

IQWiG-Berichte – Nr. 129

**Fampridin –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A12-06
Version: 1.0
Stand: 26.04.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Fampridin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

01.02.2012

Interne Auftragsnummer:

A12-06

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Jürgen Koehler, Marianne-Strauß-Klinik, Berg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Anette ten Haaf
- Kirsten H. Herrmann
- Andreas Gerber
- Ulrich Grouven
- Thomas Kaiser
- Volker Vervölgyi
- Siw Waffenschmidt

Schlagwörter: Fampridin, Multiple Sklerose, Nutzenbewertung

Keywords: Fampridine, Multiple Sclerosis, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	5
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	5
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	7
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	7
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	8
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1).....	8
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	9
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien	9
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	11
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	11
2.7.2.3.1 Studienpool	11
2.7.2.3.2 Informationsbeschaffung.....	14
2.7.2.4 Ergebnisse.....	18
2.7.2.5 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	18
2.7.2.5.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	18
2.7.2.5.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
2.7.2.6 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	19
2.7.2.6.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche sowie für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	19

2.7.2.6.2	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	20
2.7.2.6.3	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	20
3	Kosten der Therapie.....	21
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	21
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	21
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	21
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz.....	21
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	22
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	22
3.2.1	Behandlungsdauer	22
3.2.2	Verbrauch	23
3.2.3	Kosten.....	23
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	24
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	24
3.2.6	Versorgungsanteile	25
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	26
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	27
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	27
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	27
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	27
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	28
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	28
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	28
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	28
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29
6	Literatur	31
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Tabelle 2: Schweregrad zu Studienbeginn in den vom pU eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien	12
Tabelle 3: Beispielrechnung für die Jahrestherapiekosten in der Physiotherapie	25
Tabelle 4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	28
Tabelle 5: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
EDSS	Expanded Disability Status Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KG	Krankengymnastik
MS	Multiple Sklerose
MSWS-12	12-item Multiple Sclerosis Walking Scale
MW	Mittelwert
N	Anzahl randomisierter Patienten
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PNF	Propriozeptive Neuromuskuläre Fazilitation
RCT	randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SD	standard deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
T25FW	Timed 25-foot walk (25-Fuß-Gehtest)

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 01.02.2012 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Fampridin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG mit Schreiben vom 01.02.2012 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitt 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitt 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitt 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung, pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossierunterlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat mit Schreiben vom 01.02.2012 das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Fampridin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG mit Schreiben vom 01.02.2012 übermittelt.

Fragestellung

Die Nutzenbewertung von Fampridin wurde gemäß Zulassung für die folgende Indikation durchgeführt: Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS), bei denen eine Gehbehinderung (EDSS 4 bis 7) vorliegt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt festgelegt: Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie (einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika).

Der pU schließt sich im Grundsatz der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an und benennt fortlaufende physiotherapeutische Maßnahmen (synonym zu Krankengymnastik verwendet), die eine Verbesserung der Gehfähigkeit zum Ziel haben, als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet der Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit MS mit Gehbehinderung (EDSS 4 bis 7). Allerdings weicht er in wesentlichen Details vom G-BA ab. Zum einen adressiert der pU nicht, inwieweit die in den herangezogenen Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie angewendeten physiotherapeutischen Maßnahmen laut Festlegung des G-BA einer Krankengymnastik gemäß Heilmittelrichtlinie entsprechen oder ob im Falle eines Abweichens von dieser Festlegung eine Berücksichtigung der einzelnen Studien dennoch sinnvoll ist. Zum anderen geht der pU nicht näher auf die Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie ein. Diese Abweichungen werden vom pU nicht begründet. Für die Nutzenbewertung von Fampridin wurde seitens des Instituts die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen.

Ergebnisse

Der pU legt im Dossier keine direkt vergleichenden Studien zur Fragestellung vor, führt jedoch einen nicht adjustierten indirekten Vergleich zwischen Fampridin und Physiotherapie auf Basis von randomisierten und nicht randomisierten kontrollierten Studien durch. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche stellen in der Regel keine valide Analysemethoden dar, weshalb Schlussfolgerungen allenfalls in Ausnahmefällen (dramatische Effekte) aus solchen Analysen gezogen werden können. Dramatische Effekte lassen sich für die Fragestellung der

vorliegenden Nutzenbewertung aus dem vom pU vorgelegten nicht adjustierten indirekten Vergleich allerdings nicht ableiten.

Dessen ungeachtet sind die beiden vom pU herangezogenen RCT zur Physiotherapie auch für einen nicht adjustierten indirekten Vergleich ungeeignet. Die in den beiden Studien untersuchte Population entspricht mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zu einem großen Teil nicht der für die Nutzenbewertung relevanten Population. In beide Studien konnten bereits Patienten mit einem sehr niedrigen EDSS-Wert (ab 2 bzw. 1,5) eingeschlossen werden, während die Behandlung mit Fampridin nur für Patienten mit einem EDSS-Wert von 4 bis 7 zugelassen ist. Die in den Studien zu Fampridin bzw. zur Physiotherapie untersuchten Populationen sind für einen Vergleich der Ergebnisse nicht ausreichend ähnlich, da sich der Behinderungsgrad deutlich unterscheidet. Subgruppenanalysen für die interessierende Population lagen ebenfalls nicht vor. Darüber hinaus liegen für keine der Studien Informationen darüber vor, ob die Patienten eine optimierte MS-Standardtherapie gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erhalten hatten. Für die Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU zudem nicht dar, inwieweit die angewendeten physiotherapeutischen Maßnahmen der Heilmittelrichtlinie entsprechen oder ob im Falle eines Abweichens dennoch eine Berücksichtigung der einzelnen Studien sinnvoll ist.

Insgesamt liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Fampridin keine verwertbaren Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und damit auch kein verwertbarer indirekter Vergleich vor. Damit gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Fampridin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Fampridin wie folgt bewertet:

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Fampridin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit gibt es auch keine Patientengruppe, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Die Nutzenbewertung von Fampridin wurde gemäß Zulassung [3] für folgende Indikation durchgeführt: Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit MS mit Gehbehinderung (EDSS 4 bis 7).

Der pU schließt sich im Grundsatz der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an und benennt fortlaufende physiotherapeutische Maßnahmen (synonym zu Krankengymnastik verwendet), die eine Verbesserung der Gehfähigkeit zum Ziel haben, als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet der Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit MS mit Gehbehinderung (EDSS 4 bis 7). Allerdings weicht er in wesentlichen Details vom G-BA ab, der als zweckmäßige Vergleichstherapie Krankengymnastik gemäß Heilmittelrichtlinie unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie (einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika) bestimmt hat. Zum einen geht aus den Ausführungen des pU nicht hervor, inwieweit die angewendeten physiotherapeutischen Maßnahmen der Heilmittelrichtlinie entsprechen oder ob im Falle eines Abweichens von dieser eine Berücksichtigung der einzelnen Studien dennoch sinnvoll ist. Zum anderen geht der pU nicht näher auf die Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie ein. Diese Abweichungen werden vom pU nicht begründet. Die Erläuterung hierzu ist Abschnitt 2.7.1 der vorliegenden Bewertung zu entnehmen.

Für die Nutzenbewertung von Fampridin wurde in der vorliegenden Dossierbewertung die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen:

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

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- Bis zum 03.11.2011 abgeschlossene Studien des pU zu Fampridin (Studienliste des pU)
- Ergebnisse einer bibliografischen Literaturrecherche und einer Recherche in Studienregistern zu Fampridin (letzte Suche 23.01.2012 in bibliografischen Datenbanken bzw. 21.11.2011 in Studienregistern, Recherchen des pU)
- Ergebnisse einer bibliografischen Literaturrecherche und einer Recherche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „Behandlung mit Physiotherapie“

(letzte Suche 18.11.2011 in bibliografischen Datenbanken bzw. 21.11.2011 in Studienregistern, Recherchen des pU)

Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde für die vorliegende Fragestellung keine relevante Studie identifiziert. Dies ist wie folgt begründet:

Der pU legt keine direkt vergleichenden Studien vor. Alle zu Fampridin identifizierten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) sind placebokontrolliert und alleine nicht ausreichend für den Nachweis eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Der pU führt einen indirekten Vergleich zwischen Fampridin und der Physiotherapie durch. Dabei identifiziert der pU 2 RCT und 2 nicht randomisierte Studien (eine einarmige Pilotstudie und eine zweiarmige Kohortenstudie) zur Physiotherapie.

Der pU führt keinen adjustierten indirekten Vergleich durch, da er die methodische Voraussetzung eines gemeinsamen Brückenkomparators nicht erfüllt sieht. Ersatzweise führt der pU einen nicht adjustierten indirekten Vergleich durch. Ein solcher Vergleich ist aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der Randomisierung mit einer sehr hohen Unsicherheit verbunden und nur in Ausnahmefällen ausreichend, um Schlussfolgerungen für die Nutzenbewertung zu ziehen [4,5]. Ein Ausnahmefall könnte das Vorliegen eines dramatischen Effektes sein. Dies ist in der vorliegenden Nutzenbewertung aber nicht gegeben (siehe Abschnitt 2.7.2.6.1). Dessen ungeachtet sind die vorliegenden RCT zur Physiotherapie auch für einen nicht adjustierten indirekten Vergleich ungeeignet. Die in den beiden Studien untersuchte Population entspricht mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zu einem großen Teil nicht der für die Nutzenbewertung relevanten Population (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1). In beide Studien konnten bereits Patienten mit einem sehr niedrigen EDSS-Wert (ab 2 bzw. 1,5) eingeschlossen werden, während die Behandlung mit Fampridin nur für Patienten mit einem EDSS-Wert von 4 bis 7 zugelassen ist. Die in den Studien zu Fampridin bzw. zur Physiotherapie untersuchten Populationen sind für einen Vergleich der Ergebnisse nicht ausreichend ähnlich, da sich der Behinderungsgrad deutlich unterscheidet. Subgruppenanalysen für die interessierende Population lagen ebenfalls nicht vor. Darüber hinaus liegen für keine der Studien Informationen darüber vor, ob die Patienten eine optimierte MS-Standardtherapie gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie erhalten hatten. Für die Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU zudem nicht dar, ob diese Aussagen zu physiotherapeutischen Maßnahmen entsprechend der Heilmittelrichtlinie erlauben.

Die Suche nach nicht randomisierten kontrollierten Studien weist grundlegende Mängel auf, da auch die relevanten Endpunkte vom pU in die Suchstrategie miteinbezogen wurden. Diese Art der Recherche ist grundsätzlich nicht geeignet, um relevante Publikationen mit einer ausreichenden Sensitivität zu identifizieren (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1).

Insgesamt liegt damit für die Fragestellung keine relevante Studie vor.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Fragestellung der Nutzenbewertung liegen keine relevanten Studien vor, weder für einen direkten Vergleich noch für einen indirekten Vergleich. Damit ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Fampridin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Weitere Informationen zu den Ergebnissen zum Zusatznutzen befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3 des Dossiers.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Fampridin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der aus den Ergebnissen zum nicht adjustierten indirekten Vergleich zwischen Fampridin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie insgesamt einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fampridin ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4.2 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.5.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Entfällt, da der pU in seinem Dossier keine Studien vorgelegt hat, aus denen sich ein Zusatznutzen von Fampridin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermitteln lässt.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt fortlaufende physiotherapeutische Maßnahmen (synonym zu Krankengymnastik verwendet), die eine Verbesserung der Gehfähigkeit zum Ziel haben, als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet der Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit MS mit Gehbehinderung (EDSS 4 bis 7).

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie (einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika) festgelegt.

Der pU verwendet im Dossier den Begriff Physiotherapie als Synonym für Krankengymnastik. Hinsichtlich dieses Aspektes folgt der pU demnach der Festlegung des G-BA. In 2 wesentlichen Punkten weicht der pU jedoch von der Festlegung des G-BA ab:

- 1) Laut G-BA soll es sich bei der angewendeten Krankengymnastik um solche entsprechend der Heilmittelrichtlinie handeln. Der pU müsste entsprechend im Dossier darlegen, inwieweit die angewendeten physiotherapeutischen Maßnahmen der Heilmittelrichtlinie entsprechen oder ob im Falle eines Abweichens von dieser eine Berücksichtigung der einzelnen Studien begründet sinnvoll ist. Bei der Begründung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Abschnitt 3.1 des Dossiers berücksichtigt der pU diesen Aspekt nicht und begründet auch nicht, warum er von der Festlegung des G-BA in diesem Punkt abweicht.
- 2) Darüber hinaus hat der G-BA festgelegt, dass für alle in den Studien behandelten Patienten die Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie (einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika) erfüllt sein muss. Zwar gibt der pU an, dass „Physiotherapie [...] oft begleitend zu medikamentösen Formen der Therapie dieser Symptome gegeben“ wird. Bei der Beschreibung der von ihm verwendeten zweckmäßigen Vergleichstherapie benennt er diesen Punkt jedoch nicht, insbesondere nicht im Sinne der Festlegung des G-BA („einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika“). Dementsprechend begründet der pU auch in diesem Punkt nicht, warum er von der Festlegung des G-BA abweicht.

Sowohl die Berücksichtigung der optimierten MS-Standardtherapie als auch die Voraussetzung, dass die in den Studien angewendeten physiotherapeutischen Maßnahmen der Heilmittelrichtlinie entsprechen, sind aus Sicht des Instituts für die Bewertung des Zusatznutzens von Fampridin im Vergleich zur Krankengymnastik wesentlich.

Es ergeben sich daher folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Im Rahmen der Nutzenbewertung werden lediglich solche Studien berücksichtigt, in denen die Patienten eine optimierte MS-Standardtherapie (einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika) gemäß Festlegung des G-BA erhalten hatten. Weiterhin muss die in den Studien jeweils angewendete Physiotherapie den Vorgaben der Heilmittelrichtlinie entsprechen. Im Falle eines Abweichens von der Heilmittelrichtlinie ist zu begründen, ob die Studien dennoch Aussagen über krankengymnastische Maßnahmen entsprechend der Heilmittelrichtlinie liefern können.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienausswahl befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.1 und 4.2.2) des Dossiers.

Die in der Fragestellung durch den pU festgelegte Patientenpopulation, Intervention und die Studientypen sind grundsätzlich dazu geeignet, den Zusatznutzen von Fampridin zu bewerten. Die im Dossier beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien des pU weisen jedoch Unstimmigkeiten in Bezug zur Fragestellung auf.

- Als eingeschlossene Patientenpopulation benennt der pU erwachsene Patienten mit MS, bei denen eine Gehbehinderung vorliegt (EDSS 4 bis 7), unabhängig von der Form des Krankheitsverlaufs. Dies entspricht den Vorgaben der Zulassung von Fampridin. Für den Studieneinschluss gibt der pU jedoch an, dass es ausreichend ist, wenn die Patienten im Median oder Mittelwert einen EDSS-Wert von 4 bis 7 haben oder die Dauer der MS-Erkrankung vergleichbar ist (Anmerkung des Instituts: vermutlich mit derjenigen in den Zulassungsstudien von Fampridin). Dieses Vorgehen des pU ist aus Sicht des Instituts nicht adäquat. Durch alleinige Betrachtung der Lagemaße ist es möglich, dass ein großer Teil der Patienten in der jeweiligen Studie (bei Verwendung des Medians bis zu 50 %) außerhalb dieses zugelassenen Bereiches liegt und sich die Gehbehinderung dieser Patienten deutlich von derjenigen der relevanten Population unterscheidet, obwohl Mittelwert oder Median im relevanten Bereich der EDSS zwischen 4 und 7 liegen. Für die Nutzenbewertung sind daher nur solche Studien relevant, in die zum weitaus überwiegenden Teil (mindestens 80 %) Patienten mit MS und einer Gehbehinderung gemäß Zulassung eingeschlossen werden oder Subgruppenanalysen für diese Patientengruppe durchgeführt wurden. Eine alleinige Betrachtung der Dauer der MS-Erkrankung ist überdies gänzlich inadäquat.
- Als Vergleichstherapie benennt der pU allgemein Behandlungen mit Physiotherapie ohne weitere Konkretisierung. Dies ist aus den in Abschnitt 2.7.1 genannten Gründen (kein Bezug zur Heilmittelrichtlinie, kein Hinweis auf optimierte Standardtherapie) unzureichend.

- Das Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU so definiert, dass relevante Studien nur eingeschränkt identifiziert werden konnten. So hat der pU den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ für Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt, unter der Annahme, dass diese in Studien zur Physiotherapie nicht oder nur unzureichend berichtet werden und daher nicht mit den Studien zu Fampridin verglichen werden können. Dieser A-priori-Ausschluss von Studien ist aus Sicht des Instituts nicht adäquat, da auch in Studien zu nicht medikamentösen Verfahren unerwünschte Ereignisse auftreten und diese berichtet werden können. Darüber hinaus sind gemäß den vom pU formulierten Einschlusskriterien nur solche Studien relevant, in denen die Endpunkte zur direkten Einschätzung der Gehfähigkeit mit den Instrumenten „Timed 25-foot walk“ (T25FW) oder „12-item Multiple Sclerosis Walking Scale“ (MSWS-12) gemessen worden sind. Er begründet dies mit der Relevanz dieser Instrumente für die Bestimmung des Gehvermögens und mit der Anwendung dieser beiden Tests in den Zulassungsstudien zu Fampridin. Auch dieses Vorgehen ist in Anbetracht des Umstandes, dass der pU einen nicht adjustierten indirekten Vergleich mit vornehmlich qualitativ vergleichenden Aussagen vorlegt, aus Sicht des Instituts zu hinterfragen (siehe Abschnitt 2.7.2.6.1).
- Bezüglich des Einschlusskriteriums Studiendauer legt der pU eine minimale Studiendauer von ≥ 9 Wochen fest. Dieses Einschlusskriterium begründet der pU aus Sicht des Instituts inhaltlich nicht ausreichend. Er schließt zudem trotz dieser Festlegung eine Studie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein, die eine Behandlungsdauer von lediglich 3 Wochen aufweist [6] und somit diesem Einschlusskriterium widerspricht (siehe Abschnitt 2.7.2.3). Aus der Fachinformation zu Fampridin geht hervor, dass bereits nach zweiwöchiger Behandlung mit Fampridin die Wirksamkeit des Medikaments überprüft werden soll [3]. Unter dieser Voraussetzung ist davon auszugehen, dass auch Kurzzeitstudien grundsätzlich dazu geeignet sind, den Zusatznutzen von Fampridin zu bewerten. Es wird daher keine zeitliche Einschränkung der Studiendauer vorgenommen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Für die vorliegende Nutzenbewertung sind nur solche Studien relevant, in die mindestens 80 % der Patienten mit MS und einer Gehbehinderung (EDSS 4 bis 7) eingeschlossen wurden oder bei denen Subgruppenanalysen für die interessierende Population durchgeführt wurden.
- Es werden auch solche Studien als relevant erachtet, die andere als in den Zulassungsstudien zu Fampridin verwendete Instrumente zur Gehfähigkeit herangezogen haben, vorausgesetzt, diese Instrumente sind valide.
- Es werden keine Einschränkungen hinsichtlich der Studiendauer vorgenommen.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Fampridin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine verwertbaren Studien vorliegen (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Studienpool
- Informationsbeschaffung

2.7.2.3.1 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.2.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Direkt vergleichende Studien zwischen Fampridin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen nicht vor. Deshalb legt der pU einen nicht adjustierten indirekten Vergleich vor. Ein adjustierter indirekter Vergleich wurde vom pU nicht durchgeführt, da in den vom pU identifizierten RCT zur Physiotherapie in der Kontrollgruppe keine Placebointervention durchgeführt wurde und damit aus Sicht des pU kein gemeinsamer Brückenkomparator vorlag. Der für den nicht adjustierten indirekten Vergleich seitens des pU dargestellte Studienpool enthält insgesamt 10 Studien, davon 6 mit Fampridin sowie 4 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei den dargestellten Studien mit Fampridin handelt es sich um 3 randomisierte placebokontrollierte Studien sowie 3 Extensionsstudien dieser Studien, in denen die Patienten unter nicht kontrollierten Bedingungen unter Behandlung mit Fampridin weiterbeobachtet wurden. Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der pU 2 randomisierte kontrollierte Studien (Broekmans, 2010 [7] und Broekmans, 2011 [8]) sowie 2 nicht randomisierte Studien (Finkelstein, 2008 [9] und Vikman, 2008 [6]) eingeschlossen.

Randomisierte kontrollierte Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die beiden vom pU identifizierten RCT sind aufgrund der untersuchten Population für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. Der pU hat diese Studien als relevant erachtet, weil die eingeschlossenen Patienten im Median oder Mittelwert einen EDSS-Wert zwischen 4 und 7 hatten, da Fampridin nur zur Behandlung von Patienten mit einem EDSS-Wert zwischen 4

und 7 zugelassen ist. Eine alleinige Betrachtung der Lagemaße (Mittelwert oder Median) ist, wie in Abschnitt 2.7.2.1 beschrieben, jedoch nicht ausreichend, um den Schweregrad der Erkrankung der eingeschlossenen Population hinreichend zu beurteilen. Bei Betrachtung der in den Publikationen Broekmans 2010 [7] und Broekmans 2011 [8] angegebenen Lage- und Streuungsmaße zum EDSS zu Studienbeginn kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass weniger als 80 % der Patienten einen Schweregrad der Erkrankung haben, der innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets von Fampridin liegt. Überdies ist in den Publikationen explizit angegeben, dass Patienten mit einem EDSS-Wert ab 2 (Broekmans 2010) bzw. ab 1,5 (Broekmans 2011) in die Studien eingeschlossen wurden.

In Tabelle 2 sind der mittlere EDSS und die mittlere Gehzeit aus dem T25FW-Test für die vom pU eingeschlossenen RCT dargestellt. Die in den Studien zu Fampridin bzw. zur Physiotherapie untersuchten Populationen sind für einen Vergleich der Ergebnisse nicht ausreichend ähnlich, da sich der Behinderungsgrad deutlich unterscheidet. Subgruppenanalysen für die interessierende Population lagen ebenfalls nicht vor. Die Studien sind insgesamt für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Tabelle 2: Schweregrad zu Studienbeginn in den vom pU eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien

Studie Behandlungsgruppe	N ^a	Mittlerer EDSS zu Studienbeginn MW (SD)	Durchschnittliche Gehzeit zu Studienbeginn beim T25FW- Test (Sekunden) MW (SD)
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel			
MS-F202 Fampridin	52	5,83 (0,90)	18,35 (13,77)
Placebo	47	5,87 (0,97)	18,36 (10,98)
MS-F203 Fampridin	228	5,77 (1,01)	15,55 (8,69)
Placebo	72	5,76 (1,07)	14,81 (6,47)
MS-F204 Fampridin	120	5,83 (0,97)	14,76 (7,33)
Placebo	119	5,55 (1,19)	13,88 (7,09)
Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie			
Broekmans 2010 Physiotherapie	11	4,5 (1,3)	8,7 (6,0)
Kontrolle	14	4,1 (1,1)	6,7 (3,1)
Broekmans 2011 Physiotherapie	11	4,5 (1,3) ^b	6,2 (0,7) ^b
Kontrolle	14	4,1 (1,1) ^b	5,8 (0,4) ^b
a: Anzahl randomisierter Patienten; die Angaben zur durchschnittlichen Gehzeit können auf anderen Patientenzahlen beruhen. Diese Abweichungen waren aber nicht relevant. b: Streuungsmaß unklar. EDSS: Expanded Disability Status Scale; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patienten; SD: Standardabweichung.			

Selbst unter der Annahme, dass in den randomisierten kontrollierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zumeist Patienten mit einem EDSS-Wert zwischen 4 und 7 eingeschlossen wurden, ist keine ausreichende Vergleichbarkeit der Populationen mit denjenigen der Studien zu Fampridin gegeben, weshalb die Studien für einen indirekten Vergleich ungeeignet sind. Denn die durchschnittliche Behinderung der Patienten in den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet sich maßgeblich von dem Behinderungsgrad der Patienten, die in den Studien zu Fampridin untersucht wurden. In Tabelle 2 zeigt sich ebenfalls, dass die Patienten in den Studien Broekmans 2010 [7] und Broekmans 2011 [8] eine deutlich geringere Gehbehinderung haben als die Patienten in den Studien zu Fampridin. Dabei muss beachtet werden, dass die EDSS keine lineare Skala ist [10]. Während die Patienten in den Studien zur Physiotherapie (mittlerer EDSS-Wert ca. 4,0 bis 4,5) noch in der Lage sind, mehr als 300 bis 500 Meter ohne Gehhilfe zurückzulegen, ist die Behinderung bei den Patienten in den Studien zu Fampridin (mittlerer EDSS-Wert nahe 6,0) so weit fortgeschritten, dass diese Patienten nur noch Strecken von ca. 100 Meter mit Gehhilfe zurücklegen können. Das gleiche Bild zeigt sich bei Betrachtung der durchschnittlichen Gehzeit zu Studienbeginn. Diese ist bei den Patienten in den Studien zu Fampridin fast doppelt so lang wie in den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Nicht randomisierte kontrollierte Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der Pool der nicht randomisierten kontrollierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basiert auf einer inadäquaten Literaturrecherche (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1). Die Suche des pU nach nicht randomisierten Studien ist nicht geeignet, um mit ausreichender Sicherheit die zur Beantwortung der Fragestellung relevanten Studien zu identifizieren.

Darüber hinaus legt der pU in Bezug auf die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht dar, dass die Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie entsprechend der Festlegung des G-BA erfüllt ist, und adressiert ebenfalls nicht, inwieweit die in den Studien durchgeführten physiotherapeutischen Maßnahmen den Vorgaben der Heilmittelrichtlinie entsprechen oder von dieser abweichen.

Selbst unter der Annahme, dass der Studienpool vollständig und adäquat ist, ist die vom pU vorgebrachte Evidenz nicht ausreichend, einen Zusatznutzen von Fampridin zu belegen, da alle Aussagen zum Zusatznutzen auf einem nicht adjustierten indirekten Vergleich beruhen. Ein solcher Vergleich ist (außer in Ausnahmefällen) nicht ausreichend, um Schlussfolgerungen für die Nutzenbewertung abzuleiten [4]. Ein solcher Ausnahmefall liegt hier nicht vor (siehe Abschnitt 2.7.2.6.1).

Zusammenfassend ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Es liegen keine relevanten Studien für die Nutzenbewertung vor, weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich.

2.7.2.3.2 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Der pU hat eine Suche nach randomisierten kontrollierten Studien zu Fampridin durchgeführt sowie umfangreiche weitere Recherchen unter dem Punkt „weitere Untersuchungen“ dargestellt. Diese Recherchen werden nachfolgend getrennt kommentiert.

Auf eine Vollständigkeitsprüfung durch das Institut wurde aufgrund der folgenden, bereits im vorhergehenden Abschnitt 2.7.2.3.1 dargelegten Mängel verzichtet:

- Mit hoher Wahrscheinlichkeit entsprechen weniger als 80 % der Patienten in den eingeschlossen Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Fampridin (EDSS 4 bis 7).
- Der Pool der nicht randomisierten kontrollierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basiert auf einer inadäquaten Literaturrecherche. Es wurde nach Endpunkten gesucht.
- Aus den Angaben des pU ist nicht ersichtlich, ob die Voraussetzungen zur Erfüllung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß der Festlegung des G-BA (Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie und Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie) in den herangezogenen Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllt sind.
- Die Bewertung des Zusatznutzens von Fampridin anhand eines nicht adjustierten indirekten Vergleichs bei Nichtvorliegen eines dramatischen Effekts bezogen auf die vom pU herangezogenen Endpunkte wird als inadäquat eingestuft.

Suche zu Fampridin (RCT)

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Fampridin war eine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da Zulassungen zu Fampridin vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Diese Literaturrecherche wurde vom pU durchgeführt.

Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergab sich folgender Mangel: Die Recherche wurde auf die Jahre 2010 bis 2011 eingeschränkt, wodurch frühere relevante Publikationen vor dem Jahr 2010 nicht identifiziert wurden. Als Folge davon wird im Flussdiagramm (Abbildung 1 in Modul 4 des Dossiers) lediglich eine relevante Publikation genannt; der resultierende Studienpool (Tabelle 4-8 in Modul 4 des Dossiers) führt aber 3 Publikationen auf, die entsprechend nicht alle aus der bibliografischen Literaturrecherche stammen.

Studienregister

Die laut Dossiervorlagen geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien [RCT] mit dem zu bewertenden Arzneimittel) wurde vom pU durchgeführt. Diese Suche enthielt keine relevanten Mängel.

Selektionskriterien

Die Selektionskriterien waren weder für die Studienregistersuche noch für die bibliografische Recherche dazu geeignet, relevante Studien zu Fampridin vollständig zu identifizieren (siehe Abschnitt 2.7.2.1). Der pU hat das Einschlusskriterium „Endpunkte“ so definiert, dass nur eingeschränkt relevante Studien identifiziert werden konnten. So beschreibt der pU in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 in Modul 4 des Dossiers, dass die geringe Anzahl an relevanten Studien „hauptsächlich daran liegt, dass die meisten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie andere Tests als den T25FW und den MSWS-12 verwenden und damit aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit ausgeschlossen werden [mussten]“ (S. 214 in Modul 4 des Dossiers). Da der pU jedoch rein qualitativ vergleichende Aussagen zum Zusatznutzen von Fampridin trifft, ist der Ausschluss von Studien, in denen Messinstrumente zur Beurteilung der Gehfähigkeit verwendet werden, die eine hohe Vergleichbarkeit zum T25FW- und dem MSWS-12-Test aufweisen, aus Sicht des Instituts nicht nachvollziehbar. 32 Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden aufgrund der in den Studien verwendeten Messinstrumente ausgeschlossen (siehe Anhang 4-C des Dossiers). In mehreren dieser ausgeschlossenen Studien wurden Messinstrumente verwendet, die sich nur marginal vom T25FW-Test unterscheiden [11-13] und somit für eine rein qualitative Bewertung des Zusatznutzens von Fampridin infrage gekommen wären (siehe Abschnitt 2.7.2.6.1). Weiterhin ist unklar, wie viele Studien bei der Selektion von Titel und Abstract nach diesen prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (T25FW- und MSWS-12-Test) bereits ausgeschlossen wurden.

Zusammenfassung

Aufgrund der oben beschriebenen Mängel der Informationsbeschaffung ist davon auszugehen, dass nicht mit ausreichender Sicherheit die für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert werden konnten.

Weitere Untersuchungen

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.3.2.1.1 des Dossiers zum einen die Informationsbeschaffung nach randomisierten kontrollierten Studien, nicht randomisierten kontrollierten Studien sowie Beobachtungsstudien für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Physiotherapie). Zum anderen beschreibt der pU die Informationsbeschaffung nach nicht randomisierten kontrollierten Studien sowie Beobachtungsstudien für Fampridin. Die Mängel, die sich aus der Prüfung dieser Recherchen ergaben, werden im Folgenden für die zweckmäßige Vergleichstherapie und Fampridin getrennt beschrieben.

Suche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (RCT)

Bibliografische Literaturrecherche

Die Suchstrategien in MEDLINE, EMBASE sowie der Cochrane Library wurden insgesamt nicht mit ausreichender Sensitivität umgesetzt. So hat der pU die Freitextbegriffe bei der Suche in den Datenbanken nicht mit Trunkierungen abgekürzt. Außerdem wurde es versäumt, Wörter in verschiedener Reihenfolge und Abstand zueinander zu suchen, obwohl dies sinnvoll gewesen wäre; die ausschließliche Verwendung von Phrasen schränkt das Suchergebnis jedoch unnötig ein. Die Überprüfung der Plausibilität der Treffer der MEDLINE-Suchstrategie (S. 286 bis 288 in Modul 4 des Dossiers) ergab zudem erhebliche Abweichungen. So wird für die Zeile 14 (Tabelle 4-134, Modul 4) im Dossier ein Ergebnis von 57 842 Treffern angegeben. Eine Überprüfung durch das Institut ergab aber alleine für das in dieser Zeile verwendete Schlagwort „Isometric exercise“ bereits 91 660 Treffer. Dies ist insofern bedenklich, als es sich in Zeile 14 um zentrale Begrifflichkeiten der Intervention handelt. Ein Grund für die abweichenden Zahlen des pU könnte sein, dass dieser die Begrenzung der Expertensuche auf 250 Zeichen überschritten hat. Außerdem erscheint die Wahl des Suchfilters aus Glanville 2006 [14] für die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien nicht geeignet, um Studien in ausreichender Sensitivität zu identifizieren. In der Publikation von Glanville ist für den ausgewählten Filter lediglich eine Sensitivität von 82,78 % angegeben. Zudem kann dieser Filter keine neueren Publikationen identifizieren, da er keine Freitextbegriffe enthält und daher nur indexierte Publikationen gefunden werden können.

Studienregister

Aus dem Dossier geht nicht klar hervor, nach welchem Studientyp die in Anhang 4-B dargestellte Suche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde. Des Weiteren werden mögliche Ergebnisse in Abschnitt 4.3.2.3.1.3 in Modul 4 des Dossiers (Studien aus der Suche in Studienregistern) nicht erwähnt. Eine Erklärung hierfür findet sich im Dossier nicht.

Für das ICTRP Search Portal wird eine Suchsyntax dargestellt, die laut „Search Tips“ des Registers in dieser Form nur eingeschränkt möglich ist [15]. Eine solche komplexe Suche, die pro Eingabefeld 5 Suchterme miteinander kombiniert, erzielt im ICTRP Search Portal keine vertrauenswürdigen Treffer, was auch an der ungewöhnlich hohen Trefferzahl (591) im Vergleich zu den Treffern in ClinicalTrials.gov (54 Treffer) zu beobachten ist. Es ist daher nicht sicher, ob die Strategie in der Lage war, die gewünschten Referenzen zu identifizieren.

Selektionskriterien

Der Kommentar zu den Selektionskriterien entspricht dem Kommentar zur Suche nach randomisierten kontrollierten Studien zu Fampridin. So beschreibt der pU in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 in Modul 4 des Dossiers, dass die geringe Anzahl an relevanten Studien „hauptsächlich daran liegt, dass die meisten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie andere Tests als den T25FW und den MSWS-12 verwenden und damit

aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit ausgeschlossen werden [mussten]“ (S. 214 in Modul 4 des Dossiers).

Zusammenfassung

Aufgrund der oben beschriebenen Mängel der Informationsbeschaffung ist davon auszugehen, dass nicht mit ausreichender Sicherheit die für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert werden konnten.

Suche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (nicht randomisierte kontrollierte Studien und Beobachtungsstudien)

Bibliografische Literaturrecherche

Die Suchstrategie für nicht randomisierte kontrollierte Studien und Beobachtungsstudien enthält einen Block zur Suche nach Endpunkten. Das Ergebnis wurde mit einer AND-Verknüpfung mit den übrigen Blöcken verbunden (z. B. Tabelle 4-137, Modul 4, Zeile 32 bis 78). Begrifflichkeiten zu Endpunkten sind jedoch zumeist nicht vollständig bzw. regelhaft selten in Titel, Abstract oder in Schlagwörtern beschrieben [16].

Studienregister und Selektionskriterien

Die Kommentare zur Suche in Studienregistern und zu den Selektionskriterien entsprechen den Kommentaren zur Suche zu RCTs für die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Zusammenfassung

Da die Berücksichtigung von Begrifflichkeiten zu Endpunkten im Titel, Abstract oder den Schlagwörtern zumeist nicht vollständig bzw. regelhaft selten beschrieben wird [16], kann eine solche Suche bereits aus grundsätzlichen Überlegungen nicht als vollständig eingeschätzt werden.

Suche zu Fampridin (nicht randomisierte kontrollierte Studien und Beobachtungsstudien)

Bibliografische Literaturrecherche

Laut Aussagen des pU wurde die in Abschnitt 4.3.1.1.2 des Dossiers präsentierte Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel vom pU nochmals hinsichtlich nicht randomisierter kontrollierter Studien selektiert (Abschnitt 4.3.2.3.1.2 des Dossiers). Es wird zwar angegeben, dass dabei keine relevante Studie identifiziert wurde, allerdings fehlen die Beschreibung der Selektion (Flussdiagramm und Beschreibung im Text) sowie die Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund. Die Selektion kann daher nicht nachvollzogen werden. Die Selektion der Ergebnisse aus der Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel deutet darauf hin, dass hier nicht adäquat selektiert wurde. Beispielsweise wurde im Anhang 4-C des Dossiers die einzige ausgeschlossene Publikation mit Ausschlussgrund mit der Begründung ausgeschlossen, dass diese Publikation keine randomisierte Studie sei [17]. Entsprechend hätte – unabhängig vom wirklichen Studientyp – diese Publikation bei adäquater Selektion

der Ergebnisse der Suche nach nicht randomisierten Studien eingeschlossen werden müssen oder zumindest einen anderen Ausschlussgrund erhalten haben müssen.

Studienregister

Laut Aussagen des pU wurde die in Abschnitt 4.3.1.1.3 in Modul 4 des Dossiers präsentierte Suche in den Studienregistern für das zu bewertende Arzneimittel nochmals hinsichtlich nicht randomisierter klinischer Studien selektiert. Auf Basis dieser Selektion wurden vom pU 3 Extensionsstudien identifiziert, in denen die Patienten unter nicht kontrollierten Bedingungen unter Behandlung mit Fampridin weiterbeobachtet wurden.

Zusammenfassung

Aufgrund der oben beschriebenen Mängel der Informationsbeschaffung ist davon auszugehen, dass nicht mit ausreichender Sicherheit die für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert werden konnten. Darüber hinaus genügt die Darstellung der bibliografischen Literaturrecherche nicht den in den Dossiervorlagen beschriebenen Anforderungen.

2.7.2.4 Ergebnisse

Da keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, sind auch die Ausführungen des pU zu Studienergebnissen nicht relevant. Damit entfallen weitere Kommentare zu Studiendesign, Verzerrungspotenzialen, Population etc.

Für die Nutzenbewertung ergibt sich daraus die Konsequenz, dass keine Ergebnisse vorliegen, aus denen sich ein Zusatznutzen von Fampridin gegenüber der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie ableiten lässt.

2.7.2.5 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.5.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf einen nicht adjustierten indirekten Vergleich zwischen Fampridin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die von ihm herangezogenen Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens nicht verwertbar (siehe Abschnitte 2.7.2.3.1 und 2.7.2.3.2).

Es ergibt sich folgende Konsequenz für die Nutzenbewertung:

- Da keine relevanten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, sind die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise für die vorliegende Nutzenbewertung nicht zu verwerten.

2.7.2.5.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU führt in seinen Ausführungen zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen sowohl qualitative als auch quantitative Aspekte an. Aus dem Vergleich der Resultate zwischen Fampridin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie leitet der pU Hinweise auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fampridin ab. Für die interessierende Fragestellung liegen jedoch aus den zuvor genannten Gründen keine verwertbaren Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Es ergibt sich folgende Konsequenz für die Nutzenbewertung:

- Da keine relevanten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, sind die Angaben des pU zur Wahrscheinlichkeit und zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nicht zu verwerten.

2.7.2.6 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.6.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche sowie für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.4.1, 4.5.1 und 4.5.2) des Dossiers.

In Modul 4, Abschnitt 4.5.1 des Dossiers gibt der pU an, keinen indirekten adjustierten Vergleich auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien durchgeführt zu haben. Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Fampridin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beruft sich der pU hingegen auf einen nicht adjustierten indirekten Vergleich zwischen Fampridin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diesen nicht adjustierten indirekten Vergleich begründet der pU (1) mit der Schwierigkeit des Vergleichs einer medikamentösen gegenüber einer nicht medikamentösen Intervention, (2) dem Fehlen von direkt randomisierten Vergleichen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und (3) dem Fehlen eines geeigneten Brückenkomparators (siehe Modul 4 des Dossiers Abschnitt 4.4.1).

Diesem Begründungsansatz kann im Grundsatz gefolgt werden, wobei darauf hinzuweisen ist, dass ein nicht adjustierter indirekter Vergleich keine valide Methode zum Nachweis eines Zusatznutzens darstellt [4] und nur in Ausnahmefällen (dramatischer Effekt) als Hinweis auf

einen Effekt gewertet werden kann. Der pU beschreibt jedoch kein methodisches Vorgehen, ob und wie ggf. vorliegende dramatische Effekte interpretiert werden sollen, und beschreibt auch keine dramatischen Effekte in den von ihm eingeschlossenen Studien.

Darüber hinaus ist aus Sicht des Instituts die Vorgehensweise des pU zur Identifikation von relevanten Studien für den nicht adjustierten indirekten Vergleich zu hinterfragen. Der pU macht auf Basis der von ihm eingeschlossenen Studien vornehmlich qualitative vergleichende Aussagen zwischen Fampridin und der Physiotherapie. Vor diesem Hintergrund ist unklar, aus welchem Grund nur Studien für den indirekten Vergleich relevant sind, in denen die Gehfähigkeit mit den Instrumenten T25FW und MSWS-12 erhoben wurde. Tatsächlich hat der pU 32 Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund der in den Studien verwendeten Messinstrumente ausgeschlossen (siehe Anhang 4-C des Dossiers). Rein qualitative vergleichende Aussagen hätten aus Sicht des Instituts auch auf anderen Messinstrumenten beruhen können. So wurden in mehreren ausgeschlossenen Studien Messinstrumente verwendet, in denen die Patienten eine kurze Gehstrecke zurücklegen sollten und die sich somit nur marginal vom T25FW-Test unterscheiden [11-13]. Ebenfalls in mehreren Studien wurde die EDSS untersucht [18]. Diese Skala ist im für die Nutzenbewertung relevanten Bereich von $EDSS \geq 4$ vor allem auf die Behinderung der unteren Extremitäten ausgerichtet [10] und somit ebenfalls geeignet, Aussagen zur Verbesserung der Gehfähigkeit von Patienten zu treffen. Insgesamt wäre durch eine geringere Einschränkung der verwendeten Messinstrumente gegebenenfalls eine größere Datenbasis für die Nutzenbewertung vorhanden gewesen.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.7.2.6.2 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

2.7.2.6.3 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass im Rahmen der Nutzenbewertung keine Ergebnisse zu Surrogatendpunkten präsentiert werden.

Dementsprechend ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitte 3.2.1 bis 3.2.6) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt die MS und insbesondere das Symptom der eingeschränkten Gehfähigkeit.

Die Zielpopulation wird vom pU zulassungskonform als erwachsene Patientenpopulation mit einer Gehbehinderung definiert, bei der auf der EDSS [10] ein Wert von 4 bis 7 erhoben wurde. Konkret bedeutet dies laut pU, dass die zu behandelnden Patienten bestenfalls noch 500 Meter pro Tag ohne Hilfe gehen können und trotz relativ schwerer Beeinträchtigung 12 Stunden am Tag aktiv sein können und im ungünstigsten Fall mit Unterstützung nicht mehr als 5 Meter gehen können, aber noch ungefähr 12 Stunden am Tag selbstständig im Rollstuhl aktiv sein können.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU verweist darauf, dass es bisher keine Therapie gibt, die direkt an der verminderten Reizweiterleitung am demyelinisierten Axon ansetzt. Als eines der bedeutsamsten Symptome der MS gibt der pU die häufig auftretende Gehbehinderung und eine damit eingeschränkte Lebensqualität an [19,20]. Die Einschränkung der Gehfunktion wird durch die reduzierte Funktion der demyelinisierten Nervenfasern hervorgerufen. Der pU verweist in diesem Zusammenhang auf eine Befragung von Krigar und Eby (2011) [21], in der der therapeutische Bedarf bei von der Krankheit Betroffenen abgefragt wurde. In dieser Publikation wird nicht beschrieben, welcher Anteil aller Anrufenden befragt wurde und ob die Befragten in Bezug auf ihre soziodemografischen Eigenschaften mit den Nichtbefragten vergleichbar sind. Für das Institut ist dennoch unmittelbar nachvollziehbar, dass mit reduzierter Gehfähigkeit die Lebensqualität betroffen ist und daher dieses Symptom im Vordergrund einer Behandlung der MS stehen sollte.

Eine Wiederholung der in Modul 4 dargestellten Ergebnisse zu dem zu bewertenden Arzneimittel über weite Strecken kann hier nicht als therapeutischer Bedarf bewertet werden.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

Zielpopulation

Die vom pU angegebene Recherche zur Prävalenz entspricht dem derzeitigen Stand von 149 Fällen pro 100 000 Einwohner [22]. Andere Schätzungen lagen weiter zurück und waren regional eingeschränkte Untersuchungen [23,24]. Aus diesem Grund wird vom pU eine Patientenzahl von ca. 121 000 angegeben [22].

Im Weiteren nähert sich der pU der Anzahl von MS-Patienten, die in das Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels fallen. Laut Ström (2005) [25] befindet sich ein Anteil von 41,4 % der in dieser Studie befragten Patienten mit MS in den Stadien EDSS 4 bis 7. Für diese Studie stellt sich jedoch die Frage, inwieweit diese Zahl repräsentativ ist, da sie nur in 6 Zentren durchgeführt wurde und die teilnehmenden Patienten vorrangig jünger waren (mittleres Alter 45,1 Jahre).

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU geht von einer weitgehend stabilen Inzidenz aus. Die Prävalenz wird als leicht steigend beschrieben [26]. Diese Einschätzung ist plausibel.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Auf der Basis eines Anteils von 86 % GKV-Versicherten in der Bevölkerung in Deutschland berechnet der pU eine Anzahl von 43 083 Patienten in der GKV. Dies kann sowohl eine Unterschätzung bedeuten, wenn man von einer größeren Gesamtpopulation ausginge, als auch eine Überschätzung, wenn der Anteil der Personen im EDSS-Stadium 4 bis 7 niedriger läge. Das Institut geht auf Basis der Daten [23,24] mit einer Spanne von 120 000 bis 140 000 MS-Erkrankten in Deutschland davon aus, dass die Zielpopulation ca. 43 100 bis 49 900 GKV-Patienten umfasst.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde das Ausmaß des Zusatznutzens von Fampridin auf Basis der Daten als „Zusatznutzen nicht belegt“ eingestuft (siehe Abschnitt 2.5). Damit lassen sich keine Patientengruppen abgrenzen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 (Abschnitte 3.3.1 bis 3.3.8) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die vom pU gemachten Angaben zur Behandlungsdauer für das zu bewertende Arzneimittel entsprechen der Fachinformation. Es besteht die Möglichkeit des Abbruchs nach 14 Tagen für eine Teilpopulation, bei der in einer ärztlichen Untersuchung Nichtansprechen festgestellt wurde. Die Angaben erscheinen plausibel.

Für die Physiotherapie gibt der pU eine kontinuierliche Anwendungshäufigkeit an 365 Tagen im Jahr an. Dies entspricht nicht dem Regelfall nach Heilmittelrichtlinie des G-BA [27]. Hier werden nach definierten Verordnungsmengen behandlungsfreie Intervalle vorgesehen. Einen

Ausnahmefall bildet die langfristige Genehmigung von Verordnungen außerhalb des Regelfalls. Inhaltlich ordnet der pU die zur Verfügung stehenden Methoden (Bobath, Vojta, Propriozeptive Neuromuskuläre Fazilitation (PNF)) entsprechend dem Heilmittelkatalog richtig zu. Die aufgeführten abrechenbaren Positionen sind plausibel dargestellt. Es fehlt allerdings die Position 20501 Krankengymnastische Behandlung, auch auf neurophysiologischer Basis.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Jahresdurchschnittsverbrauch von Fampridin sind entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation [3] korrekt dargestellt.

Zur Berechnung des Behandlungsmodus der Vergleichstherapie wurde aus Studien aus Modul 4 des Dossiers die Anzahl der wöchentlichen Anwendungen herangezogen. Da der pU nicht adressiert, ob diese Behandlungsfrequenz der laut Heilmittelrichtlinie erstattbaren Dauer und Häufigkeit der Anwendungen entspricht [27], kann diese Anwendungshäufigkeit nach Ansicht des Instituts nicht als Grundlage zu den Berechnungen der Anwendungen pro Woche dienen. Der vom pU genannte Verbrauch von 8 Behandlungseinheiten pro Woche und den daraus resultierenden 416 Behandlungseinheiten im Jahr ist nicht plausibel. Das Institut legt die Heilmittelrichtlinien zugrunde wie im Beratungsgespräch vorgeschlagen. Demnach geht das Institut von einer unteren Versorgungsgrenze bei einer jährlichen Behandlungsfrequenz entsprechend dem Regelfall mit 120 Behandlungseinheiten (30 Behandlungseinheiten, danach 12 Wochen behandlungsfreies Intervall) aus. Weiterhin wird eine Versorgungsobergrenze außerhalb des in den Heilmittelrichtlinien beschriebenen Regelfalls von 260 Behandlungen jährlich (5 wöchentliche Behandlungen kontinuierlich) angenommen. Die Versorgungsobergrenze liegt bereits außerhalb des in den Heilmittelrichtlinien beschriebenen Regelfalls und bedarf der Genehmigung.

3.2.3 Kosten

Die Kosten für Fampridin werden entsprechend der Lauer-Steuer, 01.01.2012 [28] dargestellt. Diese Angaben sind korrekt.

Die angegebenen Kosten für die Vergleichstherapie werden entsprechend dem Heilmittelkatalog [29] dargestellt. Die Kosten können anhand dieser Quelle jedoch nicht nachvollzogen werden. Die Positionsnummern sind mit 20710 (Bobath), 20711 (Vojta) unvollständig angegeben, da Position 20712 (= PNF) fehlt. Die Position 20501 „Krankengymnastische Behandlung auf neurophysiologischer Basis“ ist ebenfalls nicht aufgeführt.

Die Kosten für die Vergleichstherapie werden vom pU auf Basis der verschiedenen Vergütungsvereinbarungen 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 [29].

Der pU berechnet ein gewichtetes Mittel entsprechend der Bevölkerungsverteilung dargestellt für die entsprechenden Positionsnummern 20710 und 20711. Der pU gibt einen Wert von 19,90 € pro Behandlung an. Die Kosten sind anhand der Quelle für das Institut nicht nachvollziehbar, weil das vom pU gelieferte Dokument eine Abbildung aus dem Internet aus dem Heilmittelkatalog ohne Preise darstellt.

Nach Ansicht des Instituts ist hier eine Versorgungsober- und -untergrenze darzustellen und die Position 20501 „Krankengymnastische Behandlung auf neurophysiologischer Basis“ zu ergänzen. Die Versorgungsober- und -untergrenze wurde durch das Institut folgendermaßen abgebildet: Die Vergütung für physiotherapeutische Leistungen der Ersatzkassen liegt in der Regel über der Vergütung der AOK. Die Vergütungen der alten Bundesländer liegen in der Regel über denen der neuen Bundesländer. Die Vergütung der Positionen 20710 bis 20712 liegt über der Vergütung der Position 20501. Daraus folgernd stellt das Institut den Wert für die Versorgungsobergrenze exemplarisch an der Vergütung der Ersatzkassen für die alten Bundesländer mit 19,79 € (Positionen 20710 bis 20712) dar [30] und die Versorgungsuntergrenze an der Vergütung der AOK Brandenburg für die neuen Bundesländer mit 11,28 € (Position 20501) [31].

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Die Kosten für die zusätzlichen Leistungen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch die Vergleichstherapie werden plausibel dargestellt.

Für das zu bewertende Arzneimittel wird eine Evaluation nach 2 Wochen durch den Arzt vorgeschlagen, um über die Weiterführung der Therapie zu entscheiden [3]. Diese Untersuchung wird durch die Routineversorgung der Patienten abgedeckt und vom pU nicht als zusätzlich notwendige Leistung aufgeführt. Dieses Vorgehen erscheint plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel werden abgesehen von einer minimalen Abweichung nach oben in eigenen Berechnungen des Instituts vom pU plausibel dargestellt.

Die Jahrestherapiekosten für physiotherapeutisch behandelte Patienten werden pro Jahr und Patient $416 \times 19,90 \text{ €} = 8278,40 \text{ €}$ veranschlagt. Dieser Wert erscheint dem Institut aus folgenden Gründen als überschätzt: Die Anzahl der jährlichen Behandlungen ist zu hoch angesetzt (siehe 3.2.2). Die Vergütung der Behandlungseinheiten wird aus Sicht des Instituts als falsch (zu hoher Mittelwert) dargestellt. Des Weiteren wird eine kostengünstigere Position für eine Behandlungseinheit (Position 20501: Krankengymnastische Behandlung auf neurophysiologischer Basis) nicht aufgeführt (siehe 3.2.3). Das Institut berechnet eine Versorgungsobergrenze von 5145,40 € (Vergütung der Ersatzkassen in den alten Bundesländer, Positionen 20710 bis 20712) und eine Versorgungsuntergrenze von 1353,60 €

(Vergütung der AOK in den neuen Bundesländern, Position 20501) [30,31]. Diese Vergütungssätze werden als Referenzwerte gewählt, um eine Spannbreite darzustellen.

Tabelle 3: Beispielrechnung für die Jahrestherapiekosten in der Physiotherapie

Vergleichs- therapie Physio- therapie	Abrechenbare Leistungen Positions- nummern	Vergütung AOK* / Ersatzkassen in Euro	Jahrestherapiekosten nach Heilmittelrichtlinien	
			Versorgungsobergrenze Heilmittelrichtlinie außerhalb des Regelfalls ^a AOK / Ersatzkassen in Euro	Versorgungsuntergrenze Heilmittelrichtlinie Regelfall ^b AOK / Ersatzkassen in Euro
KG Neuro	20501	11,28 / 14,36 [‡]	2932,8 / 3733,60 [‡]	1353,60 / 1723,20 [‡]
Bobath	20710	13,91 / 19,79 [‡]	3616,60 / 5145,40 [‡]	1669,20 / 2374,80 [‡]
PNF	20712	18,75 / 19,79 [‡]		
Vojta	20711	18,75 / 19,79 [‡]		
<p>*AOK Brandenburg, ≠ Ersatzkassen der alten Bundesländer; [‡]Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3.</p> <p>^a Mindestens 5 x wöchentlich ganzjährig 260 Behandlungen.</p> <p>^b 120 Behandlungen (30 x Behandlung = 3 Wochen / 12 Wochen behandlungsfreies Intervall).</p> <p>KG: Krankengymnastik; PNF: Propriozeptive Neuromuskuläre Fazilitation.</p>				

Damit ergibt sich für die Jahrestherapiekosten insgesamt für die Physiotherapie ein deutlich niedrigeres Ergebnis.

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten der GKV werden für Fampridin mit 258 847 403,13 € angegeben. Für die Vergleichstherapie werden die Jahrestherapiekosten mit 356 658 307,20 € angegeben.

Diese Einschätzung des pU ist mit großer Unsicherheit versehen. Das Institut geht abweichend vom pU von einer Spannbreite von 43 100 bis 49 900 GKV-Patienten aus. Demnach errechnet das Institut eine Spannbreite von 258 949 541,00 € (Zielpopulation 43 100 x 6008,11) – 299 804 689,00 € (Zielpopulation 49 900 x 6008,11) für das zu bewertende Arzneimittel und liegt damit bei höheren Kosten als der pU.

Für die Vergleichstherapie berechnet das Institut für die obere Versorgungsgrenze 221 766 740,00 € (Zielpopulation 43 100 x 5145,40 €) – 256 755 460,00 € (Zielpopulation 49 900 x 5145,40 €) und für die untere Versorgungsgrenze 58 340 160,00 € (Zielpopulation 43 100 x 1353,60 €) – 67 544 640,00 € (Zielpopulation 49 900 x 1353,60 €). Damit liegt das Institut deutlich unter den Einschätzungen des pU bezüglich der Jahrestherapiekosten für die Vergleichstherapie.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erwähnt mögliche Reduzierungen der Zielpopulation durch Kontraindikationen [32,33]. Des Weiteren werden Patientenpräferenzen dargestellt [21]. Die Angaben der

möglichen Versorgungsbereiche in diesem Bereich sind spekulativ und können aus Sicht des Instituts sowohl eine Über- als auch Unterschätzung darstellen.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Aus den Kritikpunkten ergeben sich folgende Konsequenzen: Es ist deutlich, dass sowohl die Prävalenz- als auch die Inzidenzraten mit einer sehr hohen Unsicherheit behaftet sind. Die Zielpopulation kann daher durchaus sowohl niedriger als auch höher als angenommen liegen.

Die Darstellungen des pU zu den Kosten der Vergleichstherapie sind irreführend, da ein zu hoher Verbrauch angenommen wird und dieser mit zu hohen Preisen multipliziert wird. Die Berechnungen des Instituts legen auf Grundlage der Heilmittelrichtlinien eine Spannweite von 1353,60 bis 5145,40 € nahe gegenüber dem vom pU mit 8278,40 € angesetzten Wert.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Bei den allgemeinen Angaben zum Arzneimittel beschreibt der pU nachvollziehbar den Wirkmechanismus von Fampridin und stellt diesem eine Zusammenfassung anderer Behandlungsmöglichkeiten der MS gegenüber. Für die Nutzenbewertung ergibt sich hieraus keine Konsequenz.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Der pU stellt neben dem für Deutschland gültigen Anwendungsgebiet auch den internationalen Zulassungsstatus dar. Es lagen Zulassungen vor, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Als Konsequenz für die Nutzenbewertung ergab sich, dass gemäß Dossievorlage eine bibliografische Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel erforderlich war.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Abschnitt 3.4 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus diversen Quellen (z. B. der Fach- oder Gebrauchsinformation, dem Risk-Management-Plan) ergeben. Die seitens des pU gemachten Angaben sind im Abgleich mit den Inhalten dieser Quellen umfassend.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Fampridin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie [einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika]). Damit gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Auf der Basis eines Anteils von 86 % GKV-Versicherten der Bevölkerung in Deutschland berechnet der pU eine Anzahl von 43 083 Patienten in der GKV. Dies kann sowohl eine Unterschätzung bedeuten, wenn man von einer größeren Gesamtpopulation ausginge, als auch eine Überschätzung, wenn der Anteil der Personen im EDSS-Stadium 4 bis 7 niedriger läge. Das Institut geht auf Basis der Daten [23,24] mit einer Spanne von 120 000 bis 140 000 MS-Erkrankten in Deutschland davon aus, dass die Zielpopulation ca. 43 100 bis 49 900 GKV-Patienten umfasst.

Tabelle 4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Fampridin	43 083†	Die Vorgehensweisen des pU zur Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation und somit auch das Ergebnis sind mit großer Unsicherheit behaftet. Der Hersteller gibt keine Spannweite an und führt keine Sensitivitätsanalyse durch. Aus Sicht des Instituts ist eine Unter- oder Überschätzung möglich. Es werden deshalb eine Untergrenze mit 43 083 und eine Obergrenze mit 49 846 Patienten definiert.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer, †: Angaben des pU.

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 5: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Kommentar des Instituts
Fampridin	Erwachsene Patienten mit Multipler Sklerose, bei denen eine Gehbehinderung vorliegt (Grad 4-7 auf der EDSS-Skala)	6008,11 †	Die Jahrestherapiekosten für Fampridin werden entsprechend der Lauertaxe 01.01.2012 [28] dargestellt. Diese Angaben weichen minimal von eigenen Berechnungen des Instituts ab.
Physiotherapie	Erwachsene Patienten mit Multipler Sklerose, bei denen eine Gehbehinderung vorliegt (Grad 4-7 auf der EDSS-Skala)	8278,40 †	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind mangelhaft und bilden nicht die Versorgung entsprechend den Heilmittelrichtlinien im Regelfall ab. Die Quelle ist nicht transparent. Als Orientierung berichtet das Institut nachfolgend eine Versorgungsunter- und -obergrenze gemäß den Heilmittelrichtlinien, für eine Versorgung im Regelfall sowie außerhalb des Regelfalls 1353,60 - 5145,40 €
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer. †: Angaben des pU; ‡Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3.			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen:

„Fampyra ist verschreibungspflichtig; gemäß Fach- und Gebrauchsinformation muss die Behandlung durch einen in der Behandlung von MS erfahrenen Arzt überwacht werden.

Die Fach- und Gebrauchsinformation empfiehlt, Fampyra 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.

Die Anwendung von Fampyra bei schwangeren und stillenden Frauen sowie bei Personen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen. Bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen oder mit Reizleitungsstörungen des Herzens ist Fampyra mit Vorsicht anzuwenden. Bei älteren Menschen sollte während der Behandlung die Nierenfunktion überprüft werden.

Fampyra ist kontraindiziert bei Personen mit Überempfindlichkeit gegen Fampridin oder einen der anderen Inhaltsstoffe, bei Patienten mit berichteten oder aktuellen Krampfanfällen. Fampyra ist kontraindiziert bei Personen mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <80 ml/min). Fampyra darf nicht gleichzeitig mit Inhibitoren des organischen Kationentransporters 2 (OCT2) oder anderen Arzneimitteln, die Fampridin enthalten, angewendet werden.

Die Erstverordnung sollte auf 2 Wochen begrenzt sein, da ein klinischer Behandlungserfolg im Allgemeinen innerhalb von 2 Wochen nach Behandlungsbeginn mit Fampyra erkennbar ist. Zur Beurteilung von Verbesserungen nach 2 Wochen wird die Durchführung eines Gehtests mit Messung der Gehgeschwindigkeit, z. B. mit dem T25FW, empfohlen. Wird keine Verbesserung beobachtet, sollte Fampyra abgesetzt werden. Fampyra sollte abgesetzt werden, wenn Patienten keine positive Wirkung berichten.

Beobachtet der Arzt, 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.

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

Eine generelle Risikominimierung, und insbesondere die Minimierung der Risiken von Krampfanfällen und kardiovaskulären Komplikationen bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen, werden durch entsprechende Warn- und Sicherheitshinweise und die Darstellung der Nebenwirkungen in der Fach- und Gebrauchsinformation und der Packungsbeilage sichergestellt.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt 2010; Teil 1(68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 20.01.2011 [Zugriff: 02.09.2011]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-548/VerfO_2011-08-04.pdf.
3. European Medicines Agency. Fampyra: European Public Assessment Report; product information [online]. 27.03.2012 [Zugriff: 19.04.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002097/WC500109956.pdf.
4. Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen: gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. 02.02.2012 [Zugriff: 14.03.2012]. URL: https://www.iqwig.de/download/12-03-07_Gemeinsame_Stellungnahme_IQWiG_GMDS_IBS-DR_zum_indirekten_Vergleich.pdf.
5. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): iii-iv, 1-134.
6. Vikman T, Fielding P, Lindmark B, Fredrikson S. Effects of inpatient rehabilitation in multiple sclerosis patients with moderate disability. Adv Physiother 2008; 10(2): 58-65.
7. Broekmans T, Roelants M, Alders G, Feys P, Thijs H, Eijnde BO. Exploring the effects of a 20-week whole-body vibration training programme on leg muscle performance and function in persons with multiple sclerosis. J Rehabil Med 2010; 42(9): 866-872.
8. Broekmans T, Roelants M, Feys P, Alders G, Gijbels D, Hanssen I et al. Effects of long-term resistance training and simultaneous electro-stimulation on muscle strength and functional mobility in multiple sclerosis. Mult Scler 2011; 17(4): 468-477.
9. Finkelstein J, Lapshin O, Castro H, Cha E, Provance PG. Home-based physical telerehabilitation in patients with multiple sclerosis: a pilot study. J Rehabil Res Dev 2008; 45(9): 1361-1373.
10. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983; 33(11): 1444-1452.
11. Barrett CL, Mann GE, Taylor PN, Strike P. A randomized trial to investigate the effects of functional electrical stimulation and therapeutic exercise on walking performance for people with multiple sclerosis. Mult Scler 2009; 15(4): 493-504.
12. Fuller KJ, Dawson K, Wiles CM. Physiotherapy in chronic multiple sclerosis: a controlled trial. Clin Rehabil 1996; 10(3): 195-204.

13. Lord SE, Wade DT, Halligan PW. A comparison of two physiotherapy treatment approaches to improve walking in multiple sclerosis: a pilot randomized controlled study. *Clin Rehabil* 1998; 12(6): 477-486.
14. Glanville JM, Lefebvre C, Miles JN, Camosso-Stepinovic J. How to identify randomized controlled trials in MEDLINE: ten years on. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(2): 130-136.
15. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal: standard search tips page [online]. [Zugriff: 23.03.2012]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/tips.aspx>.
16. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. New York: Wiley; 2008. S. 95-150.
17. Tang J, Rodriguez M. Dalfampridine for the treatment of ambulatory impairment in multiple sclerosis. *Future Neurol* 2010; 5(5): 637-643.
18. Surakka J, Romberg A, Ruutiainen J, Aunola S, Virtanen A, Karppi SL et al. Effects of aerobic and strength exercise on motor fatigue in men and women with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2004; 18(7): 737-746.
19. Heesen C, Böhm J, Reich C, Kasper J, Goebel M, Gold SM. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Mult Scler* 2008; 14(7): 988-991.
20. Multiple Sclerosis Society. A guide to MS for GPs and primary care professionals [online]. 12.2009 [Zugriff: 19.04.2012]. URL: <http://www.mssociety.org.uk/sites/default/files/Documents/Professionals/A-guide-to-MS-for-GPs-and-primary-care-professionals.pdf>.
21. Krigar K, Eby N. MS Service-Center Patienten-Erhebung: Schweregrad der Multiplen Sklerose Erkrankung und Behandlungspräferenzen der Patienten [unveröffentlicht]. 2011.
22. Multiple Sclerosis International Federation. Prevalence of MS in Western Europe 2008 [online]. In: Atlas of MS database. [Zugriff: 18.04.2012]. URL: <http://www.atlasofms.org/query.aspx?pq=yes&s=1&q=3&r=Western%20Europe&year=2008>.
23. Hein T, Hopfenmüller W. Hochrechnung der Zahl an Multiple Sklerose erkrankten Patienten in Deutschland. *Nervenarzt* 2000; 71(4): 288-294.
24. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13(7): 700-722.
25. Ström O, Berg J, Smala A, Berger K, Lindgren P, Kobelt G et al. Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in Germany [unveröffentlicht]. 2005.

26. Kobelt G, Kasteng F. Access to innovative treatments in multiple sclerosis in Europe: a report prepared for the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA) [online]. 10.2009 [Zugriff: 18.04.2012]. URL: <http://www.efpia.eu/content/default.asp?PageID=559&DocID=8061>.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittelrichtlinie/Heilm-RL) [online]. 19.05.2011 [Zugriff: 23.03.2012]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-532/Heilm-RL_2011-05-19_bf.pdf.
28. Lauer-Fischer. Fampyra 10 mg 2 Wochen Retardtabletten [online]. In: Lauer-Taxe. 01.01.2012 [Zugriff: 03.01.2012]. URL: <http://www2.lauer-fischer.de/home>.
29. IntelliMed. ZN2: ZNS-Erkrankungen einschl. des Rückenmarks nach Vollendung des 18. Lebensjahrs [online]. In: Heilmittelkatalog: Version 3.04. 2011 [Zugriff: 21.12.2011]. URL: <http://www.heilmittelkatalog.de/physio/zn2.htm>.
30. Vergütungsvereinbarung gemäß § 125 SGB V für die Abrechnung physiotherapeutischer Leistungen, Massagen und medizinischer Bäder: Anlage 2 e zum Rahmenvertrag über die Leistungserbringung von individuellen Maßnahmen der Gesundheitsförderung, Kompaktkuren bzw. kurortspezifischen Heilmitteln im Rahmen von genehmigten ambulanten Vorsorgeleistungen nach § 23 Abs. 2 SGB V; gültig ab 01.09.2010 für die Bundesländer Baden-Württemberg, Bayern, Berlin, Bremen, Hamburg, Hessen, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland, Schleswig-Holstein [online]. 22.07.2010 [Zugriff: 21.03.2012]. URL: http://aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/by/heilberufe/vertraege/kuren_aktuell/by_rv_bhv_anl02e_verguet_ersatzkassen.pdf.
31. Anlage 6: Vergütungsvereinbarung gemäß § 125 SGB V zur Abrechnung physiotherapeutischer Leistungen; Anlagen zum Vertrag gemäß § 125 SGB V über die Versorgung mit physiotherapeutischen Leistungen für ZVK, VDB, VPT gültig ab 01.10.2009 [online]. 01.10.2009 [Zugriff: 22.03.2012]. URL: http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/brb/heilberufe/vertraege/physiotherapie/brb_heil_physio_vertrag_zvk_verguetung_011009.pdf.
32. Collins AJ, Vassalotti JA, Wang C, Li S, Gilbertson DT, Liu J et al. Who should be targeted for CKD screening? Impact of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2009; 53(3 Suppl 3): S71-S77.
33. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298(17): 2038-2047.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – GKV „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Koehler, Jürgen	nein	ja / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Pitschnau-Michel, Dorothea; Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.