

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Datum	23.05.2012
Stellungnahme zu	Fampridin, Nr. 129, A12-06, Version 1.0, 26.04.2012
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

1. Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellung- nehmer	Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Arzneimittel- kommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	<p><u>Einleitung</u></p> <p>Fampridin (chemische Bezeichnung 4-Aminopyridin; in den USA Dalfampridin) ist ein Kaliumkanalblocker. Sowohl 4-Aminopyridin als auch das Derivat Amifampridin (chemische Bezeichnung 3,4-Diaminopyridin) werden bereits seit den 90er Jahren als Individualrezeptur bei neuromuskulären Erkrankungen (z. B. zur Verbesserung des Sehvermögens, der Fatigue und motorischer Funktionen bei Multipler Sklerose (MS) bzw. zur symptomatischen Behandlung des Lambert-Eaton-Syndroms) ohne Zulassung eingesetzt (1–4). 3,4-Diaminopyridin wurde 1998 als Rezepturarztmittel in das Rezeptur-Formularium aufgenommen und in der Behandlung des Lambert-Eaton-Syndroms eingesetzt ((5), S.156; (6)). Die in der NRF-Monographie für 3,4-Diaminopyridin enthaltene Betriebsanweisung wurde sinngemäß auch auf 4-Aminopyridin übertragen, welches zur symptomatischen Behandlung der MS eingesetzt wurde (7;8).</p> <p>Zudem wurde Fampridin für das Anwendungsgebiet Guillain-Barré-Syndrom im Jahr 2007 als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen, jedoch nicht in den Markt eingeführt (9–11).</p> <p>Insofern besteht klinische Erfahrung in der Anwendung des Arzneimittels bei neurologischen Erkrankungen. Fampyra[®] steht als Retardtablette zur Verfügung und besitzt damit eine längere und gleichmäßigere Wirkdauer als das vormals verfügbare nichtretardierte Fampridin.</p>	

Im Zulassungsverfahren von Fampridin (Fampyra[®]) kam das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) im Jahr 2011 zunächst zu einer negativen Nutzen-Risiko-Bewertung von Fampridin. Nach einer Re-Evaluation der Daten wurde die bedingte Zulassung erteilt (12).

Die Multiple Sklerose ist mit mehr als 120.000 Erkrankten in Deutschland die häufigste chronische ZNS-Erkrankung junger Menschen. Sie führt im Krankheitsverlauf in der Mehrheit der Fälle zu bleibenden Behinderungen, die die Erwerbstätigkeit und Lebensqualität erheblich beeinträchtigen können (13;14).

Die Therapie bei MS-Patienten wird individuell an das Stadium, den Krankheitsverlauf und die Lebensumstände angepasst. Als Basistherapie stehen verschiedene Interferon- β -Präparate und Glatirameracetat zur Verfügung, die die Schubrate und den langfristigen Krankheitsverlauf positiv beeinflussen können. Daneben gibt es bei schwereren Verläufen Möglichkeiten der medikamentösen Eskalation. Ergänzend zu den immunmodulatorischen bzw. immunsuppressiven Therapien, die hauptsächlich auf den Krankheitsverlauf abzielen, spielt die symptomatische Behandlung eine wichtige Rolle. Hier kommen sowohl medikamentöse als auch nichtmedikamentöse Verfahren (Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie, Psychotherapie, multimodale Konzepte) zur Anwendung.

Fampridin ist im Bereich der symptomatischen Therapie einzuordnen und zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei Erwachsenen mit Gehbehinderung zugelassen. Gehbehinderungen bei MS können heterogene Ursachen haben (motorische, sensible, zerebelläre, kortikale und subkortikale) und es können unterschiedliche Funktionsstörungen bzw. Störungsmuster auftreten; z. B. können Symptome der Spastik, der Muskelschwäche, ataktische Symptome oder Sensibilitätsstörungen im Vordergrund stehen. In der Regel liegen Mischbilder vor.

Zur Verbesserung der Gehfähigkeit unabhängig von der im Vordergrund stehenden Funktionsstörung steht die Physiotherapie als anerkanntes Verfahren zur Verfügung. Sie wird nach einer Reihe von individuellen Kriterien (wie Alter, Lokalisation, Ausmaß sowie Ursache des neurologischen Defizits) verordnet, in der Regel nicht standardisiert verabreicht und nach Verlauf individuell modifiziert.

Daneben können zur Verbesserung der Gehfähigkeit bei Spastik medikamentöse Therapien, darunter vor allem die zentral wirksamen Muskelrelaxantien Baclofen und Tizanidin sowie ein Fertigarzneimittel aus Cannabis sativa, angewandt werden (mit und ohne begleitende Physiotherapie (15)).

Studiendesign und Endpunkte

Da laut Einschätzung des IQWiG zur Bewertung des Zusatznutzens von Fampridin keine verwertbaren Studien zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen, ist eine kritische Analyse der Fampridin-Zulassungsstudien im IQWiG-Dossier nicht erfolgt. Die AkdÄ wird sich im Folgenden jedoch zu einigen Aspekten des Studiendesigns, der Analysen und der klinischen Relevanz der Ergebnisse äußern.

In den zwei Zulassungsstudien (MS-F203, MS-F204; (16;17)) wurde die Gehfähigkeit mit dem T25FW (25-Fuß-Gehtest) gemessen. Die Gehfähigkeit ist als Globalmaß verschiedener neurologischer Defizite bzw. Störungen zu verstehen und wird von der AkdÄ grundsätzlich als klinisch aussagekräftig und patientenrelevant bewertet.

Primärer Endpunkt in den Studien war die Ansprechrate (Response) im Gehtest T25FW und „Responder“ wurden definiert als alle Patienten, die in drei von vier Kontrollen eine höhere Gehgeschwindigkeit über eine Distanz von 7,6 Metern zeigten, verglichen mit dem Höchstwert, den sie

außerhalb der Behandlung erzielt hatten. Nach Meinung des CHMP konnte das Erreichen des so definierten primären Endpunktes keine hinreichende Aussage über die klinische Relevanz der erzielten Verbesserung gewährleisten (12). Die gewählte „Responder“-Definition erfordert nicht, dass die erzielte Verbesserung ein definiertes und relevantes Ausmaß erreicht, der Gehstest T25FW misst allein die Gehgeschwindigkeit und diese nur über eine kurze Strecke von 7,6 Metern.

Für eine bessere Beurteilung der klinischen Relevanz wäre aus Sicht der AkdÄ die Messung über eine längere Gehstrecke (z. B. 500 m oder 6MW-Test) und über einen längeren Untersuchungszeitraum als über neun bzw. 14 Wochen hinaus wünschenswert gewesen.

Vor dem Hintergrund des bereits seit mehr als zwei Jahrzehnten verfügbaren Wirkstoffes hätte auch eine bessere Selektion und/oder Beschreibung der Studienpopulation erwartet werden können. Eine qualifizierte Charakterisierung der Gehstörung (z. B. vorwiegend ataktische, vorwiegend spastische) wurde in den Studien nicht vorgenommen. Dies hätte eine Subgruppenanalyse ermöglicht, um ggf. auch pathophysiologische Zusammenhänge zu untersuchen. Wegen des Studiendesigns bleibt unklar, inwieweit sich „Fampridin-Responder“ von „Non-Respondern“ hinsichtlich qualitativer Merkmale unterscheiden.

Von der London New Drugs Group, der North East Treatment Advisory Group und dem CHMP der European Medicines Agency (EMA), (12;18;19) wird zu Recht darauf hingewiesen, dass die Auswertung der Studiendaten nach „Responder“-Status und nicht nach der Randomisierung auf die Studienarme die Aussagekraft der Ergebnisse beeinträchtigt und deren Interpretation erschwert.

Die Frage der klinischen Relevanz der Ergebnisse wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens kontrovers diskutiert; z. B. hinsichtlich der Frage, ob ein 20-prozentiger Zuwachs der Gehgeschwindigkeit als

	<p>klinisch relevant bezeichnet werden kann. Dieses „Response“-Kriterium erreichte eine begrenzte Anzahl Patienten (unter Fampridin 31 % versus Placebo 13 %;(12), vgl. auch Dossier Modul 4 A, S. 90).</p> <p>Die Mehrzahl der klinischen Experten der EMA schätzte den 20-prozentigen Zuwachs der Gehgeschwindigkeit im T25FW als klinisch relevant ein. Die AkdÄ stimmt dem grundsätzlich zu, merkt aber an, dass für diese Einschätzung sowohl positive Evidenz (20–23) als auch kritische Kommentare (24) vorliegen. Die in den Studien mittels SGI (Subject's Global Impression) und CGI (Clinical Global Impression) erhobenen Ergebnisse stützen diese positive Einschätzung ebenfalls nicht. Die Lebensqualität wurde in den Studien nicht untersucht (12).</p>	
--	--	--

2. Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnehmer	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier Nutzenbewertung Seiten 3, 5	AkdÄ	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie unter der Voraussetzung einer optimierten MS-Standardtherapie (einschließlich einer symptomatischen Therapie mit gegebenenfalls Spasmolytika) <p>Besteht bei Patienten mit Gehbehinderung die Indikation für eine Krankengymnastik (ggf. einschließlich einer symptomatischen Therapie mit zentralen Muskelrelaxantien) kommt Fampridin aus Sicht der AkdÄ nicht in erster Linie als Alternative zur Krankengymnastik sondern als additive Therapie in Frage.</p> <p>Wegen der unterschiedlichen Wirkmechanismen von Physiotherapie und von Fampridin kann vermutet werden, dass Patienten sowohl von Physiotherapie als auch von Fampridin profitieren können. Fampridin verbessert die</p>	

	<p>Impulsüberleitung an demyelinisierten Axonen. Physiotherapie greift je nach Konzept (Bobath, Vojta, konventionell) neurophysiologisch unterschiedlich an und soll physiologische Bewegungsmuster schulen bzw. bahnen. Daneben kann auch gezielt an Koordination und Kraft gearbeitet werden.</p> <p>Die Festlegung der „Krankengymnastik entsprechend der Heilmittelrichtlinie“ als zweckmäßige Vergleichstherapie unterliegt darüber hinaus dem (methodischen) Problem, dass der Heilmittelkatalog nicht wissenschaftlich fundiert ist. Eine „nichtstandardisierte“, d. h. individualisierte Anwendung der Krankengymnastik kann im Alltag auch eine therapeutische Stärke markieren (25). Zudem ist die Krankengymnastik schlecht durch Studien belegt. Sie ist zwar allgemein als ergänzende Therapie bei Gangstörung bei MS akzeptiert, aber kontrollierte Studien liegen sowohl bei der MS als auch anderen zentralneurologischen Krankheitsbildern (wie z. B. Schlaganfall) mit Gangstörungen kaum vor (26).</p> <p>Besteht bei Patienten mit einer Gehbehinderung eine Indikation für eine medikamentöse Therapie mit zentralen Muskelrelaxantien und Fertigarzneimitteln aus Cannabis sativa (wie z. B. Gangstörung mit spastischer Komponente, einschließende Spasmen), kommt Fampridin aus Sicht der AkdÄ auch in diesen Fällen nicht in erster Linie als Alternative sondern als additive Therapie in Frage.</p> <p>Hieraus ergibt sich, dass es keine alternative medikamentöse Therapie der Gangstörung bei MS gibt, die als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet ist.</p>	
--	---	--

		<p><u>Zusammenfassung:</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist ein Vergleich gegenüber folgender zweckmäßiger Vergleichstherapie geeignet:</p> <p>Fampridin versus Placebo,</p> <p>jeweils in Kombination mit optimierter Standardtherapie plus ggf. zusätzlicher Physiotherapie und/oder zentraler Muskelrelaxantien.</p>	
IQWiG Dossier Nutzenbe- wertung Seiten 4, 7		<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Das IQWiG-Dossier und die sich daraus ergebenden Schlussfolgerungen für die Beurteilung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens sind auf Grundlage der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie folgerichtig und in sich schlüssig.</p> <p>Der Festlegung der „zweckmäßige Vergleichstherapie“ schließt sich die AkdÄ nicht an.</p>	
IQWiG Dossier Nutzenbe- wertung Seiten 4, 9–13		<p><u>Aussagekraft des indirekten Vergleichs</u></p> <p>Die Patientenpopulationen der Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden, sind aus Sicht der AkdÄ nicht ausreichend ähnlich.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung an, dass aussagekräftige indirekte Vergleiche fehlen.</p>	

Literatur:

1. Polman CH, Bertelsmann FW, de WR et al.: 4-Aminopyridine is superior to 3,4-diaminopyridine in the treatment of patients with multiple sclerosis. Arch Neurol 1994; 51: 1136-1139.
2. Smits RC, Emmen HH, Bertelsmann FW et al.: The effects of 4-aminopyridine on cognitive function in patients with multiple sclerosis: a pilot study. Neurology 1994; 44: 1701-1705.
3. Polman CH, Bertelsmann FW, van Loenen AC, Koetsier JC: 4-aminopyridine in the treatment of patients with multiple sclerosis. Long-term efficacy and safety. Arch Neurol 1994; 51: 292-296.
4. Davis FA, Stefoski D, Rush J: Orally administered 4-aminopyridine improves clinical signs in multiple sclerosis. Ann Neurol 1990; 27: 186-192.
5. Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): Arzneiverordnungs-Report 2011. Heidelberg, Berlin: Springer Medizin Verlag, 2011.
6. Pharmazeutisches Laboratorium des "Neues Rezeptur-Formularium" (Hrsg.): Standardisierte Rezepturen (NRF/SR). 5. Aufl.; Eschborn: Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, 1997.
7. Albert K: 4-Aminopyridin und 3,4-Diaminopyridin. Pharmazeutische Zeitung 2001; 28.
8. Bertsche T: 4-Aminopyridin bei Multipler Sklerose. Pharmazeutische Zeitung 2003; 11.
9. Kommission der Europäischen Gemeinschaften: Entscheidung der Kommission vom 10-VII-2007 über die Ausweisung des Arzneimittels "Fampridin" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2007/2007071027488/dec_27488_de.pdf. Stand: 10. Juli 2007. Zuletzt geprüft: 15. Mai 2012.
10. Europäische Kommission: Community register of orphan medicinal products - fampridine: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o458.htm>. Zuletzt geprüft: 15. Mai 2012.

11. EMA: Rare disease (orphan) designations: Fampridine - Treatment of Guillain-Barré syndrome:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000166.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b. Zuletzt geprüft: 15. Mai 2012.
12. EMA: Fampyra[®] (fampridine): European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report):
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002097/WC500109957.pdf.
Doc.Ref.: EMA/555661/2011. Stand: 23. Juni 2011.
13. Flachenecker P, Stuke K, Elias W et al.: Multiple sclerosis registry in Germany: results of the extension phase 2005/2006. Dtsch Arztebl Int 2008; 105: 113-119.
14. Stuke K, Flachenecker P, Zettl UK et al.: Symptomatology of MS: results from the German MS Registry. J Neurol 2009; 256: 1932-1935.
15. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Kompetenznetz Multiple Sklerose: DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS (Online-Version): http://www.dmsg.de/dokumentearchiv/dgnkknms_msll_20120412_final.pdf. Stand: 12. April 2012. Zuletzt geprüft: 11. Mai 2012.
16. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB et al.: Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. Lancet 2009; 373: 732-738.
17. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR et al.: A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. Ann Neurol 2010; 68: 494-502.
18. National Health Service (NHS) Regional Drug & Therapeutics Centre (Newcastle), North East Treatment Advisory Group (NETAG): Fampridine (Fampyra[®]) in multiple sclerosis: <http://www.netag.nhs.uk/files/appraisal-reports/Fampridine%20in%20MS%20-%20NETAG%20appraisal%20report%20-Mar2012.pdf>. NETAG, März 2012. Zuletzt geprüft: 15. Mai 2012.
19. London New Drugs Group (LNDG): Fampridine: LNDG:
http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record_view_open.asp?newDrugID=2895. National Health Service (NHS), August 2011. Zuletzt geprüft: 15. Mai 2012.
20. Schwid SR, Goodman AD, McDermott MP et al.: Quantitative functional measures in MS: what is a reliable change? Neurology 2002; 58: 1294-1296.

21. Kaufman M, Moyer D, Norton J: The significant change for the Timed 25-foot Walk in the multiple sclerosis functional composite. *Mult Scler* 2000; 6: 286-290.
22. Kragt JJ, van der Linden FA, Nielsen JM et al.: Clinical impact of 20% worsening on Timed 25-foot Walk and 9-hole Peg Test in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: 594-598.
23. Uitdehaag BM, Ader HJ, Kalkers NF, Polman CH: Quantitative functional measures in MS: what is a reliable change? *Neurology* 2002; 59: 648-649.
24. Contelloe L, Hutchinson M: Is a 20% change in MSFC components clinically meaningful? *Mult Scler* 2007; 13: 1076.
25. Finkelstein J, Lapshin O, Castro H et al.: Home-based physical telerehabilitation in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *J Rehabil Res Dev* 2008; 45: 1361-1373.
26. Henze T, Rieckmann P, Toyka KV: Symptomatic treatment of multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) of the German Multiple Sclerosis Society. *Eur Neurol* 2006; 56: 78-105.