

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

*Fampridin (Fampyra<sup>®</sup>)*

Biogen Idec GmbH

**Modul 3 A**

Zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei Patienten mit  
Multipler Sklerose

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	5
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	6
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	13
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	21
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen) .....	23
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	25
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	25
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	28
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	28
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	32
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	33
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	34
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	37
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	38
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	40
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	41
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	43
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	43
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	45
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	46
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	48
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	49
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	49

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	23
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	24
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	29
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	32
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	32
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	33
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	35
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	36
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	36
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	37
Tabelle 3-11: Reduktion der mit Fampridin versorgten Patientenpopulation und der GKV Kosten durch Kontraindikationen und Therapieabbrüche .....	40

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CHMP	Committee for medicinal products for human use
CGI	Clinical Global Impression
DDD	Defined Daily Dose
DMT	Disease-Modifying Treatment
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IU	International Unit
LEMMT	Lower Extremity Manual Muscle Test
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MS	Multiple Sklerose
MSWS-12	Multiple Sclerosis Walking Scale
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
n. z.	nicht zutreffend
OCT	Organischer Kationentransporter
PNF	Propriozeptive Neuromuskuläre Fazilitation
SGB	Sozialgesetzbuch
SGI	Subject Global Impression
T25FW	Timed 25 Foot Walk

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

#### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

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

### **3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

Fampyra wirkt als erste und bislang einzige medikamentöse Therapie auf die Pathologie, die dem Krankheitsbild Multiple Sklerose (MS) zu Grunde liegt und zu Gehbehinderung führt: Die Beeinträchtigung der Reizweiterleitung am demyelinisierten Axon. Fampyra verbessert die Leitungsfähigkeit in demyelinisierten Nerven und verbessert durch Demyelinisierung verursachte neurologische Funktionseinschränkungen. Gehbehinderung wird von Patienten als zentrales Symptom der MS wahrgenommen und eine Einschränkung dieser Funktion ist aus Sicht des Patienten seine größte Bürde (Heesen et al., 2008) (Abschnitt 3.2.2). Fampyra deckt somit einen wichtigen medizinischen Bedarf in der Behandlung von MS-Patienten.

Neben Fampyra existiert keine zugelassene medikamentöse Therapie zur Verbesserung der Gehfähigkeit. Als nicht-medikamentöser Therapiestandard und erstattungsfähig gemäß Heilmittelverordnung gilt die fortlaufende Physiotherapie, ein Sammelbegriff für ein Spektrum verschiedener externer Anwendungen mit dem Ziel die körperliche Funktions- und Bewegungsfähigkeit wiederherzustellen. Physiotherapieprogramme können mittels Gang- und Balancetraining, Steigerung der Muskelkraft und der muskulären Ausdauer sowie

Tonusreduktion von Muskeln bei MS-Patienten zumindest für die Dauer ihrer Anwendung die Gehfähigkeit verbessern und werden daher vom *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) und vom Ärztlichen Beirat der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft zur Behandlung von MS empfohlen (Henze et al., 2006, Multiple Sclerosis Society, 2011, Wiles et al., 2001, National Institute for Clinical Excellence NICE, 2003). Physiotherapie kann jedoch nicht die beeinträchtigte Reizleitung am demyelinisierten Axon verbessern. Physiotherapeutische Behandlungsansätze zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei MS sind wenig standardisiert, in ihrer Anwendungspraxis variabel und in der Regel nicht validiert. Publierte Ergebnisse zu ihrem Nutzen sind auch aus diesen Gründen oft inkonsistent.

Fortlaufende physiotherapeutische Maßnahmen (in diesem Dossier synonym zu Krankengymnastik verwendet), die eine Verbesserung der Gehfähigkeit zum Ziel haben, kommen somit einer zweckmäßigen Vergleichstherapie am nächsten und werden deshalb zur Bestimmung des Zusatznutzens von Fampyra in diesem Dossier herangezogen.

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss auf Antrag vom 03.06.2011 hat am 28.07.2011 stattgefunden (Vorgangsnummer 2011-B-011 (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011). Darin wurde eine entsprechende Anfrage dahingehend beantwortet, dass als zweckmäßige Vergleichstherapie Krankengymnastik gemäß Heilmittelrichtlinie zu wählen ist. In diesem Zusammenhang stellte der GBA fest: „... dass ausgehend von dem in der Beratungsanforderung definierten Anwendungsgebiet in Deutschland derzeit kein weiteres Arzneimittel in dieser Indikation zugelassen ist. Die Krankengymnastik ist als nicht-medikamentöse Therapie im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung erbringbar, entspricht dem derzeit allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stellt eine in der praktischen Anwendung bewährte zweckmäßige Therapie im Indikationsgebiet dar.“

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen*

*Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Multiple Sklerose (MS) ist bislang nicht heilbar.

Die Behandlung der durch MS verursachten Symptome stellt mit längerer Dauer und Fortschreiten der Erkrankung einen wichtigen Bestandteil jeder MS-Therapie dar. Bislang verfügbare medikamentöse Therapien existieren zur Behandlung von Spastik, von Blasenentleerungsstörungen oder Schmerzen (Henze, 2004). Eine Möglichkeit zur Verbesserung der gestörten Nervenfasernfunktion existierte vor der Einführung von Fampyra nicht (Multiple Sclerosis Society, 2009). Über diesen Wirkmechanismus verbessert Fampyra die Gehfähigkeit von MS Patienten und ist die erste MS-Therapie, die diese zentrale MS-assoziierte Behinderung verbessert.

Die Behandlung mit Fampyra verbessert die Leitfähigkeit des Axons, wodurch eine Verbesserung der Gehfähigkeit erzielt werden kann, die aus einer Linderung eines oder mehrerer MS-Symptome, die sich auf die Gehfähigkeit auswirken, wie z. B. Muskelschwäche, resultiert.

Das Gehen ist eine komplexe Funktion, die verschiedene funktionelle Systeme einbindet und beinhaltet, wie z. B. motorische, sensorische, visuelle, zerebelläre und vestibuläre Systeme. Eine Demyelinisierung der Axone in den verschiedenen Systemen führt zu einer verlangsamten Weiterleitung der Aktionspotentiale aufgrund des vermehrten Kalium-Ausstroms an den freigelegten Kalium-Kanälen. Dies kann zu Einschränkungen führen, die sich in einer Vielzahl von MS-Symptomen (z. B. Ataxie, Muskelschwäche, visuellen Probleme, Spastizität, Schmerzen, Müdigkeit und kognitiven Defiziten) manifestieren. Gehbehinderungen stellen dabei aus Sicht der MS-Patienten eine schwerwiegende Belastung dar und betreffen etwa 50% der Patienten nach 7-10 Jahren (Confavreux et al., 2000). Einschränkungen in der Mobilität und damit verbundene Einschränkungen im Alltag werden von Betroffenen als größte Bürde angesehen (Heesen et al., 2008).

### **Physiotherapie**

Unter dem Begriff Physiotherapie werden eine Reihe unterschiedlicher, externer Behandlungsmethoden zusammengefasst. Physiotherapieprogramme können die Gehfähigkeit verbessern und werden daher vom *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) und anderen zur Behandlung von MS empfohlen (Multiple Sclerosis Society, 2009, National Institute for Clinical Excellence NICE, 2003, Wiles et al., 2001). Die mechanistischen Grundlagen zur Verbesserung der Gehfähigkeit durch Physiotherapie sind unklar; eine Verbesserung der der Krankheit zu Grunde liegenden Reizweiterleitungsblockade findet nicht statt. Die Bewegungs- und Funktionsfähigkeit werden dabei verbessert oder erhalten (1) durch Krafttraining, Aerobic und/oder funktionelle Übungen, um Muskelschwäche oder -deconditionierung entgegenzuwirken, (2) durch manuelle Streck- und/oder Haltungsübungen, um eine vorhandene Spastik vorübergehend einzudämmen und (3) indem das Risiko sekundärer Manifestationen eines Nicht-Gebrauchs (z. B. Kontrakturen der Gelenke) durch Übungen zum Erhalt des Bewegungsumfangs vermindert wird (*National*

*Institute for Clinical Excellence NICE*, 2003). Physiotherapie wird oft begleitend zu medikamentösen Formen der Therapie dieser Symptome gegeben. Ähnliches kann für die medikamentöse Therapie der Gehfähigkeit durch Fampyra erwartet werden.

Allerdings scheinen die Verbesserungen der Mobilität und Gehfähigkeit eher kurzfristiger Natur zu sein und größere Effekte können nur durch über längere Zeit wiederholte Anwendung oder zusätzliche Maßnahmen, wie selbständiges Training der Patienten, erzielt werden (Wiles et al., 2001). Kurzfristige Verbesserungen können nach Beendigung des Übungsprogramms rasch wieder verschwinden (Multiple Sclerosis Society, 2011).

Klinische Studien zur Bewertung der Wirksamkeit der Physiotherapie bei MS sind zahlreich, aber, im Vergleich zu Studien zu medikamentösen Therapien, oft von geringer Qualität. Die Studienpopulationen sind in der Regel klein und nicht sorgfältig charakterisiert. Eine Vielzahl unterschiedlicher Endpunkte wird in den einzelnen Studien verwendet und somit die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den Studien beeinträchtigt. Die Studiendesigns sind gewöhnlich monozentrisch, oft retrospektiv, nicht randomisiert und nicht kontrolliert. Die meisten Studien sind offen, da Physiotherapie als Behandlung eine Verblindung stark erschwert, wenn nicht gar unmöglich macht. Der zu erwartende Placebo-Effekt kann so vom tatsächlichen Behandlungseffekt nicht unterschieden werden. Hinsichtlich der Anwendungshäufigkeit und Anwendungsdauer, sowie der individuellen Anwendungspraxis, selbst innerhalb bestimmter Therapieformen, sind physiotherapeutische Behandlungen wenig standardisiert. Dies führt zu geringer Ergebnissicherheit der entsprechenden Studien und erschwert dadurch die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen physiotherapeutischen Ansätzen zu medikamentösen Behandlungsformen.

Die Ergebnisse der vier Physiotherapie-Studien, die mittels systematischer Literaturrecherche ermittelt wurden (Modul 4, Abschnitt 4.3.2.3.1.2), konnten für drei der vier Studien eine Verbesserung der Gehfähigkeit zeigen (Referenzen – Broekmans et al., 2010, Finkelstein et al., 2008, Vikman, 2008 – siehe Modul 4). Die Studien von Broekmans et al., 2010 und Vikman et al., 2008 konnten die Gehzeit im T25FW lediglich um 0,3 Sekunden verringern, was deutlich unterhalb der erzielten Verringerung der Gehzeit in zwei der drei in die Bewertung eingeflossenen Fampyra-Studien liegt. Lediglich die Studie von Finkelstein et al., 2008 erzielte verglichen mit den Fampyra-*Respondern* ähnliche Verbesserungen in der Gehzeit. Diese Studie hat allerdings eine geringere Aussagekraft, da sie weder randomisiert noch kontrolliert war und eine sehr geringe Patientenzahl hatte (12 Patienten).

Eine Meta-Analyse von 22 publizierten Studien mit insgesamt 600 Patienten ergab eine kurzzeitige Verbesserung der ambulanten Mobilität durch Trainingsprogramme mit ähnlichen Ergebnissen für alle MS-Verlaufstypen (Snook und Motl, 2009). Heimtrainingsprogramme waren dabei wesentlich weniger effektiv als ambulant durchgeführte Programme, ein wichtiger Punkt, wenn Kosteneffektivität und langfristige Durchführbarkeit bewertet werden sollen (Snook und Motl, 2009). Wie bei der Physiotherapie waren die Effekte kurzfristiger Natur.

### **Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Gemäß der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V ist die zweckmäßige Vergleichstherapie regelhaft wie folgt bestimmt worden:

1. Für die Verbesserung der Gehfähigkeit bei MS steht zum momentanen Zeitpunkt kein weiteres zugelassenes, wirksames Arzneimittel zur Verfügung.
2. Als nicht-medikamentöse Behandlung zur Verbesserung der Gehfähigkeit kommen physiotherapeutische Maßnahmen in Betracht. Diese physiotherapeutischen Maßnahmen sind durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) erbringbar (Heilmittelkatalog, 2011).
3. Für keine der physiotherapeutischen Maßnahmen wurde bereits ein patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA festgestellt. Der Nutzen wurde jedoch in zahlreichen klinischen Studien untersucht.
4. Physiotherapie ist nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse eine Therapie zur Verbesserung der Gehfähigkeit. Physiotherapie und gezieltes körperliches Training können die Gehfähigkeit und Gehgeschwindigkeit verbessern und werden in den nationalen Leitlinien von z.B. *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) Großbritanniens und der *National Multiple Sclerosis Society* der USA, sowie vom Ärztlichen Beirat der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft empfohlen. Physiotherapie ist eine wichtige Therapieoption für MS-Patienten, allein erfüllt sie die rehabilitativen Bedürfnisse von Patienten mit Gehbehinderung aber nur unzureichend. Dass sie nicht die verlangsamte oder blockierte Leitfähigkeit demyelinisierter Axone aufhebt, schränkt ihre Wirksamkeit bei einer bestehenden Behinderung ein. Die reduzierte Funktionalität der demyelinisierten Nervenfasern als primäre Folge der MS lässt sich mit Physiotherapie ebenfalls nicht beeinflussen.
5. Aus der medizinischen Fachliteratur gehen keine alternativen Behandlungsoptionen hervor, die vergleichbare Erfolgsraten, Sicherheitsprofile und Nachhaltigkeitswerte erreichen.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Die Angaben in diesem Abschnitt beziehen sich auf Leitlinien und Informationsmaterialien deutscher und internationaler Fachgesellschaften und Expertengruppen (National Institute for Clinical Excellence NICE, 2003, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2008, Henze, 2004, Henze et al., 2006, Multiple Sclerosis Society, 2009, Multiple Sclerosis Society, 2011), die

über deren Webpräsenz oder durch gezielte Suche in medizinisch-wissenschaftlichen Datenbanken identifiziert wurden.

Informationen zur Erstattungsfähigkeit der Physiotherapie wurden dem Heilmittelkatalog (Heilmittelkatalog, 2011) entnommen, welcher als Grundlage der Behandlung der Vergleichstherapie vom G-BA im Beratungsgespräch (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011) empfohlen worden war.

Weitere zitierte Publikationen zur Krankheitslast bei MS (Heesen et al., 2008) und Wirksamkeit der Physiotherapie wurden durch gezielte nicht-systematische Suchen in medizinisch-wissenschaftlichen Datenbanken identifiziert (Snook und Motl, 2009, Wiles et al., 2001).

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] CONFAVREUX, C., VUKUSIC, S., MOREAU, T. & ADELEINE, P. 2000. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*, 343, 1430-8.
- [2] DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE 2008. Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. *Leitlinien der DGN 2008*.
- [3] GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2011. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2011-B-011 Wirkstoff: Fampridin. *Gemeinsamer Bundesausschuss*.
- [4] HEESEN, C., BOHM, J., REICH, C., KASPER, J., GOEBEL, M. & GOLD, S. M. 2008. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Multiple sclerosis*, 14, 988-91.
- [5] HEILMITTELKATALOG. 2011. *Heilmittelkatalog 2011: ZN2 ZNS-Erkrankungen einschl. des Rückenmarks nach Vollendung des 18. Lebensjahrs* [Online]. Available: <http://www.heilmittelkatalog.de/physio/zn2.htm> [Accessed 21.12.2011].
- [6] HENZE, T. 2004. [Symptomatic therapy of multiple sclerosis]. *Der Nervenarzt*, 75 Suppl 1, 2-39.
- [7] HENZE, T., RIECKMANN, P. & TOYKA, K. V. 2006. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *European neurology*, 56, 78-105.
- [8] MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY 2009. A Guide to MS for GPs and primary care professionals. *2nd edition*.
- [9] MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY 2011. MS Essentials for people living with MS: exercise and physiotherapy. *Second edition*.
- [10] NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE NICE 2003. Multiple Sclerosis: Management of multiple sclerosis in primary and secondary care, Clinical Guideline 8.
- [11] SNOOK, E. M. & MOTL, R. W. 2009. Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurorehabilitation and neural repair*, 23, 108-16.

- [12] WILES, C. M., NEWCOMBE, R. G., FULLER, K. J., SHAW, S., FURNIVAL-DORAN, J., PICKERSGILL, T. P. & MORGAN, A. 2001. Controlled randomised crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 70, 174-9.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

MS ist eine chronische, zumeist progrediente (aber auch in Schüben einsetzende), entzündliche und/oder degenerative Erkrankung des Zentralnervensystems, deren Symptomen eine Zerstörung der zur Reizleitung notwendigen Isolationsschicht der Nervenfasern, der Myelinscheide, zugrunde liegt. Die Prävalenz der MS beträgt in Deutschland ca. 149 Patienten pro 100.000 Einwohner, woraus eine Patientenzahl von ca. 121.000 resultiert (Hein und Hopfenmuller, 2000, Pugliatti et al., 2006). Frauen sind dabei ungefähr doppelt so häufig betroffen wie Männer. Im Vergleich zu anderen neurodegenerativen Erkrankungen tritt MS früh auf: Die meisten MS-Patienten werden vor ihrem 30. Geburtstag erstmals diagnostiziert und die Mehrheit der Erkrankten ist zwischen 35 und 49 Jahre alt (Kobelt, 2009). Damit ist MS die häufigste neurologische, behindernde Erkrankung im frühen Erwachsenenalter (Pugliatti et al., 2006). Durch das häufig frühe Auftreten von Behinderungen, insbesondere auch durch eine oftmals starke Beeinträchtigung der Gehfunktion, ist die klinische und ökonomische Belastung durch MS hoch (Multiple Sclerosis Society, 2009).

Die Gründe, die zum Auftreten einer Multiplen Sklerose führen, sind unbekannt. Als mögliche Ursachen werden genetische Prädisposition, Infektionen, Umwelteinflüsse und Autoimmunmechanismen diskutiert (Christensen, 2006, Koch-Henriksen und Sorensen, 2010, Milo und Kahana, 2010). Pathophysiologisch steht die Infiltration von Immunzellen (Makrophagen, T-Lymphozyten) und eine Schädigung bzw. Abbau der die Nervenfasern umhüllenden Myelinscheiden im Zentrum. Dies führt zu einem Reizleitungsblock durch Demyelinisierung. Eine irreversible Degeneration der Nervenfasern (axonaler Verlust) tritt parallel zur gesamten Erkrankungsdauer auf (Trapp et al., 1998)

Die Symptomatik ist vielfältig und wird von der Lokalisation der jeweiligen Entzündungsherde und vom pathologischen Muster der Demyelinisierung und Degeneration

bestimmt. Die sehr häufig auftretende Gehbehinderung wird dabei von betroffenen Patienten neben einer Beeinträchtigung des Sehvermögens als für ihre Lebensqualität bedeutsamstes Symptom beschrieben (Heesen et al., 2008, Multiple Sclerosis Society, 2009). Die Wichtigkeit der Gehbehinderung bei MS Patienten spiegelt sich auch in der standardisierten Skala zur quantitativen Erfassung von MS-assoziiierter Behinderung, der *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) (Kurtzke, 1983) wider. Ab einem EDSS von 4 wird der erreichte Wert auf der EDSS Skala wesentlich durch das Funktionssystem des Gehens bestimmt.

Die intakte Gehfunktion ist das Resultat eines komplexen Zusammenspiels verschiedener funktioneller Systeme (absteigende motorische Bahnen, Sensorik, zerebelläre und vestibuläre Systeme). Eine durch MS bedingte Demyelinisierung in jedem dieser Systeme kann zu einer Beeinträchtigung der Gehfähigkeit führen. Eine beeinträchtigte Gehfunktion kann daher das Ergebnis zahlreicher und verschiedener Primärsymptome wie Koordinationsstörungen, Muskelschwäche, Spastik, Wahrnehmungsstörungen, Schmerz, Erschöpfung und kognitiver Einschränkungen sein.

Mit zunehmender Krankheitsdauer steigt in der Regel der Grad der Behinderung an. Der individuelle Verlauf ist nicht vorhersehbar. Ungefähr 50% der MS-Patienten leiden nach einer Erkrankungsdauer von 8-10 Jahren unter einer eingeschränkten Gehfähigkeit (Confavreux et al., 2003, Confavreux et al., 2000).

Fampyra ist zur Behandlung von Patienten mit Gehbehinderung und einem EDSS-Wert zwischen 4 und 7 indiziert. Dies entspricht Patienten, die ohne Hilfe mindestens 500 m weit gehen können und trotz relativ schwerer Beeinträchtigung 12 Stunden pro Tag aktiv sind (EDSS Wert 4,0) bis zu Patienten, die selbst mit Unterstützung nicht mehr als 5 m gehen können und größtenteils an den Rollstuhl gebunden sind, in dem sie jedoch ungefähr 12 Stunden pro Tag selbständig aktiv sind (EDSS 7,0) (Kurtzke, 1983). Diese Patientengruppe stellt die in diesem Dossier betrachtete Zielpopulation dar.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Eine standardisierte, klinisch entwickelte medikamentöse Therapie, die direkt die gestörte Reizleitung am demyelinisierten Axon verbessert und somit die mit der Demyelinisierung einhergehenden neurophysiologischen Ausfälle zumindest teilweise mildert, war bislang nicht verfügbar. Es besteht daher ein dringender Bedarf an einer Therapie zur Verbesserung der beeinträchtigten Funktion der betroffenen Nervenbahnen. Von einem solchen Therapieansatz kann eine Verbesserung der Primärsymptomatik auf unterschiedlichen Ebenen (motorisch und sensorisch) erwartet werden.

## **Beeinträchtigung der Gehfähigkeit und Bedeutung für die Lebensqualität bei Multipler Sklerose**

Das Gehen ist eine komplexe Funktion, die verschiedene funktionelle Systeme einbindet und beinhaltet, wie z. B. motorische, sensorische, visuelle, zerebelläre und vestibuläre Systeme. Eine Demyelinisierung der Axone in den verschiedenen Systemen führt zu einer verlangsamten Weiterleitung der Aktionspotentiale aufgrund des vermehrten Kalium-Ausstroms an den freigelegten Kalium-Kanälen. Dies kann zu Einschränkungen führen, die sich in einer Vielzahl von MS-Symptomen (z. B. Ataxie, Muskelschwäche, visuellen Probleme, Spastizität, Schmerzen, Müdigkeit und kognitiven Defiziten) manifestieren.

Gehbehinderungen treten bei MS-Patienten häufig auf und die Verschlechterung der lokomotorischen Funktionen geht mit einer signifikanten Verschlechterung der Lebensqualität einher (Heesen et al., 2008). Ungefähr 50% der MS-Patienten leiden nach einer Erkrankungsdauer von 8-10 Jahren unter einer eingeschränkten Gehfähigkeit (Confavreux et al., 2003, Confavreux et al., 2000). Zwischen 64% und 85% der Patienten berichten von Gehproblemen und 70% dieser Patientengruppe bezeichnen dies als die folgenschwerste Beeinträchtigung durch die Krankheit (Halper und Ross, 2010). Fünfzehn Jahre nach Erstdiagnose beträgt die Wahrscheinlichkeit auf Gehhilfen angewiesen zu sein 40% (Zwibel, 2009).

Geh- und Mobilitätsprobleme stellen eine hohe gesundheitliche und soziale, aber auch finanzielle Belastung des Patienten dar. So bezeichnen in einer Umfrage in Deutschland mehr als 80% der Patienten ihre Mobilitätseinschränkung als bedeutendes Problem (Asch, 2011).

Mobilitätsprobleme haben Auswirkungen auf alle Aktivitäten des normalen Lebens wie Arbeit, Hausarbeit, Familienleben und Freizeitaktivitäten und beeinträchtigen die persönliche Unabhängigkeit. Gehbehinderungen führen oft zu einem vorzeitigen Ausscheiden aus dem Arbeitsleben und verursachen durch den damit verbundenen Einkommensverlust weitere finanzielle Einbußen. Berechnungen für Europa ergaben, dass MS-Patienten pro Jahr im Durchschnitt einen Verlust von 0,3 QALY (*quality-adjusted life years*), entsprechend €15.000 erleiden. Dies unterstreicht die bedeutende finanzielle Belastung des individuellen Patienten und des Gesundheitssystems durch MS (Kobelt et al., 2006).

Mobilitätsprobleme beeinträchtigen MS-Patienten nicht nur körperlich – 82% berichten von einer bedeutenden Einschränkung ihrer Aktivitäten – sondern auch psychisch: 69% der Patienten geben einen negativen Einfluss der Gehbehinderungen auf ihr emotionales Wohlbefinden an (Harris Interactive et al., 2008). Wenn MS Patienten nach Adjektiven zur Charakterisierung ihrer Empfindungen über ihre Mobilitätseinschränkungen befragt werden, dominieren stark negativ geprägte Gefühle. Am häufigsten genannt wurden „eingeschränkt“ (51%), „frustriert“ (34%) und „machtlos“ (30%) (Asch, 2011). Erhebungen unter Ärzten und spezialisiertem Pflegepersonal ergaben als wesentliche Einschränkungen Gehprobleme (52%), gefolgt von Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens (47%), Einschränkungen sozialer Aktivitäten (29%) und Arbeit (27%) (Hartung, 2011). Entsprechend werden in Nutzen-Studien wirksame Therapien zur Verbesserung der Mobilität und der

Funktion der unteren Extremitäten immer wieder als höchste Priorität bezeichnet. Trotz Verbesserungen der Behandlung durch krankheitsmodifizierende Therapieformen ist MS immer noch nicht heilbar und die Prognose für den individuellen Patienten bleibt, mit Aussicht auf schwere Symptome und hohe Morbidität, schlecht. Die Einschränkung der Gehfähigkeit ist dabei ein Schlüsselproblem (Hemmett et al., 2004).

Die Einbuße der Lebensqualität von MS-Patienten ist in der Regel nicht auf die Patienten beschränkt, sondern betrifft auch deren Betreuungspersonen und Angehörige. Insbesondere Patienten mit Geh- und Mobilitätsproblemen stellen aufgrund ihres großen zeitlichen Betreuungsaufwands zur Unterstützung praktisch aller alltäglichen Tätigkeiten wie Spaziergänge, Treppen steigen, Transport sowie sozialer und beruflicher Aktivitäten eine große Belastung dar. So berichten 60% der MS-Patienten zur Fortsetzung ihrer Erwerbstätigkeit auf die Unterstützung ihrer Familie angewiesen zu sein; weitere 49% geben an, durch Kollegen und Arbeitgeber unterstützt zu werden (Multiple Sclerosis International Foundation, 2010).

Die starke individuelle Belastung durch MS resultiert zwangsläufig auch in einer signifikanten volkswirtschaftlichen Belastung. Dabei spielen die lange Krankheitsdauer, das Auftreten im frühen Erwachsenenalter, der Verlust von Produktivität durch körperliche Behinderung und der Bedarf an Unterstützung in allen Lebensbereichen entscheidende Rollen (Pugliatti et al., 2006). Schon bei Patienten mit milden Formen der MS sind die indirekten Kosten durch wiederholte, längerdauernde Arbeitsabsenzen während MS-Schüben hoch. Der Produktivitätsverlust erhöht sich parallel zur Zunahme der Erkrankungsschwere. Fast die Hälfte der MS Patienten (47%) haben innerhalb von 3 Jahren und 75% innerhalb von 10 Jahren nach Diagnosestellung ihre Erwerbstätigkeit aufgegeben (Multiple Sclerosis International Foundation, 2010). Diese Patienten werden schließlich vorzeitig berentet, insbesondere auf Grund ihrer verminderten Gehfähigkeit und den damit verbundenen Mobilitätsproblemen (Kobelt et al., 2006, Cohen, 2010).

Die verminderte Gehfähigkeit bei unterschiedlichen EDSS-Werten korreliert direkt mit zunehmenden Kosten: In Deutschland verursacht ein Patient mit einem EDSS-Wert von 7, der auf Gehhilfen und Rollstuhl angewiesen ist, 3,35-mal höhere Kosten als ein Patient mit einem EDSS-Wert von 1 (Prescott et al., 2007, Zwibel, 2009). Gangparameter wie Gehgeschwindigkeit und Schrittlänge können als aussagekräftige Prädiktoren der Abhängigkeit des Patienten von Unterstützungsmaßnahmen gesehen werden (Zwibel, 2009). Die ökonomischen Auswirkungen, die die Einschränkung der Gehfähigkeit auf MS-Patienten und ihre Angehörigen hat, wurde im Harris Interactive Survey erhoben (Harris Interactive et al., 2008):

- Mehr als die Hälfte (54%) der MS-Patienten und ungefähr ein Viertel (27%) ihrer Partner sagen aus, dass die Erkrankung sich negativ auf ihre Fähigkeit einer Arbeit nachzugehen auswirkt und damit zu Einkommensverlusten geführt hat.
- 50% der Patienten berichten, dass die mit MS verbundenen Gehschwierigkeiten erhöhte Ausgaben nach sich gezogen haben.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass MS sowohl eine große körperliche als auch seelische und ökonomische Belastung für den Patienten darstellt. Ein wesentlicher Teil dieser Belastung ergibt sich aus der eingeschränkten Mobilität in Folge eines progressiven Verlustes der Gehfähigkeit. Fampyra verbessert als einzige medikamentöse Therapie diese zentrale Funktion.

Physiotherapie und Trainingsprogramme sind zur Behandlung von MS-Patienten zur Verbesserung der Spastik, Balance und Linderung der Schmerzen empfohlen und können die Gehfähigkeit verbessern. Die Nachweiskraft der Studien zur Verbesserung der Gehfähigkeit durch Physiotherapie ist jedoch begrenzt. Die beschriebenen Effekte sind nur kurzzeitig und haben nach Abschluss der Behandlung keine nachhaltige Wirksamkeit. Verbesserungen der Gehfähigkeit gehen verloren, sobald diese Maßnahmen unterbrochen werden.

Physiotherapie ist eine wichtige Therapieoption für MS-Patienten, erfüllt die rehabilitativen Bedürfnisse von Patienten mit Gehbehinderung aber nur unzureichend. Dass sie nicht die verlangsamte oder blockierte Leitfähigkeit demyelinisierter Axone aufhebt, schränkt ihre Wirksamkeit bei einer bestehenden Behinderung ein. Die reduzierte Funktionalität der demyelinisierten Nervenfasern als primäre Folge der MS lässt sich mit Physiotherapie ebenfalls nicht beeinflussen.

Die Wahrnehmung der physiotherapeutischen Behandlung, die in der Regel ambulant in einer Physiotherapiepraxis oder ambulant und/oder stationär einem spezialisierten MS-Zentrum stattfindet, stellt insbesondere für gehbehinderte Patienten eine erhebliche Belastung dar. Oft muss die Hilfe von Angehörigen oder von Pflegekräften in Anspruch genommen werden, um die therapeutische Einrichtung zu erreichen. In einer Umfrage haben daher über 71% der Patienten mit einem EDSS-Wert von 4 bis 7 angegeben, eine 2x täglich oral verabreichte medikamentöse Therapie einer 2x wöchentlichen Physiotherapie vorzuziehen (Krigar und Eby, 2011).

## **Therapeutische Bedarfsdeckung durch Fampyra**

### ***Wirkmechanismus***

Fampridin ist ein effektiver Wirkstoff zur spezifischen Blockade von Ionenkanälen, die den Fluss von Kalium-Ionen über zelluläre Membranen ermöglichen. Kalium-Ionenkanäle, wie sie auf der internodalen axonalen Membran unter der Myelinscheide zu finden sind, tragen zur Stabilisierung des Ruhepotentials und zur raschen Repolarisierung der Membran nach Aktionspotentialen bei. Da diese Kanäle bei intakter Myelinisierung durch die Myelinschicht wirksam elektrisch isoliert sind, ist ihr Beitrag zur Erregbarkeit der axonalen Membran gering. Aktionspotentiale an normal myelinisierten Axonen zeigen deshalb keine oder nur sehr geringe Empfindlichkeit gegenüber Fampridinkonzentrationen bis zu 100 µM. In Situationen in denen das Axon seine Myelinschicht verliert, ist die internodale axonale Membran exponiert und die dort lokalisierten Ionenkanäle prägen dann maßgeblich die elektrophysiologischen Eigenschaften des Axons: die K<sup>+</sup>-Kanäle führen zu einem K<sup>+</sup>-Leckstrom, was zur Hemmung der Erregbarkeit der Membran, der Blockade von Aktionspotentialen und damit der Reizweiterleitung führen kann (Bostock et al., 1981,

Sherratt et al., 1980). Niedrige Konzentrationen von Fampridin können diese Kanäle blockieren und damit die Erregbarkeit als Voraussetzung für das Funktionieren der Nervenfasern wiederherstellen (Shi und Blight, 1997). Fampyra ist das einzige zugelassene Arzneimittel, das durch eine Verbesserung der Nervenleitfähigkeit demyelinisierter Nervenfasern direkt auf die MS-Symptomatik wirkt.

Die Wirkung von Fampyra (Verbesserung der Gehfähigkeit), kann klinisch nach einer Behandlung über 2 Wochen z. B. über die Bestimmung der Gehgeschwindigkeit in einem standardisierten Test festgestellt werden. In den klinischen Studien zur Zulassung von Fampyra wurden Anteile der Patienten, die eine konstante Verbesserung ihrer Gehfähigkeit zeigten (Responderrate) von 34,8% bis 42,9% gefunden (MS-F203 und MS-F204).

### ***Entwicklung von Fampyra***

Frühe klinische Studien von Fampridin (4-Aminopyridin) wurden in der Darreichungsform einer mit Fampridin-Pulver gefüllten Gelatine kapsel zur sofortigen Freisetzung („*immediate release*“) durchgeführt (Solari et al., 2002). Dies führte zu hohen Plasmaspitzenwerten. Hohe Plasmaspitzenwerte sind mit reduzierter Verträglichkeit aufgrund des exzitatorischen Effektes im ZNS verbunden und waren mit Krampfanfällen assoziiert. Daraus resultierte die Notwendigkeit der Entwicklung einer Retardformulierung unter standardisierten Qualitätsbedingungen. Die gegenwärtig verwendete und zugelassene Fampyra Tablette (10mg Fampridin) nutzt Hydroxypropyl-Methylzellulose (Methocel K100LV) als Polymer zur Begrenzung der Freisetzungsrates. Diese Darreichungsform wurde eigens entwickelt, um ein pharmakokinetisches Profil mit gesenkten Plasmaspitzenwerten und erhöhten Plasmaminimumkonzentrationen zu erreichen. Bei zweimal täglicher Gabe erlaubt dies eine weitgehende Vermeidung von durch hohe Konzentrationen hervorgerufenen unerwünschten Nebenwirkungen und gleichzeitig eine verlängerte Aufrechterhaltung therapeutischer Plasmakonzentrationen. Diese *Prolonged-release*-Darreichungsform wurde in allen klinischen Studien, einschließlich der Phase-II- und Phase-III-Studien (MS-F201, MS-F202, MS-F203 und MS-F204), den drei Langzeit-Erweiterungsstudien (MS-F202 EXT, MS-F203 EXT und MS-F204 EXT) sowie einer Reihe weiterer Studien zur Bioverfügbarkeit, zu Nahrungsaufnahmeeffekten und zur relativen Bioverfügbarkeit und Bioäquivalenz im Vergleich zu früheren Darreichungsformen verwendet.

### ***Ergebnisse klinischer Studien***

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Fampyra wurde in zwei großen Phase-III-Studien gezeigt (MS-F203 und MS-F204). Dabei handelt es sich um randomisierte Doppelblindstudien, in denen als Vergleichssubstanz Placebo eingesetzt wurde. Mangels medikamentöser Vergleichstherapie wurde keine Vergleichsstudie gegen einen aktiven Komparator durchgeführt. Der mittlere EDSS-Score der Teilnehmer beider Studien lag in allen Gruppen bei 5.8.

Die Phase-II-Dosisfindungsstudie MS-F202 (N=206) wird im vorliegenden Dossier bei der Betrachtung der Wirksamkeit nur am Rande betrachtet, aber vollumfänglich in die Betrachtung der Arzneimittelsicherheit hinsichtlich der 10 mg Dosis einbezogen.

## **Wirksamkeit**

### *Endpunkte*

Der primäre Endpunkt war die Anzahl der Patienten, die unter Fampyra eine konsistente Verbesserung ihrer Gehfähigkeit zeigten („Responder“). *Responder* waren definiert als Patienten, die unter Fampyra- oder Placebo-Behandlung bei mindestens 3 von 4 Messungen eine höhere Gehgeschwindigkeit erzielten im Vergleich zum besten Wert aus allen Messungen außerhalb des Therapiezeitraums. Die Bestimmung der Gehgeschwindigkeit erfolgte durch den *Timed 25 Foot Walk* (T25FW), einen Test, welcher die Zeit misst, die zum Zurücklegen einer Strecke von 25 Fuß (7,62 m) benötigt wird. Damit erreicht die „Responder“-Definition die zuverlässige Identifizierung tatsächlicher Verbesserungen der Gehgeschwindigkeit vor dem Hintergrund natürlicher Streuung bei Patienten mit heterogener und schwerer Beeinträchtigung der Gehfähigkeit. Darüber hinaus wurde zur Ergänzung der klinischen Bewertung der MSWS-12 als patientenberichteter Parameter zur Erfassung verschiedener Aspekte der Gehfähigkeit im Alltag (Gehdistanz, Anstrengung, Balance, Konzentration ...) erhoben.

Die klinische Relevanz der T25FW-Ansprechrates wurde mit Hilfe von Instrumenten zur Messung der Lebensqualität sowie anhand weiterer sekundärer Endpunkte gezeigt, insbesondere der *Multiple Sclerosis Walking Scale* (MSWS-12, sekundärer Endpunkt). Andere sekundäre Endpunkte waren *Clinician Global Impression* (CGI), *Subject Global Impression* (SGI), wie dem und *Lower Extremity Manual Muscle Test* (LEMMT), der die Beinkraft misst.

## **Ergebnisse**

### *Timed 25-Foot Walk Test*

Insgesamt wurden 78 von 224 der mit Fampyra behandelten Patienten in der Studie MS-F203 als *Responder* klassifiziert (34,8%), verglichen mit 6 von 72 in der Placebo-Gruppe (8,3%) ( $p < 0,001$ , (Goodman et al., 2009)). In der Studie MS-F204, sprachen 51 von 119 Patienten konstant auf Fampyra an (42,9%) verglichen mit 11 von 118 (9,3%) der Placebo-Patienten ( $p < 0,0001$ , (Goodman et al., 2010)). In beiden Studien war eine konsistente Verbesserung der Gehgeschwindigkeit zu beobachten. Die Anzahl der *Responder* war in beiden Fampyra-Gruppen ca. 4-mal höher als in den jeweiligen Placebogruppen.

Die Studie MS-F202 ergab eine sehr ähnliche Rate von T25FW-*Respondern* bei Dosierungen von 10 mg, 15 mg und 20 mg (35,3-38,6% gegenüber 8,5% unter Placebo).

Auch hinsichtlich der Gehgeschwindigkeit vs. Ausgangswert zeigte Fampyra eine signifikante Verbesserung im Vergleich zu Placebo. In den Studien MS-F203 und MS-F204 zeigten ansprechende Patienten im T25FW eine mittlere Zunahme der Gehgeschwindigkeit von 25,2% bzw. 24,7% gegenüber 7,5% bzw. 6,0% der *Non-Responder* und 4,7% bzw. 7,7% der mit Placebo behandelten Patienten (Goodman et al., 2009), (Goodman et al., 2010). Veränderungen der Gehgeschwindigkeit im T25FW um  $>20\%$  werden als klinisch relevant betrachtet (Hoogervorst et al., 2004, Kragt et al., 2006, Schwid et al., 2002, van Winsen et al.,

2010). Demnach wurde in den klinischen Studien bei 31,5% der Fampyra-Patienten eine relevante Besserung erzielt, gegenüber 13,1% der Patienten in der Placebo-Gruppe.

Die Verbesserung der Gehgeschwindigkeit durch Fampyra blieb über den gesamten Therapiezeitraum (MS-F203: 14 Wochen; MS-F204: 9 Wochen) erhalten. Auf die drei randomisierten, kontrollierten Studien MS-F202, MS-F203 und MS-F204 folgten jeweils offene Anschluss-Studien (MS-F202 EXT, MS-F203 EXT, MS-F204 EXT) zur Evaluation der langfristigen Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Fampyra. Alle geeigneten Patienten aus den Studien erhielten Fampyra als unverblindete Anschlussstherapie (10 mg 2-mal täglich).

Die Ergebnisse zeigen, dass die Gehgeschwindigkeit, gemessen mit dem T25FW, in den ersten 8 Wochen der Behandlung ansteigt und dann kontinuierlich leicht abnimmt. Mehr als 70% der Studienteilnehmer in der Studie MS-F203 EXT erreichten die 2-Jahres Periode mit einer mittleren Gehgeschwindigkeit, die über dem durchschnittlichen Ausgangswert lag. Da eine relevante, kontinuierliche Abnahme der Gehgeschwindigkeit aufgrund der Erkrankungsprogression zu erwarten ist, lässt die Tatsache, dass die Gehgeschwindigkeit bei einem signifikanten Anteil der Patienten noch nach 2 Jahren über dem Ausgangswert lag, darauf schließen, dass die Patienten auch langfristig von der Therapie mit Fampyra profitieren.

#### *Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12)*

Der MSWS-12 ist ein patientenbezogener Fragebogen (Selbstevaluierungsskala) und damit ein patientenrelevanter Endpunkt, in dem die Patienten das Ausmaß ihrer Geheinschränkung anhand von 12 gehbezogenen Aktivitäten des täglichen Lebens bewerten. Der MSWS-12 wurde als validiertes Instrument zur Beurteilung der Gehfähigkeit spezifisch bei Multipler Sklerose entwickelt und in zahlreichen, unabhängigen Studien erfolgreich eingesetzt (Hobart et al., 2003, McGuigan und Hutchinson, 2004).

Eine Veränderung des MSWS-12-Scores um mindestens 4,23-6,02 Punkte gilt nach aktuellen Untersuchungen (Hobart, 2010) als klinisch bedeutsame Veränderung (*minimal clinically important difference*, MCID). Die mittlere Veränderung des MSWS-12 bei T25FW-Respondern lag in beiden Studien gepoolt bei 6,5 Punkten. Fampyra reduziert also bei Respondern die vom Patienten selbst dokumentierten, durch die Gehbehinderung bedingten Einschränkungen.

Verbesserte sich die Gehgeschwindigkeit um mehr als 20%, verbesserte sich die Punktzahl im MSWS-12 um mehr als 6 Punkte und entspricht damit einer klinisch bedeutsamen Änderung (Hobart, 2010). Dies legt nahe, dass die durch Fampyra induzierte, konsistente Verbesserung der Gehgeschwindigkeit mit einer Verbesserung eines Spektrums von gehbezogenen Alltagsaktivitäten einhergeht und dokumentiert den klaren Zusammenhang zwischen den objektiven ärztlich dokumentierten Verbesserungen und dem vom Patienten erlebten Nutzen der verbesserten Gehfähigkeit (Hobart, 2010).

*Clinician Global Impression (CGI), Subject Global Impression (SGI) und Lower Extremity Manual Muscle Test (LEMMT)*

Sowohl beim durch den Arzt bestimmten neurologischen Status (CGI) als auch beim patientenberichteten SGI schnitten T25FW-Responder in den Studien MS-F203 und MS-F204 im Vergleich zu Non-Respondern signifikant besser ab ( $p < 0,001$ ). Beide dieser Phase-III-Studien zeigten auch, dass sich die Beinkraft (gemessen mit dem LEMMT) unter Fampyra verbesserte und zwar unabhängig von den Einflüssen auf die Gehgeschwindigkeit. Die Erhöhung der Beinkraft kann, neben der Steigerung der Gehgeschwindigkeit, auch andere durch muskuläre Schwäche bedingte Schwierigkeiten beim Gehen (z.B. Balance) reduzieren.

**Sicherheit**

Die als sicher einzustufende Fampyra-Dosierung wurde in einer Phase II Studie (MS-F202) ermittelt. Diese Studie zeigte eine sehr ähnliche Rate von T25FW-Respondern bei Dosierungen von 10 mg, 15 mg und 20 mg. Ein verbessertes Sicherheitsprofil konnte bei Behandlung mit der niedrigsten Dosis von 10 mg erzielt werden (Goodman et al., 2008).

Beide Phase-III-Studien (MS-F203, MS-F204) und die Ergebnisse der MS-F202 mit Fampyra 10 mg ergaben ein gut charakterisiertes Sicherheitsprofil mit allgemein guter Verträglichkeit bei MS-Patienten.

Fampridin kann in hohen Konzentrationen epileptische Anfälle auslösen. Deshalb wurde auf epileptische Ereignisse besonderes Augenmerk gerichtet. Auch MS-Schübe wurden gesondert betrachtet. Die Häufigkeit beider Ereignisse war unter Therapie mit Fampyra nicht erhöht. Nach Markteinführung gab es Berichte über Krampfanfälle, deren Häufigkeit nicht bekannt ist (Biogen Idec, 2011a).

**Zusammenfassung und klinische Relevanz der Ergebnisse**

Fampyra zeigte bezüglich der Gehgeschwindigkeit in den klinischen Studien im Vergleich zu Placebo signifikant höhere Raten von Patienten, die das prädefinierte Responsekriterium erreichten.

Die beobachtete Verbesserung in den offenen Nachfolgestudien entspricht in ihrem Umfang dem Ausmaß der durchschnittlichen Verschlechterung der Gehgeschwindigkeit in 2 Jahren bei Patienten mit progressiver MS (Cohen et al., 2002), d. h. ein signifikanter Anteil der mit Fampyra behandelten Patienten (70% in MS F-203 EXT) lag nach 2 Jahren in der mittleren Gehgeschwindigkeit immer noch über dem Eingangswert zu Beginn der Studie .

Die durchschnittliche Verbesserung der Gehgeschwindigkeit der T25FW-„Responder“ betrug 25%. Diese Zunahme wurde sowohl von den Patienten, als auch von den Ärzten aus den folgenden Gründen als signifikant und klinisch bedeutungsvoll eingestuft:

- Die Verbesserung im T25FW-Test übertraf den unabhängig definierten Schwellenwert für eine klinisch bedeutsame Verbesserung (20%) (Hoogervorst et al., 2004, Kaufman et al., 2000, Kragt et al., 2006, Schwid et al., 2002, van Winsen et al., 2010). *Post hoc*

Sensitivitätsanalysen unter Verwendung alternativer Erfolgskriterien der Gehgeschwindigkeit bestätigten die ursprünglichen Ergebnisse (Biogen Idec, 2011a).

- Die T25FW-Responder stellten eine deutliche Verbesserung ihrer allgemeinen, patientenberichteten Gehfähigkeit um -6,5 Punkte auf der MSWS-12 Skala fest. Die Werte von „Non-Respondern“ blieben hingegen weitgehend stabil (+0,41 Punkte). Dies bedeutet, dass die vorher definierte klinische Bedeutsamkeitsschwelle übertroffen wurde (Hobart, 2010). Zum Vergleich: Bei der Erfassung der Ausgangswerte der pivotalen Studien zeigte sich, dass ein Unterschied von 6,7 Punkten der MSWS-12 Skala einem Unterschied zwischen EDSS 5,5 (Gehen ohne Hilfsmittel) und EDSS 6,5 (Gehen mit beidseitigen Hilfsmitteln) entspricht.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass Fampyra in einem für den Patienten sehr wichtigen Bereich der MS-Therapie, der Verbesserung der Gehfähigkeit, ansetzt, der durch die bisher angewandten Therapiemöglichkeiten nicht ausreichend behandelt werden konnte. Da diese bis dato bestehende Lücke ein durch die Erkrankten selbst als sehr wichtig eingeschätztes Kriterium für den Grad der Lebensqualität betrifft, können durch Fampyra nicht nur allein die motorische Funktion, sondern auch die allgemeine Lebenssituation, d.h. Arbeits- und Familienleben sowie Freizeit- und Alltagaktivitäten, verbessert werden.

### **Zulassung und Indikation von Fampyra**

Aufgrund der in den klinischen Studien gewonnenen Ergebnisse hat das zuständige Gremium (CHMP) der *European Medicines Agency* (EMA) am 19.05.2011 die bedingte Marktzulassung von Fampyra<sup>®</sup> unter folgender Indikation empfohlen: „Fampyra ist zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) mit Gehbehinderung indiziert (EDSS 4-7)“ (EMA, 2011).

Eine bedingte Marktzulassung wird einem medizinischen Produkt mit positiver Nutzen-Risiko-Bewertung erteilt, wenn es einen dringenden medizinischen Bedarf deckt und die Vorteile einer sofortigen Zulassung die Risiken überwiegen, die mit einer Freigabe vor dem Vorliegen aller erforderlichen Daten einhergehen. Als Teil der Voraussetzungen einer bedingten Marktzulassung für Fampyra richtet das CHMP an Biogen Idec die Empfehlung, den langfristigen Nutzen und die sicherheitsrelevanten Eigenschaften des Medikaments in einer weiteren Studie genauer zu untersuchen. Insbesondere soll die Studie nähere Informationen über die Vorteile des Medikaments jenseits der Wirksamkeit für die Gehfähigkeit durch die Verwendung eines weiter gefassten und klinisch relevanten primären Endpunktes liefern. Diese Anforderungen werden mit der Durchführung der bereits geplanten Entwicklungsaktivitäten nach der Zulassung erfüllt.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere*

*Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Zur Epidemiologie der MS in Deutschland und der Häufigkeitsverteilung ihrer Schweregrade wurde eine Literaturrecherche durchgeführt (Brösamle und Dismar, 2011).

Demnach werden für die Prävalenz von MS in Deutschland Werte zwischen 83 und 149 Fälle pro 100.000 Einwohner berichtet (Atlas of MS, 2008, Brösamle und Dismar, 2011, Pugliatti et al., 2006). Während Pugliatti et al. ihren Schätzungen weiter zurückliegende, regional eingeschränkte Untersuchungen zugrunde legen, beruhen die von der *Multiple Sclerosis International Federation* im *Atlas of MS* berichteten Daten auf bundesweiten Erhebungen aus den Jahren 2005-2006. Aus diesem Grund wurde den Berechnungen in diesem Dossier eine Prävalenz von 149 Patienten / 100.000 Einwohner (Atlas of MS, 2008) zugrunde gelegt. Dies entspricht einer Patientenzahl für 2012 von ca. 121.000 bei einer angenommenen Gesamtbevölkerung von 81,212 Mio (Statistisches Bundesamt, 2009).

Entsprechend der aktuellsten verfügbaren Auswertung des deutschen MS Registers sind Frauen mit 71% der Fälle deutlich häufiger von MS betroffen als Männer. Für Deutschland liegen keine Zahlen zur Verteilung auf verschiedene Altersgruppen vor. Pugliatti et al. berichten für andere europäische Länder den Höhepunkt der Prävalenzraten in der Altersgruppe der 39 bis 49-Jährigen mit Ausnahme Irlands, Großbritanniens und Norwegens; dort war dies in der Gruppe der 50 bis 64-Jährigen der Fall (Pugliatti et al., 2006).

Für Deutschland wird von einer Inzidenz von 2,85 bis 6,1 Neudiagnosen pro 100.000 Einwohner und Jahr ausgegangen (Atlas of MS, 2008, Brösamle und Dismar, 2011, Pugliatti et al., 2006), was einer Patientenzahl von etwa 2300 bis 4950 Neuerkrankungen pro Jahr entspricht.

Eine näherungsweise prozentuale Aufteilung der MS nach Schweregrad gibt für Deutschland an, dass 41,4% der Patienten den EDSS-Schweregraden 4,0 bis 7,0 zuzuordnen sind (Kobelt et al., 2006, Ström et al., 2005). Angaben zur Geschlechterverteilung innerhalb unterschiedlicher Altersstrata liegen nicht vor. Es muss daher von einem ähnlichen Ungleichgewicht wie bei der Gesamtpopulation, d. h. mit einer häufigeren Vertretung von Frauen in allen Altersgruppen ausgegangen werden.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Inzidenz der Multiplen Sklerose ist weitgehend stabil. Aufgrund von Faktoren wie dem längeren Überleben von MS-Patienten und verbesserter diagnostischer Verfahren ist die Prävalenz der MS in den vergangenen Jahren leicht gestiegen, ein Trend, der sich möglicherweise abschwächen, aber vermutlich auch in kommenden Jahren noch anhalten

wird (Kobelt, 2009). Wesentliche Änderungen in der relativen Häufigkeit der MS sind in absehbarer Zeit jedoch nicht zu erwarten.

Jahr	2012	2013	2014	2015	2016
Bevölkerung in Deutschland* (in Mio)	81,212	81,060	80,920	80,772	80,616
erwartete Prävalenz der MS in Deutschland	121.006	120.779	120.571	120.350	120.118

\*Schätzung nach (Statistisches Bundesamt, 2009)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Fampyra	43.083 Patienten/Jahr

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Die Berechnungen in Tabelle 3-1 beruht auf folgenden Grundlagen für 2012:

- Bevölkerung Deutschland: 81,212 Mio
- Prävalenz = 149 MS-Patienten / 100.000 Einwohner:  
=> 121.006 MS-Patienten gesamt  
=> 104.065 MS-Patienten GKV (86%)
- Davon Anteil an Patienten in EDSS 4.0-7.0 (41,4%): 43.083

Die GKV-Population beträgt mit ca. 70 Mio (GKV Spitzenverband, 2011) etwa 86% der deutschen Gesamtpopulation von 81,212 Mio.

Zur Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten, welche für eine Behandlung mit Fampyra in Frage kommen, wurde zunächst die Gesamtzahl der MS-Patienten in der GKV berechnet ( $121.006 \times 0,86 = 104.065$ ). Da eine Fampyra-Behandlung nur bei der Untergruppe mit EDSS Werten von 4,0 bis 7,0 (mit einem Anteil von 41,4% aller MS-Patienten (Kobelt et al., 2006)) indiziert ist, wurde daraus die Zielpopulation berechnet ( $104.065 \times 0,414 = 43.083$ ).

### 3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4,

*Abschnitt 4.4.3* *heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Anzahl der Patienten in der GKV</b>
Fampyra	Erwachsene Patienten mit Multipler Sklerose bei denen eine Gehbehinderung vorliegt (Grad 4-7 auf der EDSS-Skala)	beträchtlich	43.083 Patienten*
*: Basierend auf den Ergebnissen der Zulassungsstudien sprechen ca. ein Drittel der mit Fampyra behandelten Patienten auf das Arzneimittel an. Da Therapieansprechen kein valides Kriterium zur Definition einer Subgruppe mit bedeutsamem Zusatznutzen darstellt und keine Möglichkeit besteht diese Patientengruppe durch andere Kriterien <i>a priori</i> zu definieren, muss der Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation beansprucht werden. Patienten, die nach 2 Wochen nicht auf die Behandlung ansprechen, werden nicht weiter behandelt und verursachen keine weiteren Kosten.			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Durch den spezifischen Wirkmechanismus am demyelinisierten Axon, ergibt sich bei Betrachtung einzelner funktioneller Systeme, wie z. B. der Gehfähigkeit, eine Aufteilung in „Responder“ und „Non-Responder“-Patientengruppen (siehe „Wirksamkeit“, Abschnitt 3.2.2). In den pivotalen klinischen Studien zur Zulassung von Fampyra wurde der Anteil an Respondern in Bezug auf die Gehfähigkeit mit durchschnittlich 37,6 % bestimmt. Bezogen auf eine Zielpopulation von 43.083 Patienten entspricht dies 16.199 Patienten. Patienten, die nach einer Therapiezeit von 2 Wochen keine belegbare Verbesserung in der Gehfähigkeit erreichen, werden nicht weiter mit Fampyra behandelt (Biogen Idec, 2011b). Da Therapieansprechen kein valides Kriterium zur Definition einer Subgruppe mit bedeutsamem Zusatznutzen darstellt und keine Möglichkeit besteht diese Patientengruppe durch andere Kriterien *a priori* zu definieren, muss der Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation beansprucht werden. Patienten, die nach 2 Wochen nicht auf die Behandlung ansprechen, werden nicht weiter behandelt und verursachen keine weiteren Kosten.

Weitere Faktoren, welche sich potentiell zur Identifikation von Subgruppen mit abweichendem Zusatznutzen eignen könnten und untersucht wurden, waren Alter, Geschlecht, Behinderungsgrad (EDSS) und Art der Basismedikation (DMT und/oder Spasmolytika). Eine Stratifizierung der vorhandenen Daten nach diesen Faktoren zeigte einen konstanten Effekt über alle Gruppen hinweg (siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.2), d.h. Patientengruppen mit abweichendem Zusatznutzen konnten nicht festgestellt werden.

### 3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Quellen zur Beschreibung der MS, ihrer Ursachen und Mechanismen, ihrer Krankheitslast und dem daraus resultierenden therapeutischen Bedarf (Asch, 2011, Christensen, 2006, Confavreux et al., 2003, Halper und Ross, 2010, Hartung, 2011, Heesen et al., 2008, Hemmett et al., 2004, Hobart et al., 2003, Kurtzke, 1983, Multiple Sclerosis International Foundation, 2010, Multiple Sclerosis Society, 2009, Prescott et al., 2007, Trapp et al., 1998, Zwibel, 2009, Cohen, 2010, Koch-Henriksen und Sorensen, 2010) wurden durch nicht-systematische Suchen in medizinisch-wissenschaftlichen Datenbanken identifiziert. Die Zusammenfassung der Patientenumfragen zu MS der *National MS Society* und *Accorda Therapeutics* (Harris Interactive et al., 2008) wurde von Biogen Idec zur Verfügung gestellt.

Zur Identifikation von Quellen zur Epidemiologie der MS in Deutschland wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt (Brösamle und Dismar, 2011). Daraus wurden zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation der *Atlas of MS* der *Multiple Sclerosis International Foundation* (Atlas of MS, 2008), (Kobelt et al., 2006), (Pugliatti et al., 2006) und des Weiteren (Hein und Hopfenmuller, 2000) verwendet. Weitere Ergebnisse dieser Recherche wurden wegen geringerer Aktualität nicht berücksichtigt. Daten zur Bevölkerungsentwicklung in Deutschland und der Größe der GKV-Population wurden direkt beim Statistischen Bundesamt (Statistisches Bundesamt, 2009) und dem GKV-Spitzenverband abgefragt (GKV Spitzenverband, 2011).

Quellen zum Wirkmechanismus von Fampridin, zur Wirksamkeit von Fampyra und der Relevanz der in klinischen Studien verwendeten Endpunkte bzw. deren Bedeutsamkeitsschwellen (Bostock et al., 1981, Cohen et al., 2002, Goodman et al., 2010, Goodman et al., 2009, Hobart, 2010, Hoogervorst et al., 2004, Kaufman et al., 2000, Kragt et al., 2006, McGuigan und Hutchinson, 2004, Milo und Kahana, 2010, Schwid et al., 2002, Sherratt et al., 1980, Shi und Blight, 1997, Solari et al., 2002, van Winsen et al., 2010) wurden Unterlagen aus dem Zulassungsverfahren (Biogen Idec, 2011a, Biogen Idec, 2011b, EMA, 2011) entnommen oder von Biogen Idec zur Verfügung gestellt.

Zur Bestimmung von Patientenpräferenzen wurde eine Befragung des *MS Life Call Centers* ausgewertet (Krigar und Eby, 2011).

### 3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] ASCH, V. 2011. Impact of mobility impairment in multiple sclerosis 2 - Patients' perspectives. *European Neurological Review*, 6, 115-20.

- [2] ATLAS OF MS. 2008. *Prevalence of MS in Western Europe* [Online]. Available: <http://www.atlasofms.org/query.aspx?pq=yes&s=1&q=3&r=Global&year=2007>.
- [3] BIOGEN IDEC 2011a. Clinical Response to Day 180 Questions Fampridine PR - Question 10 - Efficacy.
- [4] BIOGEN IDEC 2011b. Deutsche Fachinformation für Fampyra (Anhang I des European Public Assessment Reports: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). European Medicines Agency.
- [5] BOSTOCK, H., SEARS, T. A. & SHERRATT, R. M. 1981. The effects of 4-aminopyridine and tetraethylammonium ions on normal and demyelinated mammalian nerve fibres. *The Journal of physiology*, 313, 301-15.
- [6] BRÖSAMLE, C. & DISMAR, S. 2011. Systematische Recherche zur Bestimmung relevanter publizierter Literatur zur Epidemiologie der Multiplen Sklerose in Deutschland: Studienprotokoll und Bericht. *Advanced Medical Services GmbH*, 1-12.
- [7] CHRISTENSEN, T. 2006. The role of EBV in MS pathogenesis. *International MS journal / MS Forum*, 13, 52-7.
- [8] COHEN, J. A., CUTTER, G. R., FISCHER, J. S., GOODMAN, A. D., HEIDENREICH, F. R., KOOIJMANS, M. F., SANDROCK, A. W., RUDICK, R. A., SIMON, J. H., SIMONIAN, N. A., TSAO, E. C. & WHITAKER, J. N. 2002. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology*, 59, 679-87.
- [9] COHEN, J. T. 2010. Walking speed and economic outcomes for walking-impaired patients with multiple sclerosis. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 10, 595-603.
- [10] CONFAVREUX, C., VUKUSIC, S. & ADELEINE, P. 2003. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain : a journal of neurology*, 126, 770-82.
- [11] CONFAVREUX, C., VUKUSIC, S., MOREAU, T. & ADELEINE, P. 2000. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*, 343, 1430-8.
- [12] EMA 2011. Committee for medicinal products for human use (CHMP), Summary of opinion (initial authorisation): Fampyra (fampridine). *EMA/CHMP/396600/2011*, 1-2.
- [13] GKV SPITZENVERBAND. 2011. *Wir über uns* [Online]. Available: [http://www.gkv-spitzenverband.de/Wir ueber uns.gkvnet](http://www.gkv-spitzenverband.de/Wir_ueber_uns.gkvnet).
- [14] GOODMAN, A. D., BROWN, T. R., COHEN, J. A., KRUPP, L. B., SCHAPIRO, R., SCHWID, S. R., COHEN, R., MARINUCCI, L. N. & BLIGHT, A. R. 2008. Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis. *Neurology*, 71, 1134-41.
- [15] GOODMAN, A. D., BROWN, T. R., EDWARDS, K. R., KRUPP, L. B., SCHAPIRO, R. T., COHEN, R., MARINUCCI, L. N. & BLIGHT, A. R. 2010. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Annals of neurology*, 68, 494-502.
- [16] GOODMAN, A. D., BROWN, T. R., KRUPP, L. B., SCHAPIRO, R. T., SCHWID, S. R., COHEN, R., MARINUCCI, L. N. & BLIGHT, A. R. 2009. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*, 373, 732-8.
- [17] HALPER, J. & ROSS, A. P. 2010. Challenges in the treatment of mobility loss and walking impairment in Multiple Sclerosis. *International Journal of MS Care*, 12, 13-16.

- [18] HARRIS INTERACTIVE, NATIONAL MS SOCIETY & ACORDA THERAPEUTICS 2008. Key findings from two new Multiple Sclerosis Surveys.
- [19] HARTUNG, H. P. 2011. Impact of mobility impairment in Multiple sclerosis 1 - Healthcare Professionals' perspectives. *European Neurological Review*, 6, 110-4.
- [20] HEESEN, C., BOHM, J., REICH, C., KASPER, J., GOEBEL, M. & GOLD, S. M. 2008. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Multiple sclerosis*, 14, 988-91.
- [21] HEIN, T. & HOPFENMULLER, W. 2000. [Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany]. *Der Nervenarzt*, 71, 288-94.
- [22] HEMMETT, L., HOLMES, J., BARNES, M. & RUSSELL, N. 2004. What drives quality of life in multiple sclerosis? *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, 97, 671-6.
- [23] HOBART, J. 2010. Prolonged-release fampridine for multiple sclerosis: was the effect on walking ability clinically significant? *Multiple sclerosis*, 16, 172.
- [24] HOBART, J. C., RIAZI, A., LAMPING, D. L., FITZPATRICK, R. & THOMPSON, A. J. 2003. Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). *Neurology*, 60, 31-6.
- [25] HOOGERVORST, E. L., KALKERS, N. F., CUTTER, G. R., UITDEHAAG, B. M. & POLMAN, C. H. 2004. The patient's perception of a (reliable) change in the Multiple Sclerosis Functional Composite. *Multiple sclerosis*, 10, 55-60.
- [26] KAUFMAN, M., MOYER, D. & NORTON, J. 2000. The significant change for the Timed 25-foot Walk in the multiple sclerosis functional composite. *Multiple sclerosis*, 6, 286-90.
- [27] KOBELT, G. 2009. Access to innovative treatments in Multiple Sclerosis in Europe. In: EFPIA (ed.).
- [28] KOBELT, G., BERG, J., LINDGREN, P., FREDRIKSON, S. & JONSSON, B. 2006. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 77, 918-26.
- [29] KOCH-HENRIKSEN, N. & SORENSEN, P. S. 2010. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet neurology*, 9, 520-32.
- [30] KRAGT, J. J., VAN DER LINDEN, F. A., NIELSEN, J. M., UITDEHAAG, B. M. & POLMAN, C. H. 2006. Clinical impact of 20% worsening on Timed 25-foot Walk and 9-hole Peg Test in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*, 12, 594-8.
- [31] KRIGAR, K. & EBY, N. 2011. MS Service-Center Patienten-Erhebung: Schweregrad der Multiplen Sklerose Erkrankung und Behandlungspräferenzen der Patienten. *MS Service-Center*, 1-7.
- [32] KURTZKE, J. F. 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33, 1444-52.
- [33] MCGUIGAN, C. & HUTCHINSON, M. 2004. Confirming the validity and responsiveness of the Multiple Sclerosis Walking Scale-12 (MSWS-12). *Neurology*, 62, 2103-5.
- [34] MILO, R. & KAHANA, E. 2010. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity reviews*, 9, A387-94.
- [35] MULTIPLE SCLEROSIS INTERNATIONAL FOUNDATION. 2010. *MSIF survey on employment and MS* [Online]. Available: [http://www.msif.org/en/get\\_involved/world\\_ms\\_day\\_2010/survey\\_results.html](http://www.msif.org/en/get_involved/world_ms_day_2010/survey_results.html).
- [36] MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY 2009. A Guide to MS for GPs and primary care professionals. 2nd edition.

- [37] PRESCOTT, J. D., FACTOR, S., PILL, M. & LEVI, G. W. 2007. Descriptive analysis of the direct medical costs of multiple sclerosis in 2004 using administrative claims in a large nationwide database. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*, 13, 44-52.
- [38] PUGLIATTI, M., ROSATI, G., CARTON, H., RIISE, T., DRULOVIC, J., VECSEI, L. & MILANOV, I. 2006. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, 13, 700-22.
- [39] SCHWID, S. R., GOODMAN, A. D., MCDERMOTT, M. P., BEVER, C. F. & COOK, S. D. 2002. Quantitative functional measures in MS: what is a reliable change? *Neurology*, 58, 1294-6.
- [40] SHERRATT, R. M., BOSTOCK, H. & SEARS, T. A. 1980. Effects of 4-aminopyridine on normal and demyelinated mammalian nerve fibres. *Nature*, 283, 570-2.
- [41] SHI, R. & BLIGHT, A. R. 1997. Differential effects of low and high concentrations of 4-aminopyridine on axonal conduction in normal and injured spinal cord. *Neuroscience*, 77, 553-62.
- [42] SOLARI, A., UITDEHAAG, B. M., GUILIANI, G., PUCCI, E. & TAUS, C. 2002. Aminopyridines for symptomatic treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- [43] STATISTISCHES BUNDESAMT 2009. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. *Begleitmaterial zur Pressekonferenz am 18. November 2009 in Berlin*, 1-51.
- [44] STRÖM, O., BERG, J., SMALA, A., BERGER, K., LINDGREN, P., KOBELT, G. & JÖNSSON, B. 2005. Costs and quality of life in Multiple Sclerosis - A cross-sectional study in Germany. *European Health Economics*, 1-40.
- [45] TRAPP, B. D., PETERSON, J., RANSOHOFF, R. M., RUDICK, R., MORK, S. & BO, L. 1998. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*, 338, 278-85.
- [46] VAN WINSEN, L. M., KRAGT, J. J., HOOGERVORST, E. L., POLMAN, C. H. & UITDEHAAG, B. M. 2010. Outcome measurement in multiple sclerosis: detection of clinically relevant improvement. *Multiple sclerosis*, 16, 604-10.
- [47] ZWIBEL, H. L. 2009. Contribution of impaired mobility and general symptoms to the burden of multiple sclerosis. *Advances in therapy*, 26, 1043-57.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die

*Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Fampyra	Erwachsene Patienten mit Multipler Sklerose bei denen eine Gehbehinderung vorliegt (Grad 4-7 auf der EDSS-Skala)	oral: zweimal täglich je eine 10 mg Retard-tablette	2 x 365 = 730 Tabletten	365 Tage
Physiotherapie	Erwachsene Patienten mit Multipler Sklerose bei denen eine Gehbehinderung vorliegt (Grad 4-7 auf der EDSS-Skala)	8 Behandlungen à 30 Min. pro Woche	8 x 52 = 416 Behandlungen	365 Tage mit durchschnittlich ca. 1,1 Behandlungen

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

### **Behandlungsmodus für Fampyra:**

Fampyra ist oral einzunehmen. Erwachsene erhalten zweimal täglich ein Tablette von 10 mg im Abstand von 12 Stunden (European Medicines Agency, 2011).

Da nicht alle Patienten auf die Behandlung mit Fampyra ansprechen, wird zur Evaluierung einer Verbesserung 2 Wochen nach Behandlungsbeginn eine Evaluation durch den behandelnden Arzt durchgeführt. Falls dabei keine Verbesserung festgestellt wird und der Patient keinen Nutzen berichtet, wird die Behandlung mit Fampyra nicht weiter fortgesetzt. Falls sich die Gehfähigkeit während der Therapie mit Fampyra vermindert, sollte die Behandlung unterbrochen werden, damit der Arzt den Nutzen des Medikamentes, wie oben beschrieben, erneut evaluieren kann. Die Re-Evaluation sollte ein Absetzen von Fampyra und eine Durchführung eines Gehtests beinhalten. Eine Behandlung mit Fampyra soll nicht weiter fortgesetzt werden, wenn für den Patienten kein Nutzen für das Gehen festgestellt werden kann (Biogen Idec, 2011).

### **Behandlungsmodus für Physiotherapie bei MS**

Durch Physiotherapie können nach Erkrankungsschüben zurückbleibende Symptome und Beeinträchtigungen verbessert werden. Anpassungsvorgänge im Zentralnervensystem, bei

denen durch Neuordnung von Nervenbahnen Schäden behoben oder ausgeglichen werden, können durch eine hochfrequente, intensive Physiotherapie gefördert werden (Henze et al., 2006, Heesen et al., 2010). Dabei gibt es keine neurophysiologische Behandlungsmethode, die für sich allein ausreichend ist, dem Patienten den optimalen Behandlungserfolg zu gewährleisten. Die Auswahl der Methoden muss individuell an die Bedürfnisse des Patienten angepasst werden.

Bei den zur Verfügung stehenden Therapien dominiert die Bobath-Methode, die u.a. darauf abzielt, den Muskeltonus zu modulieren. Gleiches gilt für die Vojta-Technik. Eine weitere angewandte Methode ist die Propriozeptive Neuromuskuläre Fazilitation (PNF). Durch gezielt dosierte Widerstände werden hier definierte Muskelketten stimuliert. Über diese Methoden hinaus finden in der Physiotherapie zunehmend apparative Techniken Anwendung, z. B. Ergometer- und Laufbandtraining. Ferner erlernt der Patient mit Hilfe des Physiotherapeuten seine Muskelkraft ökonomisch einzusetzen und Einschränkungen auszugleichen.

In diesem Sinne erfolgt physiotherapeutische Behandlung krankheitsbegleitend und ist individuell an den Bedürfnissen des Patienten orientiert. Publierte Studien zum Versorgungsalltag der Physiotherapie bei Multipler Sklerose in Deutschland (Brösamle und Dismar, 2011) und verbindliche Richtlinien zur optimalen Therapiegestaltung liegen zur Zeit nicht vor (Khan et al., 2007). Die Wahl der Art und Anzahl der Therapieeinheiten bleibt weitgehend dem behandelnden Arzt überlassen. Grundsätzlich werden mit höherer Anwendungshäufigkeit auch bessere Ergebnisse erzielt und nachhaltige Wirksamkeit kann nur mit fortdauernder Anwendung erzielt werden (Multiple Sclerosis Society, 2009).

Zur Berechnung der Kosten der Vergleichstherapie wurden hier die Physiotherapiefrequenzen der für den Vergleich der Wirksamkeit ausgewerteten Studien in Modul 4 herangezogen und die Anzahl der wöchentlichen Anwendungen basierend auf der Anwendungszeit berechnet (s. u.). Zur Kostenschätzung wurde von einer durchschnittlichen Anwendungszeit von 30 Minuten pro Anwendung und, entsprechend den Vorgaben des G-BA im Beratungsgespräch (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011), von einer fortlaufenden, d. h. ganzjährigen Anwendung, der physiotherapeutischen Behandlung ausgegangen.

Erstautor, Jahr	Berichtete Anwendungshäufigkeit	Anwendungshäufigkeit (Anzahl Anwendungen/Woche)
(Broekmans et al., 2010)	5 Trainingseinheiten (bis jeweils 50 Min pro 2 Wochenzyklus (d.h. 125 Therapieminuten/Woche)	5 (bei 25 Min./Anwendung) 4,2 (bei 30 Min./Anwendung) 3,6 (bei 35 Min./Anwendung)
(Broekmans et al., 2011)	5 Trainingseinheiten à 60 Min jede 2. Woche (d.h. 150 Therapieminuten/Woche)	6 (bei 25 Min./Anwendung) 5 (bei 30 Min./Anwendung) 4,3 (bei 35 Min./Anwendung)
(Vikman et al., 2008)	5 Einheiten à 90 Min. pro Woche (d.h. 450 Therapieminuten pro Woche)	18 (bei 25 Min./Anwendung) 15 (bei 30 Min./Anwendung) 12,9 (bei 35 Min./Anwendung)
(Finkelstein et al., 2008)	individuell auf Patienten abgestimmt	n. z.
Mittlere Anwendungshäufigkeit		9,6 (bei 25 Min./Anwendung) <b>8,1 (bei 30 Min./Anwendung)</b> 6,9 (bei 35 Min./Anwendung)

n. z. = nicht zutreffend

Zur weiteren Kostenberechnung wird ein gerundeter Wert von 8 Anwendungen (30 Min./Anwendung) pro Woche angenommen. Im klinischen Alltag mag diese Anwendungshäufigkeit nicht routinemäßig zur Verfügung stehen bzw. nicht immer von den Patienten über längere Zeit wahrgenommen werden können. Die dieser Berechnung zu Grunde gelegten Studien, die zum Vergleich der Wirksamkeit der Physiotherapie gegenüber Fampridin in Modul 4 herangezogen wurden, basieren auf dieser Anwendungshäufigkeit. Die Annahme einer geringeren Anwendungshäufigkeit würde auch eine Annahme einer geringeren als in der Literatur berichteten Wirksamkeit der physiotherapeutischen Behandlung bedingen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Fampyra	Erwachsene Patienten mit Multipler Sklerose bei denen eine Gehbehinderung vorliegt (Grad 4-7 auf der EDSS-Skala)	365 Tage
Physiotherapie	Erwachsene Patienten mit Multipler Sklerose bei denen eine Gehbehinderung vorliegt (Grad 4-7 auf der EDSS-Skala)	365 Tage mit durchschnittlich ca. 1,1 Anwendungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Fampyra	DDD = 20 mg = 2 Tabletten à 10 mg Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 Tabletten/Patient (eine Packung mit 28 Tabletten und 12,5 Packungen mit 56 Tabletten)
Physiotherapie	8 Behandlungen pro Woche x 52 = 416 Behandlungen pro Jahr pro Patient

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Fampyra wird zunächst für 2 Wochen verabreicht und danach die Wirkung durch den behandelnden Arzt bewertet (Biogen Idec, 2011). Hat sich eine Verbesserung des

Gehvermögens des Patienten eingestellt wird die Behandlung fortgesetzt. Für diese Patientengruppe ergibt sich ein Jahresbedarf von 730 Tabletten. Hat sich dagegen keine positive Wirkung eingestellt, soll die Behandlung nach 2 Wochen, d. h. 28 Tabletten, wieder eingestellt werden.

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

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Fampyra	Packung mit 56 Tabletten: 529,49 € Packung mit 28 Tabletten: 270,00 €	Packung mit 56 Tabletten: 461,76 € Packung mit 28 Tabletten: 235,11 €
Physiotherapie	€19,90 pro Behandlung (25 bis 35 min.)	€19,90 pro Behandlung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten für Fampyra betragen ab 2012 als Apothekenabgabepreis für eine Packung mit 56 Tabletten **529,49 €** (Lauer-Taxe, 2012) und nach Abzug von 16 % (65,68 € vom ApU 410,50 €) Herstellerrabatte und 2,05 € Apothekenabschlag **461,76 €**. Für eine Packung mit 28 Tabletten ergeben sich aus einem Apothekenabgabepreis von **270,00 €** (Lauer-Taxe, 2012) und nach Abzug von 16% Herstellerrabatt (32,84 € vom ApU 205,25 €) und 2,05 € Apothekenabschlag entsprechend **235,11 €** zu erstattende Kosten.

Physiotherapie wird gemäß Vergütungsvereinbarung nach § 125 SGB V für die Abrechnung physiotherapeutischer Leistungen unter den Positionsnummern 20710 und 20711 mit 18,05 € in den Neuen Bundesländern und 20,26 € in den Alten Bundesländern pro Behandlung abgerechnet (Heilmittelkatalog, 2011). Ein entsprechend der Bevölkerungsverteilung gewichtetes Mittel (16,5% vs. 83,5%) (Prenzler et al., 2010) ergibt Kosten von 18,05 € x 0,165 + 20,26 € x 0,835 = 19,90 € für eine physiotherapeutische Behandlungseinheit.

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

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Fampyra	Erwachsene Patienten mit Multipler Sklerose bei denen eine Gehbehinderung vorliegt (Grad 4-7 auf der EDSS-Skala)	Kontrolle der Nierenfunktion	1 pro Quartal	4
Physiotherapie	Erwachsene Patienten mit Multipler Sklerose bei denen eine Gehbehinderung vorliegt (Grad 4-7 auf der EDSS-Skala)	keine		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

#### **Fampyra:**

Zur Gewährleistung der sicheren Anwendung von Fampyra wird die Kontrolle der Nierenfunktion vorausgesetzt (Biogen Idec, 2011). Dazu wird die regelmäßige (einmal pro Quartal) Durchführung einer Kreatinin-Bestimmung (Jaffé-Methode) notwendig.

Die Fachinformation sieht zur Überprüfung der Wirksamkeit von Fampyra eine Untersuchung der Gehfunktion 2 Wochen nach Anwendungsbeginn vor. Diese Untersuchung erfolgt im Rahmen eines normalen Arztbesuches, wird nur 1 x im Quartal abgerechnet und verursacht deshalb keine weiteren Kosten.

#### **Physiotherapie:**

Es entstehen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Kontrolle der Nierenfunktion (EBM32066 Kreatinin nach Jaffé)	0,25 €

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Der Nierenfunktionstest wird über eine Kreatinin-Bestimmung nach Jaffé (EBM 32066) durchgeführt.

*Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Fampyra	Erwachsene Patienten mit Multipler Sklerose bei denen eine Gehbehinderung vorliegt (Grad 4-7 auf der EDSS-Skala)	Kontrolle der Nierenfunktion	1 €	43.083 €
Physiotherapie	Erwachsene Patienten mit Multipler Sklerose bei denen eine Gehbehinderung vorliegt (Grad 4-7 auf der EDSS-Skala)	keine	0	0

Jeder Patient, der mit Fampyra behandelt werden soll, muss vor Behandlungsbeginn und dann regelmäßig auf eine möglicherweise eingeschränkte Nierenfunktion überprüft werden. Daraus ergeben sich Kosten von  $43.083 \times 1 \text{ €} = 43.083 \text{ €}$

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Fampyra	Erwachsene Patienten mit Multipler Sklerose bei denen eine Gehbehinderung vorliegt (Grad 4-7 auf der EDSS-Skala)	6.008,11 €	<b>258.847.403,13 €<sup>b</sup></b>
Physiotherapie	Erwachsene Patienten mit Multipler Sklerose bei denen eine Gehbehinderung vorliegt (Grad 4-7 auf der EDSS-Skala)	8.278,40 €	<b>356.658.307,20 €</b>
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Diese Angabe überschätzt die tatsächlichen Kosten wesentlich, da nur ca. ein Drittel der Patienten auf das Medikament ansprechen und dauerhaft damit behandelt werden (siehe Abschnitt 3.3.6 und Tabelle 3-11)</p>			

Die Angaben in dieser Tabelle beruhen auf folgendem Szenario:

Für die Ermittlung der **Kosten unter Fampyra** wird eine Behandlung für zunächst 2 Wochen (eine Packung à 28 Tabletten) zugrunde gelegt. Patienten, die eine Besserung ihrer Gehfähigkeit nach dieser Zeit zeigen, werden für den Rest des Jahres mit Fampyra weiterbehandelt (12,5 Packungen Fampyra à 56 Tabletten). Daraus ergeben sich Arzneimittelkosten von  $1 \times 235,11 \text{ €} + 12,5 \times 461,76 \text{ €} = 6.007,11 \text{ €}$  pro Patient. Dazu kommen

1 € für den Test der Nierenfunktion. Es ergeben sich somit pro Patient Jahrestherapiekosten von 6.008,11 € und für die Gesamtheit der Zielpopulation von  $43.083 \times 6.008,11 \text{ €} = 258.847.403,13 \text{ €}$ . Diese Zahl ist allerdings insofern irreführend, als nur ein Teil (37,6% in den klinischen Studien) der zur Zielpopulation gehörenden Patienten auf das Medikament ansprechen wird. Patienten, welche nach 2 Wochen keine Verbesserung ihrer Gehfähigkeit zeigen, werden nicht weiterbehandelt (Biogen Idec, 2011) und verursachen auch keine weiteren Fampyra-Kosten. Eine Schätzung der Kosten unter Berücksichtigung dieses Behandlungsmodus (einschließlich Kontraindikationen und Behandlungsabbrüche aus anderen Gründen) ergibt jährliche Behandlungskosten von rund 90 Millionen Euro (siehe Tabelle 3-11).

Für **physiotherapeutisch behandelte Patienten** werden pro Jahr und Patient  $416 \times 19,90 \text{ €} = 8.278,40 \text{ €}$  veranschlagt. Für die gesamte Zielpopulation ergibt dies  $43.083 \times 8.278,40 \text{ €} = 356.658.307,20 \text{ €}$ .

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Fampyra ist kontraindiziert bei diagnostizierter Epilepsie und schwach bis stark eingeschränkter Nierenfunktion. Epidemiologische Studien zur Häufigkeit dieser Diagnosen in MS-Patienten schätzen eine Prävalenz von 2 bis 2,3% für Epilepsie (Catenox et al., 2011, Poser und Brinar, 2003); Daten für Niereninsuffizienz liegen nicht vor. In der allgemeinen Bevölkerung wird für Niereninsuffizienz in der Altersgruppe der 20- bis 60-Jährigen von 5 – 10% angegeben (Collins et al., 2009, Coresh et al., 2007). Eine entsprechende Reduzierung der Zielpopulation durch diese Kontraindikationen muss angenommen werden.

Fampyra zeigte sich in den klinischen Studien allgemein als gut verträglich und nur wenige Patienten haben ihre Teilnahme vorzeitig abgebrochen (6,5% gegenüber einer Abbruchquote von 3,4% in der Placebogruppe), davon 3,75% der Fampyra-Patienten wegen des Auftretens unerwünschter Ereignisse (2,1% in der Placebogruppe).

Auf Grund des spezifischen Wirkmechanismus am demyelinisierten, strukturell aber noch intakten Axon erreicht Fampyra nur bei einem Teil der Patienten die gewünschte Wirkung.

Die Fachinformation sieht daher vor, dass behandelte Patienten nach zwei Wochen auf eine Verbesserung ihrer Gehfähigkeit untersucht werden und nur dann weiterbehandelt werden, wenn diese Evaluation positiv verläuft (Biogen Idec, 2011). Patienten, die nicht auf Fampyra ansprechen, werden nicht weiterbehandelt. Die Gabe von Fampyra wird abgebrochen und es entstehen keine über die Testphase hinausgehenden weiteren Kosten

Durch die mit der Erkrankung einhergehende beeinträchtigte Gehfunktion sind viele MS-Patienten in ihrer Mobilität stark eingeschränkt und auf die Hilfe von Angehörigen und Pflegediensten angewiesen. Eine ambulant oder stationär in Praxen oder Therapiezentren verabreichte Behandlung stellt für diese Patienten eine erhebliche Bürde dar und eine medikamentöse Therapie zur Verbesserung der Gehfunktion ist als eine für viele Patienten attraktive Behandlungsform zu sehen (Krigar und Eby, 2011).

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

Aufgrund der Kontraindikationen Epilepsie und insbesondere Niereninsuffizienz wird eine Verkleinerung des Versorgungsanteils um ca. 5 -10% gegenüber der gesamten Zielpopulation erwartet.

Eine Erhebung unter MS-Patienten hat ergeben, dass 71,1% der Befragten der Behinderungsstufen EDSS 4 bis 7 zur Verbesserung ihrer Geheinschränkung eine zweimal tägliche oral-medikamentöse Behandlung einer zweimal wöchentlichen physiotherapeutischen Behandlung vorziehen (Krigar und Eby, 2011). Es ist allerdings unklar wie sich diese Patientenpräferenz tatsächlich auf die tatsächliche Versorgungssituation auswirkt. Es ist durchaus denkbar, dass Patienten sowohl mit Fampyra als auch mit Physiotherapie behandelt werden. Zur Berechnung der zu erwarteten mit Fampyra behandelten Population wurde diese Größe deshalb nicht herangezogen (siehe Tabelle 3-11).

Auswertungen der klinischen Studien zur Zulassung zeigten, dass bei 37,6% der eingeschlossenen Patienten eine Verbesserung ihrer Gehfähigkeit nach 2 Wochen feststellbar war. Patienten, bei denen diese Verbesserung nicht nachgewiesen werden kann, werden gemäß Fachinformation nicht weiter mit Fampyra versorgt; die Behandlung wird abgebrochen (Biogen Idec, 2011) und es entstehen keine weiteren Kosten.

Tabelle 3-11: Reduktion der mit Fampyra versorgten Patientenpopulation und der GKV Kosten durch Kontraindikationen und Therapieabbrüche

Bezeichnung der Patientenpopulation	Patientenpopulation (Anzahl)	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Erwachsene Patienten mit Multipler Sklerose bei denen eine Gehbehinderung vorliegt (Grad 4-7 auf der EDSS-Skala) <sup>1</sup>	43.083	258.847.403,13 €
davon Patienten ohne Kontraindikationen (90%)	38.775	232.964.465,25 €
davon Patienten mit positivem Gehetest nach 2 Wochen Fampyra-Behandlung (37,6%)	14.579	87.592.235,69 €
davon Patienten, die die Behandlung nicht aus anderen Gründen abbrechen (96,25%) i.e. die zu erwartende dauerhaft behandelte Population	14.032	84.305.799,52 €
Patienten mit negativem Gehetest nach 2-wöchiger Fampyra-Behandlung (Non-Responder, 62,4% von 38.775)	24.196	5.694.770,56 € (eine 2-Wochen-Pkg. Fampyra + 1 Nierenfunktionstest)
	<b>zu erwartende Gesamtkosten</b>	<b>90.000.570,08 €</b>

<sup>1</sup> aus Tabelle 3-10

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Allgemeine Informationen zum Anwendungsmodus der Physiotherapie bei MS entstammen aktuellen Übersichtsartikeln und Berichten von Expertengruppen (Heesen et al., 2010, Henze et al., 2006, Khan et al., 2007), welche durch nicht-systematische Suche in medizinisch-wissenschaftlichen Datenbanken identifiziert wurden.

Zur Identifikation von Quellen, welche die Versorgungssituation in Deutschland (Anwendungshäufigkeit, Anwendungsdauer) beschreiben, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt (Brösamle und Dismar, 2011). Diese erbrachte keine Publikationen welche die gewünschten Informationen liefern konnten. Deshalb wurde dafür auf die für den Vergleich zur Wirksamkeit in Modul 4 identifizierten Publikationen zurückgegriffen (Broekmans et al., 2010, Broekmans et al., 2011, Finkelstein et al., 2008, Vikman et al., 2008).

Publikationen, die Angaben zur Häufigkeit der Kontraindikationen „eingeschränkte Nierenfunktion“ und „Epilepsie“ enthalten (Catenoix et al., 2011, Collins et al., 2009, Coresh

et al., 2007, Poser und Brinar, 2003), wurden durch nicht-systematische Suche in medizinisch-wissenschaftlichen Datenbanken identifiziert.

Zur Bestimmung von Patientenpräferenzen wurde eine Befragung des *MS Service Centers* ausgewertet (Krigar und Eby, 2011).

Publikationen der Zulassungsbehörden und des G-BA (Biogen Idec, 2011, European Medicines Agency, 2011, Gemeinsamer Bundesausschuss, 2011) wurden direkt von dort bezogen.

Angaben aus dem Heilmittelkatalog (Heilmittelkatalog, 2011) wurden direkt auf dessen Webpräsenz identifiziert und die Publikation zur Berechnung des bundesweiten mittleren Preises der physiotherapeutischen Behandlung (Prenzler et al., 2010) wurde durch nicht-systematische Suche in medizinisch-wissenschaftlichen Datenbanken identifiziert.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] BIOGEN IDEC 2011. Deutsche Fachinformation für Fampyra (Anhang I des European Public Assessment Reports: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). European Medicines Agency.
- [2] BROEKMANS, T., ROELANTS, M., ALDERS, G., FEYS, P., THIJS, H. & EIJNDE, B. O. 2010. Exploring the effects of a 20-week whole-body vibration training programme on leg muscle performance and function in persons with multiple sclerosis. *Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine*, 42, 866-72.
- [3] BROEKMANS, T., ROELANTS, M., FEYS, P., ALDERS, G., GIJBELS, D., HANSEN, I., STINISSEN, P. & EIJNDE, B. O. 2011. Effects of long-term resistance training and simultaneous electro-stimulation on muscle strength and functional mobility in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis*, 17, 468-77.
- [4] BRÖSAMLE, C. & DISMAR, S. 2011. Systematische Recherche zur Bestimmung relevanter publizierter Literatur zum Versorgungsalltag der Physiotherapiebehandlung bei Multipler Sklerose in Deutschland: Studienprotokoll und Bericht. *Advanced Medical Services GmbH*, 1-10.
- [5] CATENOIX, H., MARIGNIER, R., RITLENG, C., DUFOUR, M., MAUGUIERE, F., CONFAYREUX, C. & VUKUSIC, S. 2011. Multiple sclerosis and epileptic seizures. *Multiple sclerosis*, 17, 96-102.
- [6] COLLINS, A. J., VASSALOTTI, J. A., WANG, C., LI, S., GILBERTSON, D. T., LIU, J., FOLEY, R. N., CHEN, S. C. & ARNESON, T. J. 2009. Who should be targeted for CKD screening? Impact of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 53, S71-7.

- [7] CORESH, J., SELVIN, E., STEVENS, L. A., MANZI, J., KUSEK, J. W., EGGERS, P., VAN LENTE, F. & LEVEY, A. S. 2007. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 298, 2038-47.
- [8] EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2011. EPAR Fampyra (Procedure No. EMEA/H/C/002097).
- [9] FINKELSTEIN, J., LAPSHIN, O., CASTRO, H., CHA, E. & PROVANCE, P. G. 2008. Home-based physical telerehabilitation in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *Journal of rehabilitation research and development*, 45, 1361-73.
- [10] GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2011. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2011-B-011 Wirkstoff: Fampridin. *Gemeinsamer Bundesausschuss*.
- [11] HEESEN, C., STÜCKRATH, E., KÖPKE, S., HAUPTMANN, B. & HENZE, T. 2010. Rehabilitation bei Multipler Sklerose in Deutschland – Ergebnisse einer Umfrage. *Aktuelle Neurologie*, 37, 4-9.
- [12] HEILMITTELKATALOG. 2011. *Heilmittelkatalog 2011: ZN2 ZNS-Erkrankungen einschl. des Rückenmarks nach Vollendung des 18. Lebensjahrs* [Online]. Available: <http://www.heilmittelkatalog.de/physio/zn2.htm> [Accessed 21.12.2011].
- [13] HENZE, T., RIECKMANN, P. & TOYKA, K. V. 2006. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *European neurology*, 56, 78-105.
- [14] KHAN, F., TURNER-STOKES, L., NG, L. & KILPATRICK, T. 2007. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, CD006036.
- [15] KRIGAR, K. & EBY, N. 2011. MS Service-Center Patienten-Erhebung: Schweregrad der Multiplen Sklerose Erkrankung und Behandlungspräferenzen der Patienten. *MS Service-Center*, 1-7.
- [16] LAUER-TAXE 2012. Lauer-Taxe Preiseintrag Fampyra, 28 und 56 Tabletten-Packung, 1.1.2012.
- [17] MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY 2009. A Guide to MS for GPs and primary care professionals. *2nd edition*.
- [18] POSER, C. M. & BRINAR, V. V. 2003. Epilepsy and multiple sclerosis. *Epilepsy & behavior : E&B*, 4, 6-12.
- [19] PRENZLER, A., ZEIDLER, J., BRAUN, S. & VON DER SCHULENBURG, J.-M. 2010. Bewertung von Ressourcen im Gesundheitswesen aus der Perspektive der deutschen Sozialversicherung *PharmacoEconomics*, 8, 47-66.
- [20] VIKMAN, T., FIELDING, P., LINDMARK, B. & FREDRIKSON, S. 2008. Effects of inpatient rehabilitation in multiple sclerosis patients with moderate disability. *Advances in Physiotherapy*, 10, 58-65.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation**

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

#### **Qualitätsgesicherte Anwendung**

Fampyra ist indiziert zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose mit Gehbehinderung und einem EDSS von 4 bis 7.

Fampyra ist verschreibungspflichtig und die Behandlung muss durch einen in der Behandlung von MS erfahrenen Arzt überwacht werden.

Die Fach- und Gebrauchsinformationen empfehlen, Fampyra (10 mg Fampridin Retardtablette) zweimal täglich oral einzunehmen. Die Einnahme erfolgt morgens und abends im Abstand von 12 Stunden. Die Tabletten sind unzerkaut als Ganzes auf nüchternen Magen einzunehmen (Biogen Idec, 2011a).

Vor Beginn der Behandlung mit Fampyra sollte bei älteren Patienten die Nierenfunktion überprüft werden. Zur Erkennung einer etwaigen Niereninsuffizienz wird bei älteren Patienten eine laufende Kontrolle der Nierenfunktion empfohlen.

Die Anwendung von Fampyra bei schwangeren und stillenden Frauen sowie bei Personen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen. Bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen oder mit Reizweiterleitungsstörungen des Herzens ist Fampyra mit Vorsicht anzuwenden (Biogen Idec, 2011a).

Fampyra ist kontraindiziert bei Personen mit Überempfindlichkeit gegen Fampridin oder einen der anderen Bestandteile, sowie bei Patienten mit berichteten oder aktuellen Krampfanfällen. Fampyra ist kontraindiziert bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion mit einer Kreatinin-Clearance <80 ml/min. Fampyra darf nicht gleichzeitig mit Inhibitoren des organischen Kationentransporters 2 (OCT2) oder anderen Arzneimitteln, die Fampridin (4-Aminopyridin) enthalten, angewendet werden (Biogen Idec, 2011a).

#### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Da die Behandlung mit Fampridin das Risiko für Krampfanfälle erhöht, muss Fampyra bei Vorliegen von Faktoren, die die Krampfanfallsschwelle herabsetzen können, mit Vorsicht

angewandt werden. Fampridin muss bei Patienten, die während der Behandlung einen Krampfanfall erleiden, abgesetzt werden.

Fampridin wird hauptsächlich unverändert über die Nieren ausgeschieden. Patienten mit Niereninsuffizienz haben höhere Plasmakonzentrationen, die zu vermehrten unerwünschten Reaktionen, insbesondere zu neurologischen Wirkungen, führen. Die Bestimmung der Nierenfunktion vor der Behandlung und ihre regelmäßige Kontrolle während der Behandlung werden für alle Patienten empfohlen (insbesondere für ältere Patienten, deren Nierenfunktion eingeschränkt sein kann). Die Kreatinin-Clearance kann mit der Cockcroft-Gault-Formel berechnet werden.

Vorsicht ist geboten, wenn Fampridin zusammen mit Arzneimitteln verordnet wird, die OCT2-Substrate sind, wie z.B. Carvedilol, Propranolol und Metformin.

Fampridin ist bei Patienten mit kardiovaskulären Rhythmusstörungen und sinoatrialen oder atrioventrikulären Herzüberleitungsstörungen mit Vorsicht anzuwenden (diese Wirkungen sind bei einer Überdosierung zu beobachten). Für diese Patientengruppe liegen nur begrenzte Informationen zur Sicherheit vor. Das vermehrte Auftreten von Schwindel und Gleichgewichtsstörungen unter Fampridin in den ersten 4 bis 8 Behandlungswochen kann zu einem erhöhten Sturzrisiko führen. Patienten, die Gehhilfen benutzen, sollten diese bei Bedarf auch weiterhin verwenden.

In klinischen Studien wurde bei 2,1 % der mit Fampridin behandelten Patienten eine niedrige Leukozytenzahl beobachtet; der entsprechende Prozentsatz unter Placebo betrug 1,9 %. In den klinischen Studien wurden in 31,0 % der mit Fampridin behandelten Patienten (24,8 % in der Placebo-Gruppe) Infektionen oder parasitäre Erkrankungen beobachtet. Eine erhöhte Infektionsrate und eine Beeinträchtigung der Immunantwort können nicht ausgeschlossen werden (Biogen Idec, 2011a).

### **Interaktion mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln**

Fampridin wird hauptsächlich renal durch aktive Sekretion über den organischen Kationentransporter 2 (OCT2) ausgeschieden. Eine gleichzeitige Anwendung von Fampridin mit Arzneimitteln, die Inhibitoren des OCT2 Transporters sind (z.B. Cimetidin), ist aus diesen Gründen kontraindiziert. Zudem ist besondere Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Behandlung mit Medikamenten, die Substrate von OCT2 sind, wie beispielsweise Carvedilol, Propranolol und Metformin. Eine Kontraindikation besteht auch für die gleichzeitige Einnahme von anderen Präparaten, die Fampridin (4-Aminopyridin) enthalten.

Fampridin wurde gleichzeitig mit Interferon-beta und Baclofen angewendet, ohne dass pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen beobachtet wurden (Biogen Idec, 2011a).

### **Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen**

Die Erstverordnung sollte auf 2 Wochen begrenzt sein, da ein klinischer Behandlungserfolg im Allgemeinen innerhalb von 2 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Fampridin erkennbar ist. Zur Beurteilung von Verbesserungen nach 2 Wochen wird die Durchführung eines

Gehtests mit Messung der Gehgeschwindigkeit, z.B. mit dem 25-Fuß-Gehtest (T25FW), empfohlen. Wenn keine Verbesserung beobachtet wird, sollte Fampryra abgesetzt werden. Fampryra sollte abgesetzt werden, wenn Patienten keine positive Wirkung berichten.

Wenn der Arzt beobachtet, dass sich die Gehfähigkeit wieder verschlechtert, sollte er eine Unterbrechung der Behandlung in Betracht ziehen und die Wirkung von Fampryra erneut bewerten. Die wiederholte Beurteilung sollte ein Absetzen von Fampryra und die Durchführung eines Gehtests umfassen. Fampryra sollte abgesetzt werden, wenn Patienten keine weiteren positiven Wirkungen auf das Gehen erfahren (Biogen Idec, 2011a).

### **Spezielle Notfallmaßnahmen**

Akute Symptome einer Überdosierung mit Fampryra entsprachen einer Erregung des zentralen Nervensystems und schlossen Verwirrtheit, Zittern, Diaphoresis, Krampfanfälle und Amnesie ein.

Zentralnervöse Nebenwirkungen, die bei hohen Dosen von 4-Aminopyridin auftraten, waren Verwirrtheit, Krampfanfälle, Status epilepticus, unwillkürliche und choreoathetoide Bewegungen. Andere Nebenwirkungen bei hohen Dosen waren Herzarrhythmien (beispielsweise supraventrikuläre Tachykardie und Bradykardie) und ventrikuläre Tachykardie als Folge einer möglichen QT-Verlängerung. Es liegen auch Berichte über Hypertonie vor (Biogen Idec, 2011a).

Patienten, die eine Überdosis eingenommen haben, sollten unterstützend behandelt werden. Wiederholte Krampfanfälle sollten mit Benzodiazepinen, Phenytoin oder anderen angemessenen Maßnahmen gegen akute Krampfanfälle behandelt werden (Biogen Idec, 2011a).

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

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

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

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Ein Anhang IV zum EPAR liegt für Fampryra nicht vor.

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

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Eine generelle Risikominimierung wird durch entsprechende Warn- und Sicherheitshinweise und der Darstellung der Nebenwirkungen in der Fachinformation und der Packungsbeilage sichergestellt (European Medicines Agency, 2011).

Der EU-Risk-Management-Plan schlägt folgende gezielte Maßnahmen zur Minimierung spezifischer Risiken vor:

<b>Risiko</b>	<b>Empfohlene Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>	<b>Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung</b>
Kardiovaskuläres Risiko	Routinemäßige Pharmakovigilanz Observationsstudie	Vorsichts- und Warnhinweise in der Fachinformation Sektion 4.4. (Biogen Idec, 2011a)
Daten und Informationen zu besonderen Patientenpopulationen (Schwangere, Kinder, Jugendliche, Patienten >65 Jahre)	Routinemäßige Pharmakovigilanz Schwangeren-Register	Routinemäßige Risikominimierung durch Verweise auf Sicherheitsrisiken in der Fachinformation (Biogen Idec, 2011a) und der Packungsbeilage (EMA, 2011): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fampyra soll nicht bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewandt werden.</li> <li>- Fampyra wird im Wesentlichen unverändert über die Niere ausgeschieden. Regelmäßige Überprüfung der Nierenfunktion in älteren Patienten sollte erwogen werden.</li> <li>- Daten zur Anwendung von Fampyra in Schwangeren liegen nicht vor. Als Vorsichtsmaßnahme sollte Fampyra bei Schwangeren nicht angewandt werden.</li> </ul>
Daten und Informationen zur Inzidenz von Krampfanfällen Daten und Informationen zur potentiellen Interaktionen mit Antiepileptika	Präklinische Studien zur Beurteilung des Effekts von Fampridin-PR auf den anfallsinduzierenden Schwellenwert.	Routinemäßige Risikominimierung durch Verweisen auf Sicherheitsrisiken in den entsprechenden Sektionen der Fachinformation (Biogen Idec, 2011a) und der Packungsbeilage (EMA, 2011): <ul style="list-style-type: none"> <li>- kontraindiziert in Patienten mit bekannter Neigung zu Krampfanfällen.</li> <li>- Sicherheitshinweis zur Anwendung mit Vorsicht bei bestehenden Faktoren, die die Krampfschwelle herabsetzen und Absetzen von Fampyra bei Auftreten von Krampfanfall.</li> <li>- Krampfanfall erwähnt als seltenes unerwünschtes Ereignis in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen.</li> <li>- Krampfanfall erwähnt als akute Symptom einer Überdosierung.</li> <li>- Indikation schränkt dauerhafte Anwendung auf Patienten mit</li> </ul>

Risiko	Empfohlene Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung
		frühzeitigem Ansprechen ein. Blister Verpackung mit Kalender und zweimal täglicher Einnahme im 12-Stunden-Intervall. Kann nur vom Facharzt verordnet werden.
Effekte auf Steroidhormone (aus präklinischen Studien)	Präklinische Studien zur Beurteilung eines möglichen Effekts.	keine

Angaben zum Risiko eines Krampfanfalls, zur Kontraindikation nach berichteten Krampfanfällen sowie Warnhinweise zum Vorliegen von Risikofaktoren, die den anfallsinduzierenden Schwellenwert herabsetzen, sollen das Risiko eines Krampfanfalls bei Fampyra-Behandlung verringern.

In diesem Zusammenhang wird die Meldung von Krampfanfällen intensiv nachverfolgt und die routinemäßigen Pharmakovigilanz im Sinne eines „*close monitoring*“ ebenfalls verstärkt.

Zusätzlich soll eine speziell bebilderte Blister-Verpackung die korrekte Dosierung vereinfachen und eine Überdosierung und die damit assoziierte Erhöhung der Plasmakonzentrationen und der Erhöhung des Risikos für Krampfanfälle vermeiden.

Das Risiko von kardiovaskulären Komplikationen bei Patienten mit nachgewiesenen kardiovaskulären Problemen wird im Rahmen einer geplanten Beobachtungsstudie untersucht.

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

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

#### **3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

Weitere Anforderungen insbesondere hinsichtlich der Dauer eines Therapieversuchs und der notwendigen Verlaufskontrollen ergeben sich aus dem Wirkmechanismus von Fampyra (Biogen Idec, 2011a), der eine individuelle Überprüfung der Wirksamkeit bei jedem Patienten erfordert.

Aus diesem Grund sollte die Erstverordnung von Fampyra auf 2 Wochen begrenzt sein, da ein klinischer Behandlungserfolg im Allgemeinen innerhalb von 2 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Fampyra erkennbar ist. Für die Beurteilung des Behandlungserfolges wird die Durchführung eines Gehtests mit Messung der Gehgeschwindigkeit empfohlen. Wenn keine Verbesserung beobachtet wird, oder Patienten keine positive Wirkung berichten, sollte Fampyra abgesetzt werden.

Wenn der Arzt beobachtet, dass sich die Gehfähigkeit wieder verschlechtert, sollte er eine Unterbrechung der Behandlung in Betracht ziehen und die Wirkung von Fampyra erneut bewerten. Die wiederholte Beurteilung sollte ein Absetzen von Fampyra und die Durchführung eines Gehtests umfassen. Fampyra sollte abgesetzt werden, wenn Patienten keine weiteren positiven Wirkungen auf das Gehen erfahren.

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

#### **3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen entsprechend der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses auf den Informationen aus dem EPAR (European Medicines Agency, 2011), der Fampyra Packungsbeilage (EMA, 2011), der Fampyra Fachinformation (Biogen Idec, 2011a) sowie dem Risk-Management-Plan (Biogen Idec, 2011b), welcher für die Überwachung der Behandlung mit Fampyra implementiert ist.

#### **3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

- [1] BIOGEN IDEC 2011a. Deutsche Fachinformation für Fampyra (Anhang I des European Public Assessment Reports: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). European Medicines Agency.
- [2] BIOGEN IDEC 2011b. Risk-Management Plan- Fampyra.
- [3] EMA 2011. Packungsbeilage Fampyra, SmPC Appendix B.
- [4] EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2011. EPAR Fampyra (Procedure No. EMEA/H/C/002097).