

Baggrundsnotat for symptomlindrende behandling af multipel sklerose med fampridin

Fagudvalg under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin, RADS, er et rådgivende udvalg, som udarbejder udkast til behandlingsvejledning og baggrundsnotat for anvendelse af medicin inden for specifikke behandlingsområder. Dokumenterne forelægges RADS, som herefter træffer beslutning om indholdet af den endelige behandlingsvejledning og baggrundsnotat.

Målgruppe	Relevante afdelinger Lægemiddelkomitéer Sygehusapoteker	
Udarbejdet af	Fagudvalget for terapiområdet multipel sklerose under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin	
Godkendt af RADS	24. januar 2013	Dok. nr.: 120463 Version: 1.1

Notatet vedlægges som dokumentation for behandlingsvejledningen

1 Formål

Formålet med RADS behandlingsvejledninger er at sikre national konsensus om behandling med lægemidler inden for sygehussektoren. Formålet med dette baggrundsnotat er at sikre transparens i forhold til beslutningsgrundlaget, der har ført frem til behandlingsvejledningen for symptomlindrende behandling af multipel sklerose (MS) med fampridin.

2 Lægemidler

Baggrundsnotatet omfatter behandling af patienter med fampridin (Fampyra) N07XX07. Doseringen er 1 depottablet á 10 mg 2 gange dagligt. EMA har medio 2011 givet betinget markedsføringstilladelse, fordi lægemidlet opfylder et hidtil uopfyldt klinisk behov. Betingelsen var, at der blev iværksat undersøgelser til yderligere belysning af effekt og sikkerhed. EMA vil revurdere markedsføringstilladelsen årligt og fjerne betingelsen, når dokumentationen er sufficient.

3 Baggrund

Dårlig gangfunktion er et hyppigt forekommende symptom ved MS og tiltagende ved fremadskridende sygdom. Patienterne behandles primært med fysioterapeutisk træning. Op mod 85% af patienter med MS klager over gangbesvær af varierende grad, og hos 70% af patienter med gangbesvær er dette det mest belastende symptom. Gangfunktionen integrerer mange neurologiske systemer, herunder motoriske og sensoriske funktioner, syn, koordination og balance. Ved MS ødelægges nervetrådenes isolering i form af en slags fedtskede bestående af myelin i nervebanerne i hjerne og rygmarg. Myelinskeden er en betingelse for en normal udbredning af nerveimpulser i en nervetråd. Når myelinskeden mangler ledes nerveimpulsen langsomt, blandt andet fordi kalium ioner siver ud af nervetråden. Fampridin mindsker denne udsivning af kalium ioner og medfører derfor en bedre ledning af nerveimpulserne. Når impulsledningen bedres i de motoriske nerver, øges kræfterne i benene, og gangfunktionen bedres hos mange patienter. Når ikke alle patienter oplever en bedring ved behandling med fampridin, skyldes det, at gangfunktionen som anført er afhængig af et samspil mellem mange funktionelle systemer, og gangbesvær kan, udover nedsat kraft i benene, også skyldes dårlig koordination og balance eller synsproblemer.

4 Patientgrundlag

Antallet af patienter med *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) mellem 4 og 7 skønnes at være 4.750 (95% CI 4.237-5.300)[§], og størstedelen af disse vil have gangbesvær. Hos nogle patienter skyldes funktionstab andre faktorer end nedsat muskelkraft i benene fx cerebellar dysfunktion med koordinations- og balanceproblemer eller synsproblemer. Derfor skønnes antallet af patienter, der opfylder kriterierne for at prøve behandling med fampridin at være ca. 4.000.

Det vides ikke, hvor mange af de 4.000 patienter, der opfylder kriterierne for at forsøge behandling med fampridin, som vil ønske at prøve behandlingen, men tallet vil formentlig være begrænset. Et forsigtigt skøn vil være 5-20%, svarende til 200-800 patienter indenfor det første år. I de følgende år vil tilvæksten formentlig være lavere. Af disse skønnes det, at ca. 25% vil opfylde kriterierne for og selv ønske at fortsætte behandling. Antallet af patienter, der fortsætter behandling vil således være 50-200 patienter i det første år.

I 2013 skønnes 50-200 patienter at ville starte behandling med fampridin, jævnt fordelt over året, hvilket betyder at et gennemsnit på 25-100 patienter vil være i behandling i 2013.

5 Metode

RADS Fagudvalg arbejder efter GRADE-metoden (1-4), som beskrevet i Rammenotat om GRADE i RADS Fagudvalg (www.regioner.dk).

Lægemedlets effekt og bivirkninger vurderes på baggrund af følgende kritisk effektmål:

- 20 % forbedring på *timed 25-foot walk* (T25FW)
- min. 4 points forbedring på *12-item multiple sclerosis walking scale* (MSWS-12)
- Studiefrafald på grund af *adverse events*

T25FW er en test af den tid det tager patienten at gå 25 fod ~ knapt 8 m.

De 20 % på T25FW er valgt, da det er påvist, at denne forbedring svarer til mere end det tab på 19 % i ganghastighed en gruppe af patienter sekundær progressiv MS (N=219; mean EDSS 5.2%; 51% havde EDSS 6.0. eller 6.5) udviste i løbet af 2 år.

MSWS-12 er et patientorienteret effektmål i form af et spørgeskema med 12 spørgsmål til patientens opfattelse og beskrivelse af gangfunktionen. Spørgeskemaet findes i en dansk udgave. Gangfunktionen beskrives på en skala fra 0 til 100, hvor 0 er bedst og 100 er dårligst. Skalaen har en god reliability og responsiveness, og en ændring på min -4 repræsenterer en klinisk meningsfuld forbedring af gangfunktionen hos patienter med gangbesvær forårsaget af MS (5,6).

Der er korrelation mellem T25FW og MSWS-12 på 0.46 (Pearson's product-moment correlation).

6 Systematisk review

Fagudvalget har valgt kun at medtage randomiserede, kontrollerede undersøgelser, RCT. Godkendelsen bygger på 3 kliniske kontrollerede studier, omfattende et fase II- og to fase III-forsøg, der alle er gennemført af samme gruppe, hvilket er en svaghed ved dokumentationsmaterialet. Det er multi-center forsøg, og en af styrkerne er, at der er anvendt samme primært effektmål i de to fase III- forsøg, så de er direkte sammenlignelige.

[§] Oplysninger fra Scleroseregisteret stillet til rådighed af overlæge, dr.med. Nils Koch-Henriksen

6 Effekt og bivirkninger

Effekten på gangfunktionen har været testet i mindre dose-finding forsøg (7,8).

I en dobbelt-blind fase II-undersøgelse med 206 patienter sammenlignedes fampridin i doser på 10, 15 eller 20 mg to gange dagligt med placebo i 15 uger. Studiet var negativt med hensyn til den primære effektparameter, ændring i T25FW. Post-hoc responder analyser viste effekt på andelen af responders og MSWS-12 (se tabel 1 og 3) (9). De to fase III-forsøg er metodemæssigt ens; I forsøgene gennemførtes 5 x T25FW i en 2 ugers placebo run-in fase, og patienter, der kunne gennemføre 2 af disse på mellem 8 og 45 sekunder blev udvalgt og herefter randomiseret til 14 ugers behandling med fampridin 10 mg x 2 daglig eller placebo. Det primære effektmål var proportionen af responders. Der var en række andre effektmål, herunder MSWS-12. Der udførtes 4 blindede gangtests (evt. med anvendelse af ganghjælpemiddel) efter 2, 6, 10 og 14 ugers behandling, og patienterne opdeltes i responders og non-reponders på basis af, om de ved 3 ud af de 4 blindede tests havde en større ganghastighed end ved den bedste af 5 forsøg i run-in perioden. Herefter sammenlignedes responders på fampridin behandling med placebo-behandlede patienter.

I det første fase III-forsøg randomiseredes 301 patienter til henholdsvis fampridin (229 patienter) eller placebo (72 patienter). Den gennemsnitlige score på EDSS var 5.8 (spændvidde 2.5-7.0). Af responders havde 19% atakvis MS, 14% primær progressiv MS, 62% sekundær progressiv MS, og 5% havde progressiv-relapsing MS.

I fampridin-gruppen fandtes signifikant flere responders end i placebo-gruppen (se tabel 1). Det viste sig at responders allerede ved den første blindede vurdering bedrede ganghastigheden maksimalt. Forbedringen i ganghastighed ved T25FW var signifikant bedre hos fampridin-responsers end hos placebo-behandlede. Ligeledes var ændringen i MSWS-12 signifikant bedre hos responders end hos non-responsers (se tabel 2 og 3).

I den anden fase III-undersøgelse randomiseredes 239 patienter – 119 til fampridin og 118 til placebo. I dette studie var den gennemsnitlige score på EDSS 5.8 (spændvidde 1.5 – 7.0). Af responders havde 31.4% atakvis MS, 9.8% primær progressiv MS, 54.9% sekundær progressiv MS, og 3.9% havde progressiv-relapsing MS.

Også i dette studie fandtes flere responders blandt de fampridin-behandlede patienter end blandt de placebo-behandlede MS-patienter (se tabel 1). Ganghastigheden hos fampridin-responsers øgedes signifikant (se tabel 2). Ændringen i MSWS-12 var også her signifikant bedre hos responders end non-responsers (se tabel 3)(10).

Tabel 1: Primært effektmål: T25FW responders

Studie	Fampridin (N=444)	Placebo (N=237)	p-værdi
Goodman et al. Neurology 2008* (8)	18/51 (35.3%)	4/47 (8.5%)	< 0.05
Goodman et al. Lancet 2009 (MS-F203) (9)	78/224 (35%)	6/72 (8%)	< 0.0001
Goodman et al. Ann Neurol 2010 (MS-F204) (10)	51/119 (42%)	11/118 (9.3%)	< 0.0001
Alle studier	147/444 (33.1%)	21/237 (8.9%)	

*Post-hoc analyse

Tabel 2: Ændring af ganghastigheden ved T25FW

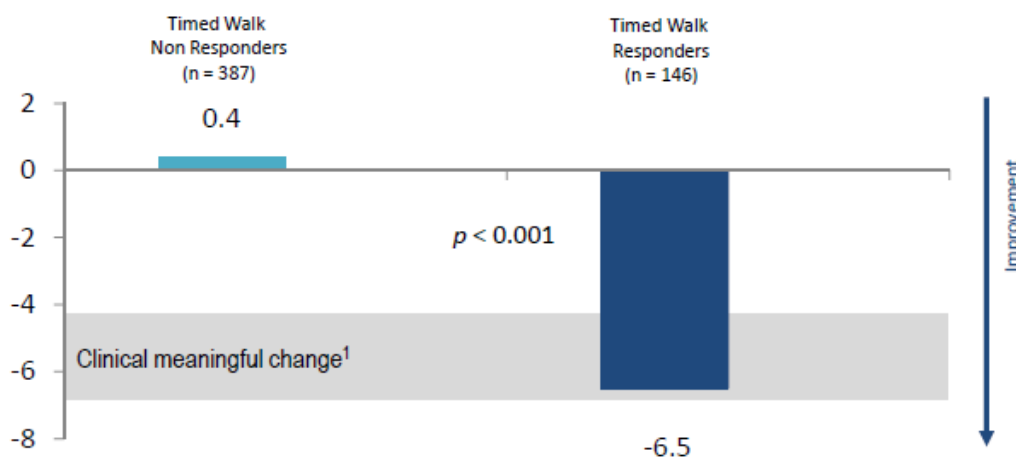
Studie	Fampridin responders	Placebo behandlede
Goodman et al. Neurology 2008* (8)	NA	NA
Goodman et al. Lancet 2009 (MS-F203) (9)	Baseline: 2.1 (0.7) feet/s	Baseline: 2.1 (0.7) feet/s
	Ændring: 25.2% (95% CI 21.5%-28.8%) 0.51 feet/s (95% CI 0.41-0.61)	Ændring: 4.7% (95% CI 1.0%-8.4%) 0.10 feet/s (95% CI 0.03-0.17)
Goodman et al. Ann Neurol 2010 (MS-F204) (10)	Baseline : 2.2 (0.7) feet/s	Baseline: 2.2 (0.7) feet/s
	Ændring : 24.7% (95% CI 21.0%-28.4%) 0,51 feet/s (95% CI 0.43-0.59)	Ændring : 7.7% (95% CI 4.4%-11.0%) 0.17 feet/s (95% CI 0.10-0.23)

Tabel 3: Ændring af gangfunktionen ved MSWS-12

Studie	Responders	Non-responders	p-værdi
Goodman et al. Neurology 2008* (8)	NA	NA	NA
Goodman et al. Lancet 2009 (MS-F203) (9)	-6.84 (95% CI -9.65 - -4.02)	0.05 (95% CI -1.48 -1.57)	0.0002
Goodman et al. Ann Neurol 2010 (MS-F204) (10)	-6.04 (95% CI -9.57 - -2.52)	0.85 (95% CI -0.72 - 2.43)	<0.001

*Post-hoc analyse

Average change in MSWS-12



¹Data pooled from MS-F203 and MS-F204. All patients, irrespective of treatment

Den største hyppighed af bivirkninger påvist i placebokontrollerede studier hos MS patienter behandlet med fampridin i den anbefalede dosis var urinvejsinfektion (hos cirka 12% af patienterne). Andre hyppigt forekommende bivirkninger var psykiske forstyrrelser, asteni, søvnløshed, svimmelhed, hovedpine, balanceforstyrrelse, paræsthesier, rysten, dyspnø, smerter i svælget, kvalme, opkastning, forstoppelse og fordøjelsesbesvær. Hos omkring 5-10% af patienterne medfører bivirkningerne, at behandling med fampridin stoppes (8-10). Bivirkningerne er her anført efter frekvens: Meget almindelige bivirkninger ($\geq 1/10$) er: urinvejsinfektion; almindelige bivirkninger ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) er: psykiske forstyrrelser, asteni, angst, søvnløshed, svimmelhed, hovedpine, balanceforstyrrelse, paræsthesier, rysten, dyspnø, smerter i svælget, kvalme, opkastning, forstoppelse, fordøjelsesbesvær, rygsmerter; ikke-almindelige bivirkninger ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) er: epileptiske anfald. Lægemidlet har snævert terapeutisk index. Akutte symptomer på overdosering med fampridin er tegn på stimulering af centralnervesystemet i form af forvirring, rysten, diaforese, anfald og amnesi. Bivirkninger ved høje doser af 4-aminopyridin inkluderer forvirring, epileptiske anfald, status epilepticus, koreoatetoide og andre ufrivillige bevægelser. Andre bivirkninger forårsaget af høje doser inkluderer tilfælde af hjerterytmie (fx supraventrikulær takykardi og bradykardi) og ventrikulær takykardi som en konsekvens af potentiel QT-forlængelse. Der er også rapporteret hypertension (11).

Konklusion

Fagudvalget finder, at fampridin gennemsnitligt betragtet medfører en beskedent, men klinisk relevant forbedring i ganghastigheden hos en mindre del af MS patienter med EDSS mellem 4 og 7. Fagudvalget vurderer endvidere, at effekten på gangfunktionen medfører en moderat klinisk meningsfuld forbedring i patienternes funktionsniveau, defineret ved MSWS-12. Bivirkninger forekommer hyppigt, men er generelt lette til moderate. Evidensens kvalitet er generelt høj.

8 Behandlingskriterier

Behandlingen bør initieres med en 2 ugers testperiode, idet den kliniske effekt normalt vil kunne observeres inden for 2 uger efter behandlingsstart. T25FW skal foretages før behandlingsstart for at kunne vurdere forbedringer efter to uger. Gangtesten foretages 2 gange, og det bedste resultat er udgangsværdien. Desuden udfylder patienten MSWS-12, der findes i en dansk udgave.

Fagudvalget rekommanderer, at behandlingseffekten kan testes hos

- voksne patienter
- med attakvis, primær progressiv eller sekundær progressiv MS
- i stabil medicinering
- udenfor attak
- med gangbesvær
- og en score på EDSS mellem 4 og 7 inkl.

Desuden skal SPC'ets anvisninger i forhold til interaktioner, kontraindikationer og forsigtighedsregler overholdes. Behandlingen skal forestås af læger med særligt kendskab til behandling af MS.

Lægemidlet kan anvendes samtidig med interferon-beta, glatiramer acetat og natalizumab, men der savnes erfaring ved samtidig behandling med fingolimod og andre immunmodulerende eller immunsupprimerende behandlinger. Det anbefales, at fingolimod og fampridin ikke opstartes samtidig på grund af mulige kardiologiske bivirkninger i opstartsfasen.

9 Monitorering af effekten

Vurdering af effekt med henblik på fortsat behandling

T25FW skal foretages efter ca. 2 ugers behandling til vurdering af evt. forbedring. Testen foretages to gange. Succes defineres som en forbedring på mindst 20% ved det hurtigste af de to forsøg.

Samtidig udfører patienten MSWS-12 testen, hvor der skal være en forbedring på i form af et fald i score på mindst 4.

Ses sufficient respons på begge skalaer, kan behandlingen fortsætte.

Lægemidlet er frigivet til bedring af gangfunktionen hos MS-patienter, men den forstærkede nerveledning kan muligvis også føre til forbedring af andre funktioner som muskelstyrke, kognition, træthed, spasticitet, syn samt armfunktion. Hos enkelte patienter er det Fagudvalgets forventning, at der kan ses en klinisk relevant funktionsforbedring, enten på gangfunktionen eller på disse andre funktioner, som ikke afspejles fuldt af ændringer på de to skalaer. Det er Fagudvalgets holdning, at en læge- og patientvurderet markant forbedring af den daglige livsførelse også er kvalificerende til fortsat behandling, såfremt de kvantitative krav til ændring på mindst én af de to skalaer er opfyldt.

Er ændringerne på de to skalaer ikke sufficente, seponeres behandlingen.

Monitorering af fortsat effekt

Under fortsat behandling med fampridin skal der årligt foretages T25FW, MSWS-12 testen og vurdering af forbedringer i daglig livsførelse.

Kravene til fortsat behandling er at den positive ændring er bibeholdt.

Er der derimod sket en forværring i en af disse tests i forhold til året før, skal behandlings-effekten revurderes.

Revurderingen skal omfatte et behandlingsstop i ca. 2 uger.

Herefter foretages vurdering af patientens tilstand som beskrevet ovenfor (T25FW, MSWS-12 og subjektiv vurdering). Behandlingen kan genoptages såfremt patientens tilstand forværres; ved uændret tilstand seponeres behandlingen endeligt.

10 Monitorering af lægemiddelforbruget

Eftersom præparatet ikke udleveres på sygehusene vurderes der ikke at være behov for monitorering af lægemiddelforbruget i RADS-regi. Fagudvalget vil i forbindelse med revurdering indhente forbrugsoplysninger fra primærsektoren.

11 Bilag

Bilag A: Algoritme

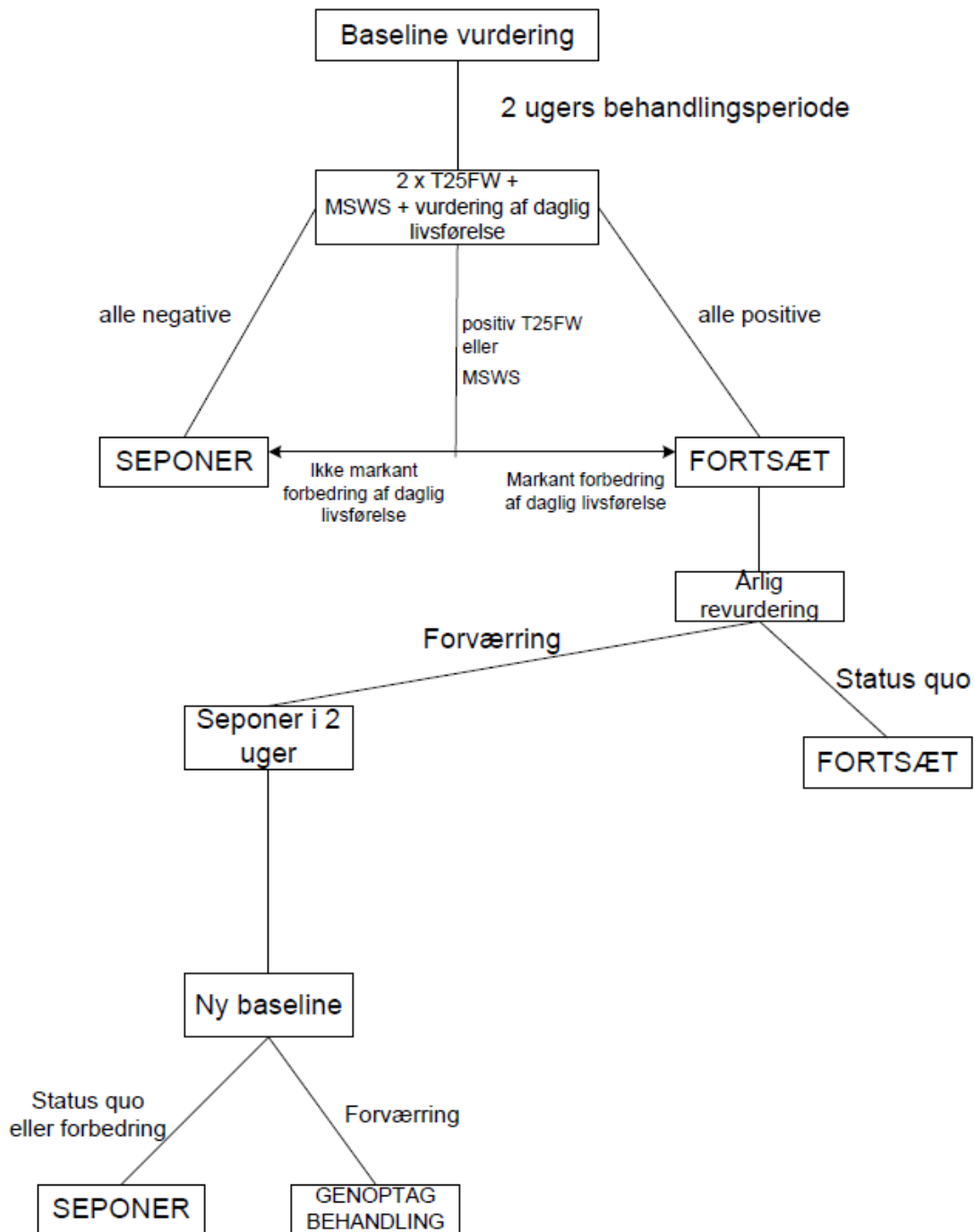
12 Referencer

1. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: what is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995-8.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049-51.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008;336:1170-3.
5. Henney HR 3rd, Faust B, Blight AR. Effect of food on the single-dose pharmacokinetics and tolerability of dalfampridine extended-release tablets in healthy volunteers. *Am J Health Syst Pharm.* 2011 Nov 15;68(22):2148-54.
6. Hobart JC, Riazi A, Lamping DL et al. Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). *Neurology.* 2003 Jan 14;60(1):31-6.
7. Goodman AD, Cohen JA, Cross A et al. Fampridine-SR in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Mult Scler.* 2007 Apr;13(3):357-68.
8. Goodman AD, Brown TR, Cohen JA et al. Fampridine MS-F202 Study Group. Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis. *Neurology.* 2008 Oct 7;71(15):1134-41.
9. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB et al. Fampridine MS-F203 Investigators. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2009 Feb 28;373(9665):732-8.
10. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR et al. MSF204 Investigators. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010 Oct;68(4):494-502
11. SPC Fampyra

Fagudvalgets sammensætning	<p>Professor, overlæge, dr. med. Per Soelberg Sørensen, Formand, indstillet af Dansk Medicinsk Selskab/Dansk Neurologisk Selskab og Region Hovedstaden</p> <p>Overlæge, dr. med. Nils Koch-Henriksen, inviteret af formanden som repræsentant for Scleroseregisteret</p> <p>Overlæge. ph. D. Mette Kirstine Christensen, udpeget af region Nord</p> <p>Overlæge, dr. med. Preben Borring Andersen udpeget af Region Sjælland</p> <p>Overlæge, dr. med. Thor Petersen udpeget af region Midtjylland</p> <p>Professor, Centerleder, klinikchef Egon Stenager udpeget af Region Syddanmark</p> <p>Klinisk farmaceut Hilde Omestad udpeget af Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</p> <p>Lektor, overlæge, ph.d. Birgitte Brock udpeget af Dansk Selskab for Farmakologi</p> <p>Forskningslektor, overlæge, dr. med., ph.d. Finn Sellebjerg udpeget af Sundhedsstyrelsen</p> <p>Speciallæge, dr. med. Mogens Laue Friis, udpeget af Medicintilskudsnet</p>
-----------------------------------	--

Bilag A: Algoritme

Behandlingsalgoritme fampridin



Ændringslog

Version:	Ændring:
1.1	Bilag A tilføjet