

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fampridin (Fampyra[®])

Biogen Idec GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.02.2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	13

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
HDPE	Polypropylen hoher Dichte
MEDSAFE	New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority
MS	Multiple Sklerose
NDA	New Drug Application
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
PZN	Pharmazentralnummer
TGA	Therapeutic Goods Administration
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
ZNS	Zentralnervensystem

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Fampridin* * 4-Aminopyridin
Markenname:	Fampyra
ATC-Code:	N07XX07

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
9219711	EU/1/11/699/001	10 mg	Packung mit 28 Tabletten (2 Flaschen mit 14 Tabletten). Flasche aus HDPE (Polyethylen hoher Dichte) mit Polypropylen-Verschluss. Jede Flasche enthält 14 Tabletten und ein Silicagel-Trockenmittel.
7774058	EU/1/11/699/002	10 mg	Packung mit 56 Tabletten (4 Flaschen mit 14 Tabletten). Flasche aus HDPE (Polyethylen hoher Dichte) mit Polypropylen-Verschluss. Jede Flasche enthält 14 Tabletten und ein Silicagel-Trockenmittel.

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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 (Biogen Idec Ltd, 2011). Fampyra ist das einzige zugelassene Arzneimittel, das über eine Korrektur der gestörten Reizleitung des demyelinisierten Axons direkt an der Pathologie der Demyelinisierung ansetzt.

Sofortige gegenüber retardierter Freisetzung

Die Formulierung zur sofortigen Freisetzung von Fampridin (4-Aminopyridin; 4-AP) hat einen beschränkten therapeutischen Bereich und ist durch schnelle und hohe maximale Plasmakonzentrationen (C_{max}) charakterisiert. Es wurde angenommen, dass dieses Profil, bei dem C_{max} ungefähr 1 Stunde nach Verabreichung des Medikaments erreicht wird, zu unerwünschten Nebenwirkungen beiträgt, die dosisabhängig auftreten können (Goodman et

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

al., 2007a). In der Literatur wurde dokumentiert, dass schnelle hohe Spitzenplasmakonzentrationen von Fampridin mit mehreren zentralvenösen Nebenwirkungen im Zusammenhang stehen, einschließlich Parästhesien, Schwindel und Krampfanfällen, die bei Plasmakonzentrationen über 100 ng/ml berichtet wurden (Goodman et al., 2007a). Es wurde berichtet, dass unbeabsichtigte Überdosierungen und Zubereitungsirrtümer bei sofort freigesetztem Fampridin ebenfalls zu Krampfanfällen geführt haben (Goodman et al., 2007b, Murray und Newsom-Davis, 1981, Schwid et al., 1997).

Für praktischere Dosierungspläne, eine längere Wirkdauer und verringerte Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der maximalen Plasmakonzentration wurden mehrere Retard-Formulierungen von Elan Drug Technologies und Acorda Therapeutics entwickelt und beurteilt und führten schließlich zur Wahl der Retard-Fampridin-Matrixtabletenformulierung. Retardiertes Fampridin wird als Retardtablette mit 10 mg präsentiert und weist in den untersuchten Dosen eine lineare und dosisproportionale Pharmakokinetik auf. Die scheinbare Halbwertszeit der Fampridin-Retardtablette reicht von 5,2 bis 6,5 Stunden. Spitzenplasmakonzentrationen von 17,3 bis 21,6 ng/ml wurden 3 bis 4 Stunden nach der Verabreichung von Fampridin-Retardtableten beobachtet (Biogen Idec Ltd, 2011). Fampyra ist eine Retard-Tablettenformulierung (mit konstanter, verlängerter Freisetzung) des Wirkstoffs Fampridin (4-Aminopyridin).

Fampyra ist zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) mit Gehbehinderung (EDSS 4-7) indiziert (Biogen Idec Ltd, 2011). Gehen ist eine komplexe Aktivität, die mehrere integrierte Funktionssysteme mit einbezieht, einschließlich motorischer, sensorischer, Sicht-, zerebellärer und vestibulärer Systeme. Demyelinisierung in verschiedenen Funktionssystemen kann eine Vielzahl von MS-Symptomen bewirken, die zum Teil direkt zur Gehbehinderung beitragen können, einschließlich Ataxie/Koordinationsstörung, Muskelschwäche, Sehprobleme, Spastizität, sensorische Störungen, Schmerzen, Fatigue und kognitive Defizite. Die Verbesserung der Reizleitung aufgrund von Fampyra kann zu einer Verbesserung der Gehfähigkeit führen.

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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.

MS ist bislang nicht heilbar. Es bestehen Therapiemöglichkeiten, die Einfluss auf die Häufigkeit und Schwere der Krankheitsschübe sowie das Fortschreiten der Behinderung haben (verlaufsmodifizierende Therapie), auf die unmittelbaren Folgen der Schübe einwirken (Akuttherapie) oder einzelne Krankheitssymptome beeinflussen (symptomatische Therapie). Eine allgemein anerkannte und zugelassene Therapie, die direkt auf der Ebene der gestörten

Nervenfaserfunktion ansetzt, ist bisher jedoch nicht verfügbar (Multiple Sclerosis Society, 2009).

Akuttherapie

Ziel der Akuttherapien ist es, einen bereits einsetzenden Schub abzuschwächen, seine Dauer zu verkürzen und damit schneller eine Remission der zugrunde liegenden Entzündungsherde und der von ihnen hervorgerufenen klinischen Symptomatik zu erreichen. In der Akuttherapie werden Glucocorticoide (z. B. in Form einer intravenösen Methylprednisolon-Hochdosistherapie) oder, wenn diese ohne Wirkung bleiben und der Patient stark beeinträchtigt ist, therapeutische Plasmapherese zur raschen Eliminierung zirkulierender autoreaktiver Antikörper (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2008, National Institute for Clinical Excellence NICE, 2003) eingesetzt.

Methylprednisolon ist ein entzündungshemmend und immunsuppressiv wirkendes Glucocorticoid, das die Chemotaxis und Aktivität von Immunzellen inhibiert und die Freisetzung und Wirkung von Entzündungsmediatoren hemmt. Als Urbason solubile forte[®] (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2010) ist Methylprednisolon für die kurzfristige Behandlung von akuten Schüben bei MS indiziert, hat jedoch keinen Einfluss auf die Schubrate oder auf die Krankheitsprogression.

Verlaufsmodifizierende Therapien

Verlaufsmodifizierende Therapien sind Behandlungen, die auf eine Vermeidung oder zumindest Reduktion der Häufigkeit von MS-Schüben abzielen, die Krankheitsaktivität vermindern und Behinderungsprogression verlangsamen. Basierend auf unterschiedlichen Mechanismen entfalten diese Arzneimittel eine immunmodulatorische Wirkung. Zu nennen sind hier die immunmodulatorisch wirksamen Interferone und das Oligopeptid-Polymer Glatirameracetat. Dazu kommen die selektiven Immunsuppressiva Natalizumab (ein monoklonaler Antikörper) und Fingolimod sowie die Immunsuppressiva Mitoxantron und Azathioprin (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2008).

Interferone (Betaferon[®], Avonex[®], Rebif[®], Extavia[®]) sind Zytokine mit antiviraler und immunmodulierender Wirkung. Sie binden an spezifische Rezeptoren auf der Zelloberfläche und bewirken die Expression verschiedener Interferon-induzierbarer Gene. Die genaue Wirkungsweise der Interferone bei MS ist nicht geklärt (Bayer Pharma AG, 2011, Biogen Idec Ltd., 2011a, Merck Serono Europe Limited, 2010, Novartis Europharm Limited, 2009).

Glatirameracetat (Copaxone[®]) wirkt vermutlich immunmodulierend, indem es Antigenpräsentation, T-Zelldifferenzierung und die Induktion von antiinflammatorisch wirkenden T-Zellen beeinflusst (Farina et al., 2005, Teva Pharma, 2011).

Natalizumab (Tysabri[®]) ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen die Alpha-4-Untereinheit von humanen Integrinen gerichtet ist und diese blockiert. Die Blockade der Alpha-4-Integrine führt dazu, dass die Transmigration von potenziellen Entzündungszellen aus dem Gefäßsystem ins ZNS reduziert wird (Elan Pharma International Ltd., 2011).

Fingolimod (Gilenya[®]) ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender MS angezeigt. Fingolimod wirkt als funktioneller Antagonist auf die S1P-Rezeptoren der Lymphozyten und blockiert so die Migration von Lymphozyten aus den Lymphknoten, wodurch die Infiltration pathogener Lymphozyten in das Zentralnervensystem reduziert wird, wo sie an neuronaler Entzündung und der Zerstörung von Nervengewebe beteiligt wären (Novartis Pharma GmbH, 2011a).

Azathioprin (z. B. Imurek[®]) ist ein Immunsuppressivum, dessen genauer Wirkmechanismus nicht bekannt ist (Aspen Europe GmbH, 2009). Sein Einsatz bei MS wird allerdings kritisch gesehen (Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2008).

Der Wirkungsmechanismus von Mitoxantron (Ralenova[®]) bei MS ist noch nicht völlig geklärt. Mitoxantron ist ein starkes, unselektives Immunsuppressivum. Es führt zu einer Verminderung der Sekretion von entzündungsspezifischen Zytokinen durch CD4-Zellen, einer Verringerung der Antikörperproduktion durch B-Zellen und zu einer Abnahme der Myelin-Zerstörung durch Makrophagen. Ralenova ist indiziert für die Behandlung von nicht-rolstuhlpflichtigen Patienten mit chronisch-fortschreitender (sekundär progredienter) oder progressiv-schubförmiger MS mit einem EDSS 3-6 mit und ohne überlagernden Schüben bei Versagen oder Unverträglichkeit einer Vortherapie mit Immunmodulatoren (MEDA Pharma GmbH & Co.KG, 2008).

Symptomatische Therapien

Die Behandlung der durch MS verursachten Symptome stellt einen wichtigen Bestandteil jeder MS-Therapie dar. Bislang verfügbare medikamentöse Therapien erreichen eine Verbesserung häufiger und oft stark behindernder Symptome wie z. B. Spastik, Blasenentleerungsstörungen oder Schmerzen (Henze et al., 2004).

Das Gehen ist eine komplexe Funktion, die verschiedene funktionelle Systeme einbindet und beinhaltet, wie z. B. motorische, sensorische, visuelle, zerebelläre und vestibuläre Systeme. Eine Demyelinisierung der Axone in den verschiedenen Systemen führt zu einer verlangsamten Weiterleitung der Aktionspotentiale aufgrund des vermehrten Kalium-Ausstroms an den freigelegten Kalium-Kanälen. Dies kann zu Einschränkungen führen, die sich in einer Vielzahl von MS-Symptomen (z. B. Ataxie, Muskelschwäche, visuellen Probleme, Spastizität, Schmerzen, Müdigkeit und kognitiven Defiziten) manifestieren. Gehbehinderungen stellen dabei aus Sicht der MS-Patienten eine schwerwiegende Belastung dar und betreffen etwa 50% der Patienten nach 4-10 Jahren (Confavreux et al., 2000). Einschränkungen in der Mobilität und damit verbundene Einschränkungen im Alltag werden von Betroffenen als größte Bürde angesehen (Heesen et al., 2008).

Spasmolytika

Einen häufigen und die Behandlung erschwerenden Befund im Verlauf von MS stellt die Neigung zu erhöhtem Muskeltonus und Spasmen dar, die durch Demyelinisierungsherde in der Pyramidenbahn verursacht wird. Spasmen können zu starken Schmerzen und erheblichen Einschränkungen der Willkürmotorik des Patienten führen und erfordern – neben Physiotherapie – eine Behandlung durch Spasmolytika wie Baclofen, Tizanidin oder

Gabapentin (Henze et al., 2006, National Institute for Clinical Excellence NICE, 2003). Seit Mai 2011 kommen auch Cannabinoide bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS zum Einsatz.

Baclofen (z. B. Lioresal[®], Baclofen-ratiopharm[®]) ist ein Muskelrelaxans, das als spezifischer Agonist am GABA_B-Rezeptor von Säugetieren wirkt. Es wird angewendet bei erhöhter Muskelspannung (Spastizität) der willkürlichen Muskulatur, u. a. bei MS (Novartis Pharma GmbH, 2011b, Ratiopharm GmbH, 2007).

Tizanidin (Sirdalud[®]) ist ein α 2-Adrenozeptor-Agonist, welcher zur Gruppe der zentral wirksamen Muskelrelaxantien mit Hauptangriffspunkt im Rückenmark gehört und u. a. zur Behandlung eines erhöhten Spannungszustands der Muskulatur infolge von Schädigungen des Nervensystems wie MS zugelassen ist (Novartis Pharma GmbH, 2011c).

Gabapentin aus der Gruppe der Antikonvulsiva ist zur Behandlung der Epilepsie und neuropathischer Schmerzen zugelassen. Es wird in Deutschland unter den Handelsnamen Neurontin[®] oder Gabax[®] vertrieben (Pfizer Pharma GmbH, 2011, Temmler Pharma GmbH & Co. KG, 2009).

Cannabinoide (Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Kombination mit Cannabidiol) werden zur Symptomverbesserung bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik aufgrund von MS angewendet, die nicht angemessen auf eine andere anti-spastische Arzneimitteltherapie angesprochen haben und die eine klinisch erhebliche Verbesserung von mit der Spastik verbundenen Symptomen während eines Anfangstherapieversuchs aufzeigen. Tetrahydrocannabinol ahmt dabei die Wirkung von Endocannabinoiden nach, die die Wirkung von Neurotransmittern regulieren können (z. B. die Wirkung von exzitatorischen Neurotransmittern wie Glutamat reduzieren) (GW Pharma Ltd., 2011).

Der Einsatz von, zumindest theoretisch in dieser Hinsicht wirksamen, Spasmolytika zur Verbesserung der Gehfähigkeit erscheint fraglich, wenn nicht sogar kontraproduktiv. Spasmolytika werden in erster Linie gezielt eingesetzt, um den bei MS-Patienten oftmals auftretenden, schmerzhaften erhöhten Muskeltonus zu vermindern (Henze et al., 2006, National Institute for Clinical Excellence NICE, 2003). Eine dadurch denkbare Verbesserung der Gehfähigkeitsparameter und der lokomotorischen Funktionen konnte bislang nicht belegt werden (Beard et al., 2003) und erscheint auch unwahrscheinlich, da die zentral dämpfende Wirkung von Spasmolytika zu verminderter Muskelkraft führt (Henze et al., 2006) und damit unter Umständen sogar negative Auswirkungen auf die Gehfähigkeit haben kann.

Physiotherapie

Kontinuierlich gegebene Physiotherapie kann die Gehfähigkeit verbessern und wird daher vom *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) und anderen zur Behandlung von MS empfohlen (Multiple Sclerosis Society, 2009, National Institute for Clinical Excellence NICE, 2003, Wiles et al., 2001).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Unter dem Begriff Physiotherapie werden eine Reihe unterschiedlicher, externer Behandlungsmethoden zusammengefasst, die das gemeinsame Ziel haben, die Bewegungs- und Funktionsfähigkeit des menschlichen Körpers zu verbessern, zu erhalten, oder wieder herzustellen (National Institute for Clinical Excellence NICE, 2003). Im Gegensatz zu Fampyra führt Physiotherapie nicht zu einer Korrektur der durch MS hervorgerufenen gestörten Reizleitung des demyelinisierten Axons. Physiotherapeutische Behandlungsansätze zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei MS sind wenig standardisiert, in ihrer Anwendungspraxis variabel und in der Regel nicht validiert. Publierte Ergebnisse zu ihrem Nutzen sind auch aus diesen Gründen oft inkonsistent (siehe dazu Modul 4, Abschnitt 4.3.3).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: 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: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 sind der Fach- und Gebrauchsinformation zu Fampyra entnommen (Biogen Idec Ltd, 2011).

Das *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) gab am 19.05.2011 die Empfehlung einer bedingten Marktzulassung für Fampyra in der Europäischen Union (European Medicines Agency, 2011). Eine bedingte Marktzulassung wird einem medizinischen Produkt mit positiver Nutzen-Risiko-Bewertung erteilt, wenn es einen dringenden medizinischen Bedarf deckt und die Vorteile einer sofortigen Zulassung die Risiken überwiegen, die mit einer Freigabe vor dem Vorliegen aller erforderlichen Daten einhergehen.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

nicht zutreffend

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs- erteilung	Bezug zu Anwendungs- gebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
Europäische Union	Fampyra is indicated for the improvement of walking in adult patients with multiple sclerosis with walking disability (EDSS 4-7). (Fampyra ist zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) mit Gehbehinderung indiziert (EDSS 4-7).)	20.07.2011	A
Vereinigte Staaten von Amerika (USA)	AMPYRA™ (dalfampridine) is a potassium channel blocker indicated to improve walking in patients with multiple sclerosis (MS) (AMPYRA™ (Dalfampridin) ist ein Kaliumkanal-Blocker, indiziert für die Verbesserung der Gehfähigkeit bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS))	22.01.2010	A
Australien	FAMPYRA modified release tablets are indicated for the symptomatic improvement of walking ability in adult patients with Multiple Sclerosis who have shown improvement after 8 weeks of treatment (FAMPYRA Tabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung sind indiziert zur symptomatischen Verbesserung der Gehfähigkeit bei erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose, die nach achtwöchiger Behandlung Verbesserungen zeigen)	13.05.2011	A
Neuseeland	FAMPYRA modified release tablets are indicated for the symptomatic improvement of walking ability in adult patients with Multiple Sclerosis who have shown improvement after 8 weeks of treatment (FAMPYRA Tabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung sind indiziert zur symptomatischen Verbesserung der Gehfähigkeit bei erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose, die nach achtwöchiger Behandlung Verbesserungen zeigen)	03.11.2011	A
a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Fampyra wurde am 20.07.2011 in der Europäischen Union zugelassen. Der Wortlaut zum zugelassenen Anwendungsgebiet wurde der englischsprachigen *Summary of Product Characteristics* entnommen (Biogen Idec Ltd., 2011b).

Fampridin wurde am 22.01.2010 in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) auf Basis der von Acorda Therapeutics, Inc. eingereichten *New Drug Application* (NDA #022250) durch die *Food and Drug Administration* (FDA) unter dem Handelsnamen AMPYRA™ zugelassen.

Die Angaben zur amerikanischen Zulassung wurden dem *FDA Approval Letter* (FDA, 2010b) sowie der amerikanischen Fachinformation (FDA, 2010a) entnommen.

Am 13.05.2011 wurde Fampridin in Australien auf Basis der von Biogen Idec Australia Pty Ltd eingereichten *New Chemical Entity Submission* durch die *Therapeutic Goods Administration* (TGA) unter dem Handelsnamen FAMPYRA zugelassen.

Den Angaben zur australischen Zulassung lag der *Australian Public Assessment Report* (TGA, 2011) zugrunde.

Am 03.11.2011 wurde Fampridin in Neuseeland auf Basis der von Biogen Idec NZ Limited eingereichten *New Medicine Application* durch die *New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority* (MEDSAFE) unter dem Handelsnamen FAMPYRA zugelassen.

Die Angaben zur neuseeländischen Zulassung wurden dem *Medsafe Product Detail* (MEDSAFE, 2011) und dem *Data Sheet* (Biogen Idec NZ Limited, 2011) entnommen.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Grundlage für die administrativen Angaben sind interne Datenbanken von Biogen Idec.

Zur Informationsbeschaffung bzgl. des Wirkmechanismus von Fampyra und anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel wurde eine unsystematische Literatur- und Leitlinienrecherche durchgeführt. Informationen zum Wirkmechanismus von Fampyra und anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel wurden den Leitlinien, ausgewählter Sekundärliteratur und den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel entnommen.

Informationen zum Zulassungsstatus beruhen auf internen Datenbanken von Biogen Idec sowie den Produktinformationen des jeweiligen Landes.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

- [1] ASPEN EUROPE GMBH 2009. Fachinformation Imurek®.
- [2] BAYER PHARMA AG 2011. Fachinformation Betaferon® 250 Mikrogramm/ml.
- [3] BEARD, S., HUNN, A. & WIGHT, J. 2003. Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: a systematic review. 1. Auflage ed.: National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA).
- [4] BIOGEN IDEC LTD 2011. Deutsche Fachinformation für Fampyra (Anhang I des European Public Assessment Reports: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). European Medicines Agency.
- [5] BIOGEN IDEC LTD. 2011a. AVONEX® 30 Mikrogramm/0,5 ml (Interferon beta-1a) Injektionslösung.
- [6] BIOGEN IDEC LTD. 2011b. Summary of Product Characteristics Fampyra.
- [7] BIOGEN IDEC NZ LIMITED 2011. Data Sheet FAMPYRA® (fampridine) 10 mg Modified Release (MR) tablet.
- [8] CONFAVREUX, C., VUKUSIC, S., MOREAU, T. & ADELEINE, P. 2000. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*, 343, 1430-8.
- [9] DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR NEUROLOGIE 2008. Diagnostik und Therapie der Multiplen Sklerose. *Leitlinien der DGB 2008*.
- [10] ELAN PHARMA INTERNATIONAL LTD. 2011. Fachinformation TYSABRI® 300 mg.
- [11] EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2011. EPAR Fampyra (Procedure No. EMEA/H/C/002097).
- [12] FARINA, C., WEBER, M. S., MEINL, E., WEKERLE, H. & HOHLFELD, R. 2005. Glatiramer acetate in multiple sclerosis: update on potential mechanisms of action. *Lancet Neurol*, 4, 567-75.
- [13] FDA 2010a. AMPYRA Prescribing Information. Food and Drug Administration (FDA).
- [14] FDA 2010b. NDA 022250. NDA Approval. In: SERVICES, D. O. H. A. H. (ed.). Food and Drug Administration (FDA).
- [15] GOODMAN, A. D., COHEN, J. A., CROSS, A., VOLLMER, T., RIZZO, M., COHEN, R., MARINUCCI, L. & BLIGHT, A. R. 2007a. Fampridine-SR in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Multiple sclerosis*, 13, 357-68.
- [16] GOODMAN, A. D., COHEN, J. A., CROSS, A., VOLLMER, T., RIZZO, M., COHEN, R., MARINUCCI, L. & BLIGHT, A. R. 2007b. Fampridine-SR in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Mult Scler*, 13, 357-68.

- [17] GW PHARMA LTD. 2011. Fachinformation Sativex® Spray zur Anwendung in der Mundhöhle.
- [18] HEESSEN, C., BOHM, J., REICH, C., KASPER, J., GOEBEL, M. & GOLD, S. M. 2008. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Multiple sclerosis*, 14, 988-91.
- [19] HENZE, T., RIECKMANN, P. & TOYKA, K. V. 2004. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe. Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose. *Der Nervenarzt*, 75, 1-39.
- [20] HENZE, T., RIECKMANN, P. & TOYKA, K. V. 2006. Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *European neurology*, 56, 78-105.
- [21] MEDA PHARMA GMBH & CO.KG 2008. Fachinformation Ralenova® 2 mg/ml.
- [22] MEDSAFE. 2011. *Regulatory Information. Medsafe Product Detail Fampyra* [Online]. Adresse: <http://www.medsafe.govt.nz/regulatory/ProductDetail.asp?ID=14413> [Aufgerufen am 04.01.2012].
- [23] MERCK SERONO EUROPE LIMITED 2010. Fachinformation Rebif® 44 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze.
- [24] MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY 2009. A Guide to MS for GPs and primary care professionals. *2nd edition*.
- [25] MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY 2011. MS Essentials for people living with MS: exercise and physiotherapy.
- [26] MURRAY, N. M. & NEWSOM-DAVIS, J. 1981. Treatment with oral 4-aminopyridine in disorders of neuromuscular transmission. *Neurology*, 31, 265-71.
- [27] NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE NICE 2003. Multiple Sclerosis: Management of multiple sclerosis in primary and secondary care, Clinical Guideline 8.
- [28] NOVARTIS EUROPHARM LIMITED 2009. Fachinformation Extavia®.
- [29] NOVARTIS PHARMA GMBH 2011a. Fachinformation GILENYA®.
- [30] NOVARTIS PHARMA GMBH 2011b. Fachinformation Lioresal®.
- [31] NOVARTIS PHARMA GMBH 2011c. Fachinformation Sirdalud®.
- [32] PFIZER PHARMA GMBH 2011. Fachinformation Neurontin® 100/300/400 mg Hartkapseln.
- [33] RATIOPHARM GMBH 2007. Baclofen-ratiopharm® Tabletten.
- [34] SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH 2010. Fachinformation Urbason® soluble forte 250 mg/Urbason® soluble forte 1000 mg.
- [35] SCHWID, S. R., PETRIE, M. D., MCDERMOTT, M. P., TIERNEY, D. S., MASON, D. H. & GOODMAN, A. D. 1997. Quantitative assessment of sustained-release 4-aminopyridine for symptomatic treatment of multiple sclerosis. *Neurology*, 48, 817-21.
- [36] TEMMLER PHARMA GMBH & CO. KG 2009. Fachinformation Gabax® 100 mg Hartkapseln.
- [37] TEVA PHARMA 2011. Fachinformation Copaxone® 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze.
- [38] TGA 2011. Australian Public Assessment Report for Fampridine. Therapeutic Goods Administration (TGA).
- [39] WILES, C. M., NEWCOMBE, R. G., FULLER, K. J., SHAW, S., FURNIVAL-DORAN, J., PICKERSGILL, T. P. & MORGAN, A. 2001. Controlled randomised

crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 70, 174-9.