza A, Kelleher A, Cooper R, Cooper RA, Iezzoni LI, Collins DM. Multiple sclerosis and mobility-related assistive technology: systematic review of literature. *J Rehabil Res Dev* 2010; 47 (3): 213-23.

Taylor PN, Burridge JH, Dunkerley AL, Wood DE, Norton JA, Singleton C, Swain ID. Clinical use of the Odstock dropped foot stimulator: its effect on the speed and effort of walking. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80 (12): 1577-83.

Wiles CM, Newcombe RG, Fuller KJ, Shaw S, Furnival-Doran J, Pickersgill TP, Morgan A. Controlled randomised crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70 (2): 174-9.