



**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<sup>®</sup>, Natalizumab, das Tysabri<sup>®</sup>, sowie seit letztem Jahr Fampridin, das Fampyra<sup>®</sup>.

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 vergleichbarem 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 Pati-

enten, die von Fampyra® einen Vorteil haben, überzeugt.

Ich würde jetzt das Wort gerne an Herrn Wernsdorfer weitergeben.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Herr Wernsdorfer, bitte.

**Herr Dr. Wernsdorfer (Biogen Idec):**

Herr Dr. Hess! Meine Damen und Herren! Mein Name ist Colin Wernsdorfer. 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 Führungszeichen – 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 herumtollen, 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 nichtmedikamentösen MS-Therapie erreicht wird. – Vielen Dank.

**Herr Dr. Hess (Vorsitzender):**

Vielen Dank, Herr Wernsdorfer. 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 sozioökonomische Daten, Krankenhaustage und -aufenthalte, Arbeitsunfähigkeiten sowie Behinderungen und Begleiterkrankungen.

In der aktuell diskutierten Frage der Nutzenbewertung von Fampyra<sup>®</sup> haben wir unsere Erfahrung mit Patienten über mehr als sechs Monate zusammenfassen können. Wir stellen fest, dass Physiotherapie, Fampyra<sup>®</sup> und Antispastika parallel und sich ergänzend eingesetzt werden. Es handelt sich hierbei also nicht um Therapiealternativen; die eine Maßnahme ersetzt nicht eine andere. Fampyra<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 Ty-sabri<sup>®</sup>, 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, unab-

hängig 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 bei beiden 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. Bisher 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 Fampridin 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 de-

nen 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<sup>®</sup> ausweislich der Studie nicht wirksam, Krankengymnastik zum Beispiel doch. Man kann wackelig sein, weil das Kleinhirn nicht funktioniert. Dagegen ist Fampyra<sup>®</sup> 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.

ken. 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<sup>®</sup> 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

veau 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 Krankheitschübe 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 beigelegt 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 testeten auch objektiv, zum Beispiel die Qualität des Gangbildes. Dabei wird der Gang auf einem 10 m langen Gehanalyseteppich 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 anklingt, 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 Gehhilfe 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 erledigt.

**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 interes-

siert. 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 Gehfähigkeit 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<sup>®</sup> 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 wer-

den, 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 gehgesund 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 verhöhrt, 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 gezuckt 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 Urinalyse 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 dosis-

abhängig 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 Dissens, 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!

(Schluss der Anhörung: 13.48 Uhr)