

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fampridin (Fampyra[®])

Biogen Idec GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.02.2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	18
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	5
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	18
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	19
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EDSS	Expanded Disability Status Scale
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
MS	Multiple Sklerose
OR	Odds Ratio
OCT2	Organic Cation Transporter 2
T25FW	<i>Timed 25 Foot-Walk</i>

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 0 vorzulegen.

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

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Biogen Idec GmbH
Anschrift:	Carl-Zeiss-Ring 6 85737 Ismaning

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	1. Sarita Noémi Patel 2. Dieter Hruschka*
Position:	1. Leiterin Gesundheitspolitik, Market Access & Reimbursement 2. Manager Gesundheitspolitik, Market Access & Reimbursement
Adresse:	Carl-Zeiss-Ring 6 85737 Ismaning
Telefon:	1. +49 (0) 89 99 617-265 2. +49 (0) 89 99 617-180
Fax:	+49 (0) 89 99 617-199
E-Mail:	1. sarita.noemi.patel@biogenidec.com 2. dieter.hruschka@biogenidec.com
Unterschrift:	

*stellvertretende Kontaktperson

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Biogen Idec Ltd.
Anschrift:	Innovation House 70 Norden Road Maidenhead, Berkshire SL6 4AY United Kingdom

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Fampridin
Markenname:	Fampyra
ATC-Code:	N07XX07

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Fampyra verbessert die Leitfähigkeit demyelinisierter Axone und vermag dadurch, die neurologische Funktion zu verbessern. Fampyra ist ein Kaliumkanalblocker. Durch Blockierung der Kaliumkanäle verringert Fampyra das Austreten von Ionenstrom durch diese Kanäle, verlängert so die Repolarisation und verstärkt die Aktionspotentialbildung in demyelinisierten Axonen sowie die neurologische Funktion. Vermutlich werden durch die Verstärkung der Aktionspotentialbildung mehr Impulse im zentralen Nervensystem weitergeleitet.

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

Andere Arzneimittel können das Risiko einer Krankheitsprogression vermindern oder dienen zur Behandlung einzelner Symptome, wie z. B. der Spastik, aber Fampyra ist das einzige Arzneimittel, das zur Verbesserung der Gehfähigkeit zugelassen wurde. Hauptsächlich zum Einsatz kommen Immunmodulatoren und Immunsuppressiva (verlaufsmodifizierende Therapie), Glucocorticoide (Akuttherapie), Spasmolytika und Physiotherapie (symptomatische Therapie). Da kein validiertes Physiotherapieprogramm zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei MS existiert, kommen hier unterschiedliche Methoden zum Einsatz und die publizierte Evidenz zum Nutzen ist inkonsistent.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Fampyra ist zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) mit Gehbehinderung indiziert (EDSS 4-7).	20.07.2011	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Verbesserung der Gehfähigkeit bei MS-Patienten (EDSS 4-7)	Physiotherapie

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

MS ist bislang nicht heilbar. Die Behandlung der durch MS verursachten Symptome stellt einen wichtigen Bestandteil jeder MS-Therapie dar. Bislang verfügbare Arzneimittel erreichen eine Verbesserung häufiger und oft stark behindernder Symptome wie z. B. der Spastik, Blasenentleerungsstörungen oder Schmerzen, haben aber nicht die Verbesserung der Gehfähigkeit bei MS-Patienten zum Ziel.

Die Behandlung mit Fampyra verbessert die Leitfähigkeit des Axons, wodurch eine Verbesserung der Gehfähigkeit erzielt werden kann, die aus einer Linderung eines oder mehrerer MS-Symptome, die sich auf die Gehfähigkeit auswirken, z. B. Muskelschwäche, resultiert. Über diesen Wirkmechanismus verbessert Fampyra die Gehfähigkeit von MS Patienten und ist die erste MS-Therapie, die direkt an der pathologischen Ursache einer Gehbehinderung ansetzt.

Physiotherapie kann die Gehfähigkeit verbessern, ist allein aber keine ausreichende Maßnahme zur Rehabilitation von MS-Patienten mit Gehbehinderungen. Sie wird in Leitlinien und vom Ärztlichen Beirat der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft in der Behandlung von MS empfohlen und ist durch die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) erbringbar.

Der Nutzen der Physiotherapie wurde in klinischen Studien untersucht. Alternative Behandlungsoptionen für die Verbesserung der Gehfähigkeit erreichten keine vergleichbaren Erfolgsraten, Sicherheitsprofile und Nachhaltigkeitswerte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Als nicht-medikamentöse Behandlung zur Verbesserung der Gehfähigkeit kommt somit die Physiotherapie einer zweckmäßigen Vergleichstherapie am nächsten. Dies wurde in der Beratung vom 28.07.2011 durch den G-BA bestätigt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Der medizinische Nutzen von Fampyra im Vergleich zu Placebo wurde mittels Meta-Analyse dargestellt. Der Analyse lagen drei RCT des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde. Zusammenfassend zeigte sich in allen mit der Gehgeschwindigkeit verknüpften Endpunkten ein statistisch signifikanter Vorteil von Fampyra gegenüber Placebo. Die Analyse ergab für den Endpunkt „Kontinuierliche *Response* im *Timed 25 Foot-Walk* (T25FW)“ einen deutlichen, statistisch signifikanten Vorteil von Fampyra gegenüber Placebo (*Odds Ratio* [OR] [95%-Konfidenzintervall, 95%-KI]: 6,86 [4,02; 11,71]). Der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Gehgeschwindigkeit um mindestens 20% zeigte einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied zugunsten von Fampyra (OR [95%KI]: 3,01 [1,88; 4,80]), wobei eine 20%-ige Verbesserung der Gehgeschwindigkeit als klinisch relevant bewertet wird. Hinsichtlich der prozentualen durchschnittlichen Veränderung der Gehgeschwindigkeit ist Fampyra gegenüber Placebo ebenfalls deutlich statistisch signifikant überlegen (Mittelwertdifferenz: 7,56% [4,54%; 10,59%]), insbesondere bei Patienten mit kontinuierlicher Verbesserung im T25FW (Fampyra-Responder) (Mittelwertdifferenz: 19,01% [15,63%; 22,39%]). Der klinische Nutzen in Bezug auf die verbesserte Gehfähigkeit wurde mithilfe der *Multiple Sclerosis Walking Scale* (MSWS-12), einem validierten und patientenberichteten Endpunkt zur Messung der Auswirkungen der Gehbehinderung auf alltägliche Aktivitäten des Patienten (Mittelwertdifferenz: -3,27 [-5,43;-1,12]) gezeigt. Ein signifikant größerer Anteil der Patienten in der Fampyra-Gruppe erreichte den klinisch bedeutsamen Unterschied von 6 Punkten (OR [95%-KI]: 1,85 [1,25; 2,76]). Für die Zielgröße „Veränderung der Muskelkraft – LEMMT-Score“ zeigte sich in der Meta-Analyse ein statistisch signifikanter Vorteil von Fampyra gegenüber Placebo (Mittelwertdifferenz: 0,09 [0,04; 0,15]), welcher für die Fampyra-Responder auch klinisch relevant war.

Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Fampyra- und der Placebo-Gruppe.

Die Populationen der Physiotherapiestudien erreichten Verbesserungen im T25FW um 0,3-2,5 Sekunden. Allerdings wurden diese nicht hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz adäquat diskutiert noch wurde eine Responder-Analyse präsentiert. Im Vergleich dazu zeigten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die in den Studien MS-F202, MS-F203 bzw. MS-F204 mit Fampyra behandelten Patienten eine Verbesserung der Gehzeit von 0,13 Sekunden, 1,18 Sekunden bzw. 1,55 Sekunden. Insbesondere die Fampyra-Responder profitierten von der Behandlung mit Fampyra und verbesserten sich um 2,65 Sekunden (Studie MS-F203), 2,78 Sekunden (Studie MS-F204) und in der Studie MS-F202 sogar um 3,13 Sekunden. Eine Physiotherapiestudie berichtet Ergebnisse zum MSWS-12. Der mittlere Ausgangswert im MSWS-12 betrug 47,1 (SD 9,0) und verbesserte sich nach 6 Wochen auf 39,8 (13,6). Nach Ende der 12-wöchigen Physiotherapie-Behandlung ging der Wert allerdings mit 47,1 (SD 12,0) wieder auf den Ausgangswert zurück. Eine signifikante Veränderung der Gehfähigkeit gemessen durch die MSWS-12 konnte nicht gezeigt werden ($p=0,84$).

Die Langzeitwirksamkeit der Fampyra-Behandlung wurde in den drei Verlängerungsstudien MS-F202 EXT, MS-F203 EXT und MS-F204 EXT gezeigt.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Verbesserung der Gehfähigkeit bei MS-Patienten (EDSS 4-7)	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

MS ist die häufigste neurologische Erkrankung im frühen Erwachsenenalter. Die klinische und ökonomische Belastung durch MS ist hoch. Gehbehinderungen stellen dabei aus Sicht der MS-Patienten eine schwerwiegende Belastung dar. Einschränkungen in der Mobilität und damit verbundene Einschränkungen im Alltag werden von Betroffenen als größte Bürde angesehen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Therapie, die direkt an der pathologischen Ursache der Gehbehinderung - der gestörten Reizleitung am demyelinisierten Axon - ansetzt und damit die Gehfähigkeit verbessert, gab es vor der Zulassung von Fampyra bisher nicht und schliesst damit eine therapeutische Lücke. Die Demyelinisierung der Axone in den verschiedenen Systemen führt zu einer verlangsamten Weiterleitung der Aktionspotentiale aufgrund des vermehrten Kalium-Ausstroms an den freigelegten Kalium-Kanälen. Dies kann zu Einschränkungen führen, die sich in einer Vielzahl von MS-Symptomen (z. B. Gehbehinderungen, Ataxie, Muskelschwäche, visuellen Problemen, Spastizität, Schmerzen, Müdigkeit und kognitiven Defiziten) manifestieren.

Das Gehen ist eine komplexe Funktion, die verschiedene funktionelle Systeme einbindet und beinhaltet wie z. B. motorische, sensorische, visuelle, zerebelläre und vestibuläre Systeme. Die Physiotherapie fokussiert sich dabei auf die Reduktion körperlicher Einschränkungen und hat zum Ziel, die Aktivität der Patienten zu steigern. Dabei verbessert sie insbesondere die Bewegungs- und Funktionsfähigkeit, stärkt die Muskelkraft und kann eine vorhandene Spastizität vorübergehend eindämmen, hat jedoch keinen Einfluss auf die pathologische Ursache einer Gehbehinderung bei MS-Patienten und ist damit in ihrer Wirksamkeit limitiert.

Fampyra ist die erste zugelassene medikamentöse Behandlungsoption zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei MS-Patienten mit einem EDSS von 4-7, die direkt an der pathologischen Ursache der Gehbehinderung ansetzt. Durch seine einzigartige Wirkungsweise (siehe Abschnitt 1.2) können die durch die MS entstandenen neurologischen Funktionsausfälle verbessert werden. Bereits im Rahmen der Zulassung konnte dies durch die Verbesserung der Gehfähigkeit gezeigt werden. Die durch Fampyra erzielte verbesserte Gehfähigkeit ist wiederum auf die Linderung eines oder mehrerer die Gehfähigkeit betreffende Symptome (z. B. Muskelschwäche) zurückzuführen. Nach Einnahme von Fampyra verbessert sich die gesamte Mobilität in z. T. beträchtlichem Umfang, was zwar deutlich sichtbar, aber nur schwer messbar ist.

Endpunkte der Meta-Analyse waren unter anderem die „Kontinuierliche *Response* im T25FW“ sowie die Verbesserung der Gehfähigkeit gemessen anhand des T25FW (%) und der MSWS-12-Skala. Die Korrelation zwischen dem T25FW und dem validierten, patientenberichteten und patientenrelevanten Endpunkt MSWS-12 bestätigt, dass Veränderungen im T25FW Aussagen über die Gehfähigkeit zulassen.

Die durchschnittliche Verbesserung der Gehfähigkeit in den Fampyra-Studien war deutlich und betrug bei den Fampyra-*Respondern* etwa 25,0%. Die subjektive Einschätzung der Gehfähigkeit gemessen mit dem MSWS-12 war bei den Fampyra-*Respondern* klinisch relevant und auch die Beinkraft (gemessen mittels LEMMT) wurde klinisch relevant verbessert.

Aufgrund der geringen Qualität der Physiotherapie-Studien (häufiges Fehlen von Kontrollgruppen, einer Doppelverblindung und einer meist sehr geringen Patientenzahl) und der Tatsache, dass Physiotherapie-Interventionen oft multimodal und nicht standardisiert sind,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ist die Wirksamkeit für diese Studien nicht eindeutig belegt und nur begrenzt mit der Fampyra-Behandlung vergleichbar.

Die Ergebnisse der vier Physiotherapie-Studien, die mittels der systematischen Literaturrecherche ermittelt wurden konnten für drei der vier Studien eine Verbesserung der Gehfähigkeit gemessen mit dem T25FW zeigen. Zwei dieser Studien konnten die Gehzeit im T25FW jedoch lediglich um 0,3 Sekunden verringern, was deutlich unterhalb der erzielten Verringerung der Gehzeit in zwei der drei in die Bewertung eingeflossenen Fampyra-Studien liegt. Lediglich die Studie von Finkelstein erzielte mit 2,5 Sekunden verglichen mit Fampyra-*Respondern* ähnliche Verbesserungen in der Gehzeit. Diese Studie hat allerdings eine geringere Aussagekraft, da sie weder randomisiert noch kontrolliert war und eine sehr kleine Patientenzahl hatte (12 Patienten). Eine Studie berichtete Ergebnisse zum MSWS-12, welche zunächst eine Verbesserung zeigten, am Ende der Studie allerdings wieder auf den Ausgangswert zurück fielen. In den Fampyra-Studien hingegen konnte bis zum Ende der jeweiligen Behandlungsphase eine signifikante Verbesserung im MSWS-12 erreicht werden. Insbesondere bei Patienten, die im Gehstest ansprechen (Fampyra-*Responder*), wurde eine Verbesserung im MSWS-12 erzielt, die auch klinisch relevant war.

Bezüglich der Wirkung auf die Gehfähigkeit beider Therapien ergibt sich somit zusammenfassend, dass die Physiotherapie-Studien marginale Veränderungen zeigen, deren klinische Relevanz zwar behauptet, nicht aber transparent dokumentiert oder diskutiert wird. Mit Fampyra ist insbesondere bei Patienten, die ein Ansprechen auf die Therapie zeigen (*Responder*), eine erhebliche und nachhaltige Verbesserung zu beobachten.

Bei MS-Patienten mit Gehbehinderung (EDSS 4-7), welche auf die Behandlung mit Fampyra ansprechen, sehen wir für Fampyra einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dieser begründet sich auf einer deutlichen Verbesserung der Gehfähigkeit und der daraus für die Patienten spürbaren Linderung der Krankheitssymptome und Verbesserung der Lebensumstände.

Fampyra ist das erste und einzige Medikament zur Verbesserung der Gehfähigkeit von MS-Patienten, das sicher und wirksam ist, und deckt damit eine bisher bestehende therapeutische Lücke dieser Erkrankung.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Der Schweregrad der körperlichen Beeinträchtigung des Patienten durch MS wird häufig durch den EDSS-Wert angegeben. Dabei wird die Behinderung über die Berücksichtigung von 8 funktionellen Systemen auf einer nichtlinear verlaufenden Skala von 0,0 (keine Behinderung) bis 10 (Tod in Folge von MS) gradiert. Fampyra ist zur Behandlung von Patienten mit Gehbehinderung und einem EDSS-Wert zwischen 4 und 7 indiziert. Dies entspricht Patienten, die ohne Hilfe mindestens 500 m weit gehen können und trotz relativ schwerer Beeinträchtigung 12 Stunden am Tag aktiv sind (EDSS Wert 4,0), bis zu Patienten, die selbst mit Unterstützung nicht mehr als 5 m gehen können und größtenteils an den Rollstuhl gebunden sind, den sie selbst bewegen können und in den sie ohne Hilfe transferieren (EDSS Wert 7,0). Patienten dieser Patientengruppe (EDSS 4-7) stellen die im vorliegenden Dossier betrachtete Zielpopulation dar.

Dabei ist zu beachten, dass nur ca. ein Drittel der Patienten (37,6% in den Zulassungsstudien) auf Fampyra ansprechen und dauerhaft behandelt werden. Bei Patienten, die nach einer Behandlung von 2 Wochen auf Fampyra nicht mit einer Verbesserung ihrer Gehfähigkeit reagieren, wird die Behandlung abgebrochen; es entstehen keine weiteren Kosten.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gehbehinderungen und Mobilitätsprobleme treten bei MS-Patienten häufig auf. Eine Beeinträchtigung der Gehfunktion (EDSS ≥ 4) tritt im Mittel nach 10 Jahren bei schubförmiger MS und nach 4 Jahren bei progredienter MS ein. Sie stellt eine hohe gesundheitliche, soziale und finanzielle Belastung der Betroffenen dar. Entsprechend werden in Nutzen-Studien wirksame Therapien zur Verbesserung der Mobilität und der Funktion der unteren Extremitäten als höchste Priorität bezeichnet.

Die Behandlung mit Fampyra verbessert die Leitfähigkeit des Axons, wodurch eine Verbesserung der Gehfähigkeit erzielt werden kann, die aus einer Linderung eines oder mehrerer MS-Symptome, die sich auf die Gehfähigkeit auswirken, z. B. Muskelschwäche, resultiert. Über diesen Wirkmechanismus verbessert Fampyra die Gehfähigkeit von MS Patienten und ist die erste MS-Therapie, die diese zentrale MS-assoziierte Behinderung verbessert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Verbesserung der Gehfähigkeit bei MS-Patienten (EDSS 4-7)	43.083 Patienten/Jahr
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

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

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Verbesserung der Gehfähigkeit bei MS (EDSS 4-7)	6.008,11 €	258.847.403,13 €^b
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Diese Angabe überschätzt die tatsächlichen Kosten wesentlich, da nur ca. ein Drittel der Patienten (37,6%) auf das Medikament ansprechen und dauerhaft damit behandelt werden. Eine Berechnung, die diese nicht ansprechenden Patienten als Therapieabbrecher berücksichtigt, schätzt die tatsächlichen Jahrestherapiekosten auf ca. 90 Millionen Euro (siehe Tabelle 1-10, Modul 3 Abschnitt 3.3.6 und Modul 3 Tabelle 3-12)			

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
258.847.403,13 €^a
a: Diese Angabe überschätzt die tatsächlichen Kosten wesentlich, da nur ca. ein Drittel der Patienten (37,6%) auf das Medikament ansprechen und dauerhaft damit behandelt werden. Eine Berechnung, die diese nicht ansprechenden Patienten als Therapieabbrecher berücksichtigt, schätzt die tatsächlichen Jahrestherapiekosten auf ca. 90 Millionen Euro (siehe Tabelle 1-10 und Modul 3, Abschnitt 3.3.6 und Modul 3, Tabelle 3-12)

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Verbesserung der Gehfähigkeit bei MS (EDSS 4-7)	Erwachsene Patienten mit Multipler Sklerose bei denen eine Gehbehinderung vorliegt (Grad 4-7 auf der EDSS-Skala)	6.008,11 €	258.847.403,13 €^b
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Diese Angabe überschätzt die tatsächlichen Kosten wesentlich, da nur ca. ein Drittel der Patienten (37,6%) auf das Medikament ansprechen und dauerhaft damit behandelt werden. Eine Berechnung, die diese nicht ansprechenden Patienten als Therapieabbrucher berücksichtigt, schätzt die tatsächlichen Jahrestherapiekosten auf ca. 90 Millionen Euro (siehe Tabelle 1-10 und Modul 3, Abschnitt 3.3.6 und Modul 3, Tabelle 3-12)</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
258.847.403,13 €^a
<p>a: Diese Angabe überschätzt die tatsächlichen Kosten wesentlich, da nur ca. ein Drittel der Patienten (37,6%) auf das Medikament ansprechen und dauerhaft damit behandelt werden. Eine Berechnung, die diese nicht ansprechenden Patienten als Therapieabbrucher berücksichtigt, schätzt die tatsächlichen Jahrestherapiekosten auf ca. 90 Millionen Euro (siehe Tabelle 1-10 und Modul 3, Abschnitt 3.3.6 und Modul 3, Tabelle 3-12).</p>

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Verbesserung der Gehfähigkeit bei MS (EDSS 4-7)	Physiotherapie	Erwachsene Patienten mit Multipler Sklerose bei denen eine Gehbehinderung vorliegt (Grad 4-7 auf der EDSS-Skala)	8.278,40 €	356.658.307,20 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.