

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn
en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Uw brief van
11 juni 2012

Uw kenmerk
Farma-3118538

Datum
21 januari 2013

Ons kenmerk
ZA/2013005026

Behandeld door
mw. J.E. de Boer

Doorkiesnummer
(020) 797 85 23

Onderwerp
CFH-rapport 01/13 fampridine (Fampyra®)

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel fampridine (Fampyra®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Fampridine is beschikbaar als tablet 10 mg met verlengde afgifte (mga). Het is geregistreerd voor de verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose met beperkt loopvermogen (EDSS 4-7).

Fampridine kan niet opgenomen worden op bijlage 1A en komt daarmee in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Op grond van overwegingen in het farmacotherapeutisch rapport is de CFH van oordeel dat fampridine ter verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose (EDSS 4-7) een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van oefentherapie/fysiotherapie en een therapeutisch gelijke waarde als de apotheekbereiding van fampridine (=4-AP). Er is op basis daarvan geen bewezen plaats voor fampridine in de therapie, niet voor fampridine mga en ook niet voor fampridine als apotheekbereiding (=4-AP).

Dit betekent dat CVZ u adviseert om fampridine niet op te nemen in het GVS.

Wel wil CVZ u in overweging geven om fampridine als apotheekbereiding beschikbaar te houden voor die patiënten, die momenteel op deze behandeling zijn ingesteld. In ieder geval totdat de resultaten van de langetermijn klinische studie met fampridine beschikbaar komen. Deze studie is door de Europese registratie autoriteit (EMA) als voorwaarde aan de fabrikant opgelegd voor het verkrijgen van registratie. In deze studie worden de effectiviteit (naast het effect op de loopsnelheid) en bijwerkingen van fampridine, alsmede de mogelijkheid om responders vroegtijdig te identificeren verder onderzocht. De EMA zal nieuwe informatie over het produkt elk jaar beoordelen en indien nodig de produktinformatie aanpassen.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Rapport

**CFH-rapport 12/21
fampridine (Fampyra®)**

Publicatienummer

Vastgesteld in de CFH vergadering van 17 december
2012

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer
Afdeling
Auteur

2012096367
Zorgadvies
Dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 7978959

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

	Samenvatting
1	1. Inleiding
2	2. Nieuwe chemische verbinding
2	2.a. Fampridine mga (Fampyra®)
2	2.a.1. Voorstel fabrikant
2	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
2	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.5. Standaarddosering
3	2.a.6. Conclusie plaats in het GVS
3	2.a.7. Literatuur
	.
3	2.b.1. Therapeutische waardebeoordeling
4	2.b.2. Conclusie therapeutische waarde
	.
5	3. Conclusie

Bijlage(n)

1. Farmacotherapeutisch rapport Fampridine

1. Inleiding

In de brief van 12 juni 2012 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toets uit te voeren over fampridine mga (Fampyra®).

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. Fampridine mga (Fampyra®)

Samenstelling

Fampridine (=4 aminopyridine (4-AP)=dalfampridine). Tablet met gereguleerde afgifte (mga) 10 mg.

Geregistreerde indicatie

Verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose met beperkt loopvermogen (EDSS 4-7).

2.a.1. Voorstel fabrikant

Het is niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel en komt in aanmerking voor opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. De fabrikant claimt een therapeutische meerwaarde ten opzichte van geen medicamenteuze behandeling ongeacht of fysiotherapie wordt toegepast. De fabrikant claimt een gelijke therapeutische meerwaarde ten opzichte van de apotheekbereiding van fampridine (4-AP).

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Fampridine (Fampyra®) is het enige geneesmiddel dat is geregistreerd ter verbetering van lopen bij MS. Fampridine wordt als apotheekbereiding meer dan 20 jaar gebruikt bij MS. In Nederland wordt fampridine ook magistraal bereid en geleverd door Fagron.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

n.v.t.

Gelijke toedieningsweg

n.v.t.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie Klinische relevante verschillen in eigenschappen

n.v.t.

nvt

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Fampridine mga is niet onderling vervangbaar met een ander geneesmiddel en kan dus niet worden geplaatst op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering.

2.a.5. Standaarddosering

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Fampridine mga kan niet worden geclusterd met een ander geneesmiddel op bijlage 1A. Dit houdt in dat bij een besluit tot opname in het GVS fampridine op bijlage 1B moet worden geplaatst. Plaatsing vereist een bepaling van de therapeutische waarde, de kostenconsequenties en de onderbouwing van de doelmatigheid.

2.a.7. Literatuur

Zie Farmacotherapeutisch Rapport.

2.b.

2.b.1. Therapeutische waardebepaling

Gunstige effecten. Een klinisch relevant positief effect van fampridine mga op het loopvermogen is voor de hele populatie met een beperkt loopvermogen (EDSS 4-7) ten opzichte van placebo niet aangetoond. Fampridine mga had in kortdurende studies van 14-15 weken ten opzichte van placebo bij een derde deel van de patiënten een statistisch significant, maar beperkt effect op de snelheid om zo snel mogelijk een kleine afstand (7,8 m) af te leggen. Het is bij deze responders niet aangetoond dat men langere afstanden kan afleggen of dat dit effect aanhoudt na 3 maanden. Evenmin is enige gunstige invloed van fampridine mga aangetoond op andere aspecten die voor lopen van belang zijn (coördinatie, balans, vermoeidheid, actieradius). Verder is in de onderzoeken met fampridine niet aangegeven of (of welk deel van de) patiënten ook werden behandeld met bewegings- of oefentherapie, hoewel in onderzoek van oefentherapie/fysiotherapie een gunstig effect op de mobiliteit is aangetoond. Er zijn geen direct vergelijkende studies met fampridine (4-AP) als apotheekbereiding en/of met fysiotherapie/oefentherapie; indirecte vergelijking is niet mogelijk gebleken. Vergeleken met fampridine (4-AP) als apotheekbereiding bevat fampridine mga dezelfde werkzame stof en is een verschil in gunstig effect niet aannemelijk; voor geen van beide is een klinisch relevant gunstig effect voldoende aangetoond.

Ongunstige effecten. De meest frequente bijwerkingen zijn urineweginfectie; centrale bijwerkingen als slapeloosheid, angst, duizeligheid, hoofdpijn, evenwichtstoornis, paresthesie, tremor; dyspnoe, faryngolaryngeale pijn, gastro-intestinale stoornissen, rugpijn, asthenie. Fampridine heeft een smalle therapeutische breedte: bij een relatief geringe verhoging van de blootstelling nemen vooral de centrale bijwerkingen (convulsies) sterk toe. Sommige bijwerkingen kunnen een negatieve invloed hebben op het lopen. Dat het door de formulering met gereguleerde afgifte minder bijwerkingen zou geven dan fampridine als apotheekbereiding is een theoretische veronderstelling. Deze veronderstelling is

aannemelijk maar niet met onderzoeksgegevens onderbouwd.

Ervaring. De ervaring met fampridine mga is beperkt en geringer dan met fampridine als apotheekbereiding (=4-AP).

Toepasbaarheid. Fampridine kan niet worden toegepast bij patiënten met epilepsie. Gegevens bij ouderen en patiënten met cardiovasculaire aandoeningen ontbreken.

Gebruiksgemak. Fampridine mga heeft het voordeel dat het maar 2 maal daags wordt toegediend vergeleken met 4x daags bij fampridine als apotheekbereiding.

2.b.2. Conclusie therapeutische waarde

Ter verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose (EDSS 4-7) heeft fampridine mga een gelijke therapeutische waarde als fampridine als apotheekbereiding (=4-AP).

Ter verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose (EDSS 4-7) heeft fampridine mga een therapeutische minderwaarde ten opzichte van oefen therapie/fysiotherapie.

Er is geen bewezen plaats voor fampridine in de therapie, niet voor fampridine mga en ook niet voor fampridine als apotheekbereiding (=4-AP).

3. Conclusie

Fampridine kan niet worden opgenomen op bijlage 1A en komt daarom in principe in aanmerking voor opname op bijlage 1B. Op grond van de overwegingen in het farmacotherapeutisch rapport is de CFH van oordeel dat verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose (EDSS 4-7) fampridine mga een therapeutische minderwaarde heeft ten opzichte van oefentherapie/fysiotherapie.

Er is geen bewezen plaats voor fampridine in de therapie, niet voor fampridine mga en ook niet voor fampridine als apotheekbereiding (=4-AP). Fampridine komt daarom niet in aanmerking voor opname op bijlage 1B.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp



Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport fampridine (Fampyra®) bij de indicatie 'verbetering van lopen bij MS'

Fampridine (=4 aminopyridine (4-AP)=dalfampridine). Tablet met gereguleerde afgifte (mga) 10 mg. 4 aminopyridine en dalfampridine zijn andere namen voor fampridine; in de VS is fampridine in de handel onder de naam dalfampridine.

Geregistreerde indicatie. "verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose met beperkt loopvermogen (EDSS 4-7)." Fampridine is door de Europese Registratie Autoriteit (EMA) "voorwaardelijk" geregistreerd. Dit betekent dat men in afwachting is van nadere aanwijzingen over de werking, met name over de voordelen naast de effecten op de loopsnelheid en met betrekking tot vroegtijdige identificatie van responders. Er zal een onderzoek worden uitgevoerd om dit te onderzoeken. De EMA zal nieuwe informatie over het product elk jaar beoordelen en, indien nodig, zal de SmPC worden bijgewerkt.

Dosering. 10 mg 2 dd. Het mag de eerste keer maar voor 2 weken worden voorgeschreven omdat men de klinische voordelen binnen 2 weken kan vaststellen. Als na 2 weken op een looptest, bijv. de Timed 25 Foot Walk (T25FW), geen verbetering wordt waargenomen, moet men de behandeling staken.

Werkingsmechanisme. Fampridine blokkeert de kaliumkanalen, waardoor de lekkage van ionen door deze kanalen vermindert. Daardoor verlengt het de tijd tot repolarisatie waardoor de actiepotentiaalvorming in gedemyeliniseerde axonen en de neurologische functie verbetert. Het is aannemelijk dat door het verbeteren van de actiepotentiaalvorming meer impulsen zouden kunnen worden geleid naar het centrale zenuwstelsel.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Een klinisch relevant positief effect van fampridine mga op het loopvermogen is voor de hele populatie met een beperkt loopvermogen (EDSS 4-7) ten opzichte van placebo niet aangetoond. Fampridine mga had in kortdurende studies van 14-15 weken ten opzichte van placebo bij een derde deel van de patiënten een statistisch significant, maar beperkt effect op de snelheid om zo snel mogelijk een kleine afstand (7,8 m) af te leggen. Het is bij deze responders niet aangetoond dat men langere afstanden kan afleggen of dat dit effect aanhoudt na 3 maanden. Evenmin is enige gunstige invloed van fampridine mga aangetoond op andere aspecten die voor lopen van belang zijn (coördinatie, balans, vermoeidheid, actieradius). Verder is in de onderzoeken met fampridine niet aangegeven of (of welk deel van de) patiënten ook werden behandeld met bewegings- of oefentherapie, hoewel in onderzoek van oefentherapie/fysiotherapie een gunstig effect op de mobiliteit is aangetoond. Er zijn geen direct vergelijkende studies met fampridine (4-AP) als apotheekbereiding en/of met fysiotherapie/oefentherapie; indirecte vergelijking is niet mogelijk gebleken. Vergeleken met fampridine (4-AP) als apotheekbereiding bevat fampridine mga dezelfde werkzame stof en is een verschil in gunstig effect niet aannemelijk; voor geen van beide is een klinisch relevant gunstig effect voldoende aangetoond.

Ongunstige effecten. De meest frequente bijwerkingen zijn urineweginfectie; centrale bijwerkingen als slapeloosheid, angst, duizeligheid, hoofdpijn, evenwichtstoornis, paresthesie,

tremor; dyspnoe, faryngolaryngeale pijn, gastro-intestinale stoornissen, rugpijn, asthenie. Fampridine heeft een smalle therapeutische breedte: bij een relatief geringe verhoging van de blootstelling nemen vooral de centrale bijwerkingen (convulsies) sterk toe. Sommige bijwerkingen kunnen een negatieve invloed hebben op het lopen. Dat het door de formulering met gereguleerde afgifte minder bijwerkingen zou geven dan fampridine als apotheekbereiding is een theoretische veronderstelling. Deze veronderstelling is aannemelijk maar niet met onderzoeksgegevens onderbouwd.

Ervaring. De ervaring met fampridine mga is beperkt en geringer dan met fampridine als apotheekbereiding (=4-AP).

Toepasbaarheid. Fampridine kan niet worden toegepast bij patiënten met epilepsie. Gegevens bij ouderen en patiënten met cardiovasculaire aandoeningen ontbreken.

Gebruiksgemak. Fampridine mga heeft het voordeel dat het maar 2 maal daags wordt toegediend vergeleken met 4x daags bij fampridine als apotheekbereiding.

Eindconclusie therapeutische waarde.

Ter verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose (EDSS 4-7) heeft fampridine mga een gelijke therapeutische waarde als fampridine als apotheekbereiding (=4-AP).

Ter verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose (EDSS 4-7) heeft fampridine mga een therapeutische minderwaarde ten opzichte van oefentherapie/fysiotherapie.

Er is geen bewezen plaats voor fampridine in de therapie, niet voor fampridine mga en ook niet voor fampridine als apotheekbereiding (=4-AP).

1. Aandoening

Ontstaanswijze/Symptomen¹. Multiple sclerose (MS) is een op den duur invaliderende, neurologische aandoening met een sterk wisselend beloop, waarbij het immuunsysteem zich richt tegen de eigen myeline in het centrale zenuwstelsel en axonen. In het begin zijn er acute episoden, die helemaal over kunnen gaan of restschade achterlaten. Door herhaalde aanvallen van ontsteking (schubs, relapsen, exacerbaties) van myelineweefsel ontstaan haarden van demyelinisatie in de witte stof van hersenen en ruggenmerg. Dit leidt tot functionele stoornissen en laesies/littekens, die met 'magnetic resonance imaging' (MRI) zichtbaar zijn. In een later stadium van de ziekte is het in de loop van de tijd opgetreden verval van axonen verantwoordelijk voor de geleidelijke progressie van de functionele beperkingen. Er is overigens geen direct verband tussen de MRI littekens en de functionele beperkingen.

Er kunnen verschillende vormen van MS worden onderscheiden:

1. '*Relapsing remitting multiple sclerose*' (RRMS) is de aanvalsgewijze vorm, waarmee MS bij 80–90% van de patiënten begint. Ongeveer 30–45% van de MS-patiënten bevindt zich in deze vorm. Aanvallen van functieverlies (relapsen/exacerbaties/schubs) worden afgewisseld met perioden van (gedeeltelijk) herstel (remissies).
2. '*Secundair progressieve multiple sclerose*' is een progressieve vorm, waarnaar ongeveer de helft van de patiënten met relapsing remitting multiple sclerose na ongeveer 10 jaar overgaat. Ongeveer 30–45% van de MS-patiënten bevindt zich in deze vorm, waarbij naast exacerbaties een chronische progressie van functionele beperkingen optreedt.
3. '*Primair progressieve multiple sclerose*'. Deze vanaf het begin van de MS-symptomen progressieve vorm is bij 10–30% van de patiënten aanwezig.

Ernst. Normaliter heeft de aandoening geen tot een beperkte invloed op de levensverwachting. Bij de helft van de patiënten met RRMS duurt het ten minste 30 jaar voordat de patiënt bij het lopen een stok nodig heeft. De ernst van de lichamelijke invaliditeit bij MS drukt men uit in de Expanded Disability Status Scale (EDSS)-waarde. Deze schaal loopt van 0 (geen handicap) tot 10 (overlijden door MS). Een EDSS van 4 gaat om patiënten die tenminste 500 meter zonder hulp lopen en gedurende 12 uur per dag actief kunnen zijn. Een EDSS van 7 betreft patiënten die niet meer dan 5 m. zonder hulp kunnen lopen en die voor grootste deel van de dag in een rolstoel zitten.

Prevalentie/incidentie. In 2007 kwamen er in Nederland ongeveer 1.800 nieuwe patiënten met multiple sclerose bij (incidentie). Het totaal aantal mensen met gediagnosticeerde multiple sclerose in 2007 was 16.200 (95% BI: 11.400 - 23.600) in 2007 (jaarprevalentie)². In het **rapport fysiotherapie bij MS** (zie tabel 3) had 1 op de 3 MS-patiënten een EDSS 4-7.

MS begint meestal op een leeftijd tussen 20–40 jaar en treedt tweemaal zo vaak op bij vrouwen als bij mannen. De gemiddelde prevalentie wordt geschat op 79 per 100.000 en de gemiddelde incidentie op 4 per 100.000. De progressie van de ziekte gaat sneller bij mannen en met name ook indien de ziekte op oudere leeftijd is ontstaan.

Behandeling. Er is geen geneesmiddel dat multiple sclerose kan genezen en dat gericht is tegen de pathogenetische mechanismen. Acute exacerbaties kunnen tot op zekere hoogte worden bestreden met corticosteroïden. Meestal wordt het corticosteroïd i.v. toegediend gedurende drie tot vijf dagen. Maar ook orale toediening is mogelijk.

Interferon β -1a en -1b, glatirameer, fingolimod en natalizumab hebben een gunstig effect op het aantal exacerbaties. Interferon β -1a en -1b en glatirameer zijn geregistreerd als eerste lijnsmiddelen bij met name RRMS. Natalizumab en fingolimod zijn geregistreerd als tweede lijnsmiddelen bij RRMS.

Fampridine is specifiek geregistreerd voor de verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose met een beperkt loopvermogen (EDSS 4-7); er zijn voor deze indicatie geen andere middelen geregistreerd. Bij de symptomatische behandeling van loopproblemen bij multiple sclerose krijgen de meeste patiënten fysiotherapie, oefentherapie en psychologische begeleiding, als aanvulling daarop gebruikt men soms 4-aminopyridine als apotheekbereiding.

De **concept CBO richtlijn Multiple Sclerose, 2011** beveelt bij beperkte mobiliteit oefentherapie aan bij voorkeur onder supervisie van een fysiotherapeut (p. 92). Voor het effect van oefentherapie verwijst de richtlijn naar 3 systematische reviews; Rietberg 2005, Asanao 2009, Snook 2009.

Rietberg 2005 vindt een sterk bewijs voor effect van oefentherapie op mobiliteit en matig bewijs voor effect op de armfunctie. Bij problemen op het gebied van activiteiten raadt de richtlijn multidisciplinaire revalidatiebehandeling aan (p. 92). Voor de onderbouwing van multidisciplinaire revalidatiebehandeling gebruikt de richtlijn de systematische review van Khan, 2008. Verder beveelt de richtlijn aan om bij beperkte lichamelijke mogelijkheden bij MS te zorgen voor

(aangepaste) mogelijkheden tot sportief bewegen (p.113). Bij MS is er ook een positief effect van sportief bewegen naar voren gekomen, o.a. zijn er aanwijzingen voor verbetering van de looptijd. In de richtlijn is er in de behandeling geen plaats voor aminopyridine, ook niet bij vermoeidheid. Volgens de richtlijn is een bewijs voor de effectiviteit van farmacologische behandeling (aminopyridine(=fampridine), amantadine, pemoline, modafinil) onvoldoende vastgesteld (p.106). Slechts een deel van de vermoeide mensen lijkt er baat bij te hebben.

Geneesmiddelenbulletin, 2008 geeft aan dat men voor de behandeling van spierzwakte in Nederland begint met fysiotherapie en revalidatiebehandeling. Bij onvoldoende effect van fysiotherapie en revalidatiebehandeling medicamenteuze therapie met 4-aminopyridine of 3,4 diaminopyridine. In een Nederlands onderzoek was 4-aminopyridine in een directe vergelijking met 3,4-di-aminopyridine, werkzamer en veiliger dan 3,4-di-aminopyridine³. In Nederland worden patiënten al vanaf begin jaren 90 behandeld met de apotheekbereiding 4-aminopyridine (in een dosering van 4x 5-10 mg/dag). Behalve door (ziekenhuis)apotheken wordt 4-aminopyridine 5 mg tablet ook geleverd door Fagron. Fagron meldt voor 2011 een verkoop van ruim 6.000 verpakkingen (à 30 tabletten van 5 mg) per jaar.

Ook de **NICE, 2004** beveelt fysiotherapie aan voor patiënten met multiple sclerose die nog in staat zijn om te lopen.

In het **rapport fysiotherapie MS, 2012** doet marktonderzoeksbureau Smelik Abrahams Morssinkhof verslag van een online onderzoek naar de plaats en de effecten van fysiotherapie bij MS-patiënten onder in MS gespecialiseerde neurologen en leden van de werkgroep MS van de Nederlandse vereniging van revalidatieartsen. Dit onderzoek is uitgevoerd in opdracht van Biogen. Uitkomsten: De respons was ongeveer 30%: 31 neurologen en 10 revalidatieartsen. Uit de antwoorden blijkt dat ongeveer 80% van de patiënten met EDSS 4-7 fysiotherapie/oefentherapie krijgt. Ongeveer twee derde krijgt dit ter verbetering van het lopen. Andere redenen zijn met name verbetering van de fysieke toestand, en verder ook verbetering van de coördinatie, vermindering van spasticiteit en behoud van spierkracht. Medicamenteuze therapie (3,4-diaminopyridine, 4-aminopyridine, fampridine, amifampridine, baclofen) wordt even vaak (ca 70-80%) ingezet als fysiotherapie ter behandeling van loopproblemen bij MS. 48% van de neurologen schrijft pyridines voor; revalidatieartsen schrijven alleen spasmolytica (baclofen) voor. Daarnaast worden ingezet: orthese, hulpmiddelen en spasmereductie (botox naast baclofen). Er blijken grote verschillen in de antwoorden van neurologen en revalidatieartsen. Naarmate de EDSS-score toeneemt, wordt de rol van fysiotherapie/oefentherapie kleiner en die van medicamenteuze therapie groter. Er is geen consensus over de duur en aard van de fysiotherapie bij de behandeling van loopstoornissen bij MS. Behandelaren zien met fysiotherapie bij ongeveer de helft van de patiënten een stabilisatie of verbetering van het lopen, en met medicamenteuze therapie bij een derde.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Er zijn in Nederland geen middelen specifiek geregistreerd voor verbetering van het loopvermogen van volwassen MS-patiënten. Voor dit doel wordt nu 4-aminopyridine (4-AP) als apotheekbereiding gebruikt. Vergelijken moet worden met de middelen waar de patiënten nu mee worden behandeld. Dat is de apotheekbereiding van fampridine (4-AP) en verder met fysiotherapie, oefentherapie en baclofen.

Uit de richtlijnen of literatuur valt geen uniforme plaats van fampridine in de behandeling te destilleren: het is onduidelijk of het gaat om een plaats als aanvulling op oefentherapie/fysiotherapie, conditietraining en psychologische begeleiding of in plaats daarvan; ook is niet duidelijk of het wordt ingezet vóór en/of na fysiotherapie.

Er is geen direct vergelijkend onderzoek van fampridine met andere middelen of behandelingen ter verbetering van het lopen.

2b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline* en *Cochrane* op 4 juli 2012. De volgende zoektermen werden gebruikt: 4-aminopyridine"[MeSH Terms] OR "4-aminopyridine"[All Fields] OR "fampridine"[All Fields]) AND ("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields]

AND "sclerosis"[All Fields]) OR "multiple sclerosis"[All Fields])) AND Randomized Controlled Trial[ptyp]

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^o auteur en jaar van publicatie	onderzoeks-opzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	follow-upduur* (weken)	belangrijkste uitkomstmaten	Kans op bias
		aantal	kenmerken				
Goodman, 2010 ⁴ (MSF204)	fase 3 RCT (B) analyse: ITT	206	Multiple sclerose (18-70 jaar) met T25FW in gemiddeld 8-60 sec. en geen recente exacerbaties	fampridine mga ^a vs placebo	9 +2	responders met aanhoudende verbetering op T25F ^b	In de fampridine arm een hogere MSWS-12 uitgangswaarde vs placebo
Goodman, 2009 ⁵ (MSF203)	fase 3 RCT (B) analyse: ITT	301	Multiple sclerose (18-70 jaar) met T25FW in gemiddeld 8-45 sec. en geen recente exacerbaties	fampridine mga ^a vs placebo	14 +4	responders met aanhoudende verbetering op T25F ^b	In de fampridine arm een hogere MSWS-12, iets meer vrouwen en SPMS; langere ziekte duur
Goodman, 2008 ⁶ (MSF202)	fase 2 RCT (B) analyse: ITT	206	Multiple sclerose (18-70 jaar) met loopproblemen en 2 T25FW-testen in gemiddeld 8-60 sec. en geen recente exacerbaties	fampridine in diverse doses vs placebo	15	% verandering in loopsnelheid op T25F	
Goodman, 2007 ⁷ (MSF201)	fase 2 RCT (B) analyse: ITT	36	Multiple sclerose (18-60 jaar) met EDSS <6,5 en FFS > 4,0 en geen recente exacerbaties	fampridine in opklimmende doses 10-40 mg 2x/dag vs placebo	8	Veiligheid, verdraagbaarheid; T25W, mBFI,	Meer spierrelaxantia in de placebo arm (55%) dan in fampridine arm (40%)

T25FW= Timed 25 Foot Walk; de patiënt moet zo snel mogelijk en veilig 25 feet (= 7,6 m.) afleggen.

FFS=Fatigue Severity Score

EDSS=Expanded Disability Status Scale

mBFI=gemodificeerde Brief Fatigue Inventory

^a fampridine met gereguleerde afgifte 2x 10 mg/dag

^bEen consistente T25FW-responder is gedefinieerd als een patiënt die consistent sneller liep in tenminste drie bezoeken van een mogelijk aantal van vier tijdens de dubbelblinde periode, vergeleken met de maximumwaarde uit vijf niet-dubbelblinde bezoeken wanneer de patiënt niet werd behandeld.

* actieve behandelperiode + vervolg

Tabel 2. Aanvullende onderzoeksgegevens die zijn betrokken in de beoordeling

1 ^o auteur en jaar van publicatie [ref]	onderzoeks-opzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	follow-upduur* (weken)	belangrijkste uitkomstmaten	Kans op bias
		aantal	kenmerken				
Solari, 2002/2009 ⁸	Review van RCT's (A1)	198 in 6 studies ^a .	Patiënten met multiple sclerose en geen recente	4-AP ^b vs placebo	Divers: 30 uur, 1 wk, 2	Divers, alleen het effect op de EDSS in de	Er zijn meer patiënten

			exacerbaties; in 2 studies: EDSS 2-7 en in 1 studie 3-8.		wk, 1 mnd, 3 en 6 mnd	meeste studies	in niet-gepubliceerde studies
Rietberg 2004 ⁹	Review van RCT's (A1)	260 in 9 RCT's	Patiënten met multiple sclerose	Oefentherapie vs geen oefeningen (6) of vs andere oefentherapie (3)	Divers: 3 tot 15 wkn	Activiteitsniveau, mobiliteit, Timed Walk, armfunctie, ADL, HRQoL.	Verschillen in intensiteit, duur en frequentie van oefening. Kleine studies met kans op type 2 fout.
Asano, 2009 ¹⁰	Review van RCT's (A1)	502 in 11 RCT's	Patiënten met multiple sclerose; gemidd 45 jaar, EDSS 2-5 (behalve in 1 studie)	Oefentherapie ^c vs geen oefeningen	Divers: 3-5 wk, 8 wk, 15 wk, 23 wk, 6 mnd	Breed: op QoL, ICF domeinen, o.a. activiteiten-niveau	Verschillen in type en intensiteit van oefening
Snook 2009 ¹¹	Review van RCT's (A1)	600 in 22 RCT's	Patiënten met multiple sclerose; categorie met EDSS ≤ 4,5 en met EDSS ≥ 5.	Oefentherapie ^d vs geen oefeningen óf vs vóór de interventie	Divers, niet gespecificeerd	Verschillende maten voor mobiliteit (lopen)	
Khan, 2008 ¹²	Review van RCT's (A1)	747	Patiënten met multiple sclerose	Multidisciplinaire revalidatiebehandeling ^f vs standaardzorg/wachlijst	6 weken-12 mnd	Op activiteiten (FIM) en participatie (SF26)	

EDSS=Expanded Disability Status Scale

FIM =Functional Independence Measure scores;

MSIS =Multiple Sclerosis Impact Scale

ADL= Algemene Dagelijkse Levensverrichtingen: de handelingen men dagelijks in het gewone leven verricht. Het begrip wordt vooral in de zorg gebruikt om te bepalen in hoeverre iemand zelfredzaam is.

HRQoL=Health Related Quality of Life; ICF= International Classification of Functioning, Disability and Health

GHQ= General Health Questionnaire.

^a De 6 studies in de Cochrane review met in totaal 198 patiënten betroffen 5 cross-over-studies van 4-aminopyridine (AP) met placebo en één met 3,4-diaminopyridine (DAP) vs nicotinezuur als actieve placebo.

^b 4-aminopyridine

^c aerobics, yoga, krachttraining en rek- en strekoefeningen

^d aerobe, non-aerobe, of krachtoefeningen, of een combinatie

^f MDR =MultiDisciplinaire Revalidatiebehandeling= klinisch, poli-klinisch of thuis uitgevoerd revalidatieprogramma gegeven door 2 of meer disciplines samen met een arts, en gericht op het verbeteren van het activiteiten- of participatieniveau. De revalidatieprogramma's werden uitgevoerd door: fysiotherapie, ergotherapie, logopedie, (neuro)psychologie, cognitieve therapie en/of gedragsmanagement, maatschappelijk werk, diëtiëk, orthopedisch schoen- en instrumentmakers, en activiteitenbegeleiding of arbeidstherapie. Onderscheid werd gemaakt tussen setting (klinisch, poliklinisch en thuis), hoge (tenminste twee disciplines, minimaal 30 minuten per sessie, 2-3 uur per dag, tenminste 4 dagen per week) en lage (minder intensief dan hoog) intensiteit.

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel [ref]</i>	<i>uitgevende instantie</i>
EPAR fampridine ¹³	EMA, Londen
SPC fampridine ¹⁴	EMA, Londen
Conceptrichtlijn Multiple Sclerose, 2011 ¹⁵	Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht
NICE richtlijn Multiple Sclerosis, 2004 ¹⁶	Royal College of Physicians of London. 2004. NICE
Rapport Fysiotherapie bij MS, 2012 ¹⁷	marktonderzoeksbureau Smelik Abrahams Morssinkhof

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van fampridine is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten

Er is geen specifieke EMA-richtlijn over geschikte uitkomstmaten om de klinische verbetering in het lopen bij MS te beoordelen. De NICE richtlijn (p.80) noemt de EDSS als maat voor mobiliteit. De EDSS is de meest algemeen geaccepteerde uitkomstmaat voor meten van invaliditeit/handicap.

In de pivotal fampridinstudies is als primair eindpunt het percentage responders op de Timed 25 Foot Walk (T25FW) als looptest gebruikt. De T25FW meet de gemiddelde snelheid uit 2 testen met 5 min. rust ertussen, waarin de patiënt zo snel mogelijk 25 feet (=7,6 m) kan lopen. Een responder is in deze studies gedefinieerd als een patiënt die consistent sneller liep in tenminste 3 bezoeken (van een mogelijk aantal van 4) tijdens de dubbelblinde behandelperiode, vergeleken met de snelste waarde tijdens 5 visites voor of na de behandelperiode. Het is de vraag of de gebruikte definitie van responders wel geschikt en relevant is om een klinische verbetering in het lopen te meten¹⁸. Een andere definitie die men in de literatuur^{19, 20} over de uitkomstmaten bij multiple sclerose voor responder op de T25FW tegenkomt: het percentage patiënten met meer dan 20% verandering gemeten op de T25FW looptest. Ook in de CHMP is de geschiktheid en relevantie van deze looptest om de klinische verbetering in het lopen te beoordelen, een discussiepunt geweest. De T25FW meet alleen de snelheid van lopen en niet andere relevante aspecten van het loopvermogen, zoals bv de afstand, of de patiënt kan lopen zonder hulp(middelen), of deze zonder hulp kan traplopen of een lichte helling kan lopen. En evenmin meet het de mobiliteit bv of de patiënt in of uit bed kan komen, naar en uit een stoel, naar winkels kan of openbaar vervoer kan gebruiken. In het dagelijks leven is de snelheid van lopen wel van belang, bv om de straat over te steken. Maar om de straat over te steken is een snelheid van 2,6 feet/sec nodig, een snelheid die door de patiënten in de studies met fampridine niet wordt gehaald. Voor de EMA was de twijfel over de relevantie van de looptest reden om fampridine voorlopig te registreren. In 2016 moet de fabrikant aan de EMA een langer durende studie opleveren met een breder primair eindpunt, en die van klinisch betekenis is voor het loopvermogen.

Bosma, 2012²¹ toonde bij patiënten met een progressief subtype MS aan dat verandering in de T25 FW op de korte termijn (een interval van ongeveer 1 jaar) een goede voorspeller is van de EDSS op de lange termijn (een interval van ongeveer 6 jaar). Na een eerste interval van 1,3 jaar was de T25 FW (van eerst gemiddeld 10,7 sec) gemiddeld met 15,7 sec toegenomen en de EDSS met 0,5. In het tweede interval van 6 jaar was de T25 FW gemiddeld met 58 sec toegenomen en de EDSS met 1,2.

Secundaire eindpunten:

- 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12); 12 verschillende domeinen van loopfunctie (lopen, rennen, traplopen, staan en balans) en kwaliteit (afstand, inspanning, hulp, soepelheid, snelheid, noodzaak van concentratie) worden gescoord door de patiënt. De totale score loopt van 12 tot 60 en is getransformeerd naar een schaal van 0 (geen loopprobleem) tot 100(maximale loopproblemen).
- Lower Extremity Manual Muscle Test (LEMMT), score van de spiersterkte in de benen.
- Ashworth Score for spasticity, score van de spiertonus/spasticiteit. De Ashworth score wordt gemiddeld over 3 bilaterale spiergroepen: 1 in de heup en 2 in de knieën. Het is een 5 punten schaal, die loopt van 1 (=geen toename in spiertonus) tot 5(=de spier is stijf bij buiging en uitrekking)
- Clinician Global Impression (CGI): de indruk van de arts over de neurologische conditie van de patiënt op een schaal van 1 (erg veel verbeterd) tot 7 (erg veel slechter).
- Subject Global Impression (SGI): de indruk van de patiënt over het fysieke welbevinden op een schaal van 1(vreselijk) tot 7 (geweldig).

De CGI en SCI zijn gebruikt om de klinische betekenis van de looptest te valideren (p. 35/89 EPAR).

Tabel 4. Gunstige effecten van fampridine mga in de fase III gecontroleerde, gerandomiseerde onderzoeken bij patiënten met MS, na resp 14 en 9 weken behandeling [Goodman, 2009; Goodman, 2010; EPAR]

MS-F203 (14 weken)

MS-F204 (9 weken)

	<i>fampridine</i> 2x10 mg (n = 224)	<i>placebo</i> (n = 72)	<i>p</i>	<i>fampridine</i> 2x10 mg (n = 119)	<i>placebo</i> (n = 118)	<i>p</i>
primaire uitkomstmaat						
% consistente responders* op T25FW test	34,8	8,3	<0,001	42,9	9,3	<0,001
secundaire uitkomstmaten						
Δ MSWS-12	-2,84	-0,08	0,084 ns	-2,77	0,87	0,021
Δ loopsnelheid (ft/sec)	0,3	0,1	0,01	0,3	0,2	0,04
Δ loopsnelheid (%)	13,9	5,2	<0,001	14,4	7,7	<0,007
Δ LEMMT gemiddeld	0,13	0,05	0,003	0,10	0,05	0,106 ns
Δ Ashworth Score gemiddeld	-0,18	-0,09	0,02	-0,17	-0,07	0,015
CGI mediaan	4,0	4,0	ns	4,0	4,0	ns
SGI mediaan	4,5	4,25	ns	4,25	4,0	ns

ns= niet statistisch significant verschillend tov placebo.

T25FW= Timed 25 Foot Walk; de patiënt moet zo snel mogelijk en veilig 25 feet (= 7,6 m.) afleggen.

* Een consistente T25FW-responder is gedefinieerd als een patiënt die tijdens de dubbelblinde periode consistent sneller liep in tenminste drie bezoeken (van een mogelijk aantal van 4), vergeleken met de snelste waarde uit 5 bezoeken vóór of na de behandelperiode.

MSWS-12= 12-Item MS Walking Scale;

LEMMT = Lower Extremity Manual Muscle Test;

Ashworth Score = Ashworth Score for spasticity;

CGI = Clinician Global Impression;

SGI = Subject Global Impression. SGI uitgangswaarden varieerden van 4,4 -4,7

Alle analyses van klinische eindpunten waren intention-to-treat.

Tabel 5. Gunstige effecten van fampridine mga in fase II gecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met MS, na 8 weken behandeling [Goodman, 2008; EPAR]

	<i>fampridine</i> 2x10 mg (n = 51)	<i>fampridine</i> 2x15 mg (n = 50)	<i>fampridine</i> 2x20 mg (n = 57)	Placebo (n = 47)
primaire uitkomstmaat				
% toename in loopsnelheid op T25FW test gemiddeld	5,5 (ns)	8,4 (ns)	5,8 (ns)	2,5
secundaire uitkomstmaten				
% responders op T25FW test*	23,5 (ns)	26,0 (ns)	15,8 (ns)	12,8
Δ LEMMT gemiddeld	0,1 p=0,018	0,13 p=0,003	0,04 ns	-0,05
Δ Ashworth Score gemiddeld	-0,04 ns	-0,06 ns	0,02 ns	-0,11
Δ MSWS-12	-5,3 ns	-7,3 ns	-5,8 ns	-3,6
CGI	-0,2 ns	-0,1 ns	0,0 ns	0,0
SGI	0,0 ns	-0,1 ns	0,1 ns	-0,2
MSQL	0,26 ns	0,30 ns	1,01 ns	1,13
Posthoc secundaire uitkomstmaten				
% consistente responders** op T25FW test	34,8 p<0,001	8,3	42,9 p<0,001	9,3

ns= niet statistisch significant verschillend tov placebo.

T25FW= Timed 25 Foot Walk; de patiënt moet zo snel mogelijk en veilig 25 feet (= 7,6 m.) afleggen.

* Een responder op T25FW test is gedefinieerd als een toename in loopsnelheid op de T25FW test met > 20%

** Een consistente T25FW-responder is gedefinieerd als een patiënt die consistent een hogere loopsnelheid had

gedurende tenminste drie bezoeken tijdens de dubbelblinde periode, vergeleken met de maximumwaarde uit vijf bezoeken buiten de behandelperiode (4 in de baselineperiode vóór de dubbelblinde fase en 1 in de 2 weken na de dubbelblinde fase).

MSWS-12= 12-Item MS Walking Scale;

LEMMT = Lower Extremity Manual Muscle Test;

Ashworth Score =Ashworth Score for spasticity;

CGI =Clinician Global Impression;

SGL= Subject Global Impression

MSQL=MS kwaliteit van leven

Alle analyses van klinische eindpunten waren intention-to-treat.

Tabel 4a: Verandering in de MSWS-12 ten opzichte van de uitgangswaarden bij T25FW responders en non-responders in de fase III-registratiestudies (uit EPAR 72/89)

	TIMED Walk responder		TIMED Walk non-responder	
	fampridine mga	placebo	fampridine mga	placebo
Goodman, 2009	-7,0 (n=78)	-7,5 (n=6)	-0,6 (n=146)	+1,4 (n=66)
Goodman, 2010	-6,3 (n=51)	-4,7 (n=11)	+1,2 (n=68)	+1,3 (n=107)
Gepoolde studies	-6,6 (n=129)	-5,7 (n=17)	-0,3 (n=214)	+1,3 (n=173)

Tabel 4b: Gemiddelde tijd om zo snel mogelijk 25 feet (=7,8m) te lopen in de fase III-registratiestudies (uit EPAR 47/89)

	fampridine mga 2x10 mg (sec)	placebo (sec)	absoluut verschil (sec)
Goodman, 2008	13,0	13,6	0,6
Goodman, 2009	10,8	11,6	0,8
Goodman, 2010	10,2	10,5	0,3

Evidentie. Fampridine is in RCT's alleen vergeleken met placebo: in 2 fase II- en 2 fase III studies.

Studies met fampridine mga.

Goodman, 2008 is een fase II RCT (MS-F202) waarin verschillende dosis fampridine mga en placebo zijn vergeleken (zie tabel 5). In deze studie waren MS-patiënten geïncludeerd die 25 feet (=7,6 m) (T25FW) in 2 testen in gemiddeld 8-60 sec konden afleggen. De studie is opgebouwd uit een 2 weken durende fase waarin de fampridinedosering is opgebouwd, een 12 weken durende dubbelblinde fase met stabiele dosering en een 1 week durende afbouwfase. In deze studie was het percentage verandering in de T25FW test het primaire eindpunt. Op dit eindpunt was er tussen geen van de fampridinedoses en placebo een statistisch significant verschil. Men zag bij een deel van de patiënten wel een effect op de snelheid; vervolgens heeft men posthoc een alternatieve responder-analyse ontwikkeld. Een responder werd gedefinieerd als een patiënt die tijdens de dubbelblinde behandelperiode in tenminste 3 bezoeken sneller liep dan op de snelste waarde tijdens 5 visites voor of na de behandelperiode. Op deze alternatieve responder-analyse kwam er wel een statistisch significant verschil tussen fampridine en placebo naar voren. Deze alternatieve responderanalyse is gebruikt als primair eindpunt in de 2 fase 3 studies. **Goodman, 2007** is een kleine fase II studie (MS-F202) waarin fampridine mga in opklimmende dosis (2x 10 mg in week 1 tot 2x 40 mg in week 7) is vergeleken met placebo. Globaal was er in deze studie tussen fampridine en placebo geen verschil in de uitkomst op vermoeidheid of de tijd nodig om 25 feet te lopen. Deze studie was in eerste instantie gericht op veiligheid en verdraagbaarheid; de studie was niet gepowerd om statistisch significante verschillen in effecten tussen behandelingen of doses aan te tonen. Omdat elke dosering slechts 1 week werd gehandhaafd en daarna is verhoogd, kunnen bovendien in deze studie effecten van de diverse doses niet worden gescheiden van behandel-effecten in de tijd.

De 2 fase III RCT's, nl. **Goodman, 2009** en **Goodman, 2010** (MS-F203 en MS-F204) zijn de pivotale studies voor de voorlopige registratie (SPC); zie tabel 4. In deze studies zijn MS-patiënten geïncludeerd die 25 feet (=7,6 m) (T25FW) in 2 testen in gemiddeld 8-45 sec konden afleggen. Geëxcludeerd waren patiënten met epilepsie in de anamnese, met een exacerbatie van MS in de afgelopen 60 dagen of bij wie de medicatie werd gewijzigd. De gemiddelde leeftijd van de MS-patiënten in deze studies was 51-52 jaar; ongeveer de helft had secundair progressieve MS en een kwart tot een derde relapsing remitting MS; de mediane ziekte duur was 11-13 jaar; de mediane EDSS was 6; de gemiddelde T25FW bedroeg 2,2 ft/sec; de gemiddelde LEMMT score 4, de gemiddelde Ashworth score was 0,9, de gemiddelde SGI score 4. De gemiddelde MSWS-12 score varieerde in de verschillende studie-armen: van 68 in de placebogroep tot 74 in de fampridinegroep in studie MSF204 en resp. 68 en 71 in studie MSF203. De meeste patiënten in deze studies gebruikten immunomodulatoire geneesmiddelen: ongeveer 40% een interferon beta preparaat en 25% glatirameer. Verder gebruikte ongeveer de helft van de patiënten baclofen als

comedicatie. Het primaire eindpunt was het percentage responders met betrekking tot loopsnelheid, gemeten door de Timed 25-Foot Walk (T25FW). In studie 203 staakte 7,4% van de patiënten het gebruik van fampridine vergeleken met 1,7% op placebo. In studie 204 was dit bij 5,8% vergeleken met 4,2% op placebo.

Resultaten: Een significant groter deel van de patiënten die fampridine mga gebruikte was responder vergeleken met placebo (MS-F203: 34,8% vs. 8,3%, $p < 0,001$; MS-F204: 42,9% vs. 9,3%, $p < 0,001$). (Bij deze responders ging het om het aanhouden van een verschil en niet om de grootte van het effect op de snelheid om plm. 8 m. te lopen). Het effect is onafhankelijk van verschillen in ziekteduur, EDSS-waarde of MS-type.

Patiënten die reageerden verhoogden hun loopsnelheid met gemiddeld 26,3% vs. 5,3% op placebo ($p < 0,001$) (MS-F203) en 25,3% vs. 7,8% ($p < 0,001$) (MS-F204). De verbetering kon snel (binnen weken) na de start van de behandeling worden vastgesteld.

Op de secundaire eindpunten waren er slechts geringe gemiddelde verschillen ten opzichte van de uitgangswaarden en deze verschillen waren niet in alle studies statistisch significant. Statistische en consistente verbeteringen zag men alleen in een afname van de spasticiteit op de gemiddelde Ashworth score. Op verbetering van het door de patiënt zelf ervaren loopvermogen (de uit 12 items bestaande Multiple Sclerosis Walking Scale) en op de verbetering van de kracht in de benen (gemiddelde LEMMT score) was er maar in 1 van de 2 fase III studies een significant verschil tov placebo. Voor de MSWS-12 score was dit verschil kleiner dan het verschil in de gemiddelde MSWS-12-uitgangswaarden tussen de placebogroep en de fampridinegroep. Op de CGI en SGI waren er geen consistente statistisch significante verschil tussen fampridine en placebo.

Analyse: Voor de gepoolde resultaten van de drie belangrijkste klinische onderzoeken met fampridine mga 2x 10 mg/dag, bedroeg het responspercentage met betrekking tot de verbetering van de loopsnelheid (T25FW) met fampridine 37,3% en met placebo 8,9%, een significant verschil. Als de groep van responders op de T25FW-analyse werd vergeleken met de nonresponders, dan zag men statistisch significante verschillen op de MSWS-12 en de andere secundaire parameters, maar niet op de LEMMT score. Om de klinische betekenis van de responderanalyse op loopsnelheid (=het primaire eindpunt) te valideren ($p < 0,05$ EPAR), zijn tussen responders en non-responders de veranderingen in MSWS-12 ten opzichte van de uitgangswaarden met elkaar vergeleken. Hieruit bleek een correlatie in de verbetering van het door de patiënt zelf ervaren loopvermogen en de verbetering van de loopsnelheid; zie tabel 4a. Voor de gepoolde studies bedroeg bij de T25FW-responders gemeten op de MSWS-12 het verschil tussen fampridine en placebo 6,3. Een afname van de MSWS-12-score met ongeveer 6,6 punten in de subgroep van responders wordt als klinisch relevant beschouwd: een verschil van 6,5 MSWS-12-punten betekent bv. het verschil tussen een EDSS van 6,5 (met 2 stokken lopen) of een EDSS van 5,5 (zonder stokken lopen). Aan de andere kant was er in de studie van Goodman, 2010 een ongeveer even groot verschil in de gemiddelde MSWS-12 uitgangswaarde tussen de placebogroep (68) en de fampridinegroep (74).

Ook als een andere, in de literatuur veel genoemde responsdefinitie wordt toegepast, nl tenminste 20% verbetering in loopsnelheid, was in de gepoolde studies de respons in de fampridine mga (2x10mg) arm statistisch significant verschillend van placebo (31% vs 13%).

Registratie: Fampridine is door de EMA voorlopig geregistreerd. Hierbij is de volgende redenering gevolgd. Er zijn nu onvoldoende studiegegevens om de waarde van fampridine mga vast te stellen. Er is echter geen geregistreerd alternatief, maar voor deze indicatie blijkt er in de praktijk behoefte aan een middel gezien het gebruik van 4-AP (=de apotheekbereidingen van fampridine). De EMA sluit niet uit dat de gebruikte formuleringen van 4-AP mogelijk van lagere kwaliteit zijn en meer risico's met zich mee kunnen brengen met betrekking tot de dosering dan het nu geregistreerde fampridine. In 2016 wordt op grond van nieuw onderzoek de effectiviteit en de veiligheid op de langere termijn en op een breder en klinisch relevant eindpunt (meer gericht op het loopvermogen) vastgesteld.

Voor indirecte vergelijking:

Direct vergelijkende studies met fampridine (4-AP) als apotheekbereiding, met fysiotherapie/oefentherapie ontbreken, evenals met spasmolytica. Daarom zal afgegaan moeten worden op indirecte vergelijkingen met fampridine als apotheekbereiding (4-AP), oefentherapie/fysiotherapie en baclofen.

Met baclofen. Omdat in de fampridine studies ongeveer de helft van de patiënten al baclofen gebruikte, is afgezien van een indirecte vergelijking met spasmolytica. Een andere reden om af te zien van een indirecte vergelijking is dat baclofen en andere spasmolytica specifiek zijn geregistreerd voor spierspasmen.

Studies met fampridine als apotheekbereiding (4-AP). De conclusie van het Cochrane-review van **Solari, 2002/2009** is dat geen betrouwbare uitspraak over de effectiviteit en veiligheid van de aminopyridines mogelijk is. Diverse redenen worden hiervoor genoemd:

1. de uitkomstmaten in de klinische onderzoeken met 4-aminopyridine (4-AP) zijn breed en gericht op de verschillende MS-symptomen, waardoor er maar weinig dezelfde uitkomstmaten waren (alleen effect op de EDSS was een uitkomstmaat in alle studies). Verder ontbreekt informatie over individuele studieperiodes, waardoor niet bekend is hoeveel patiënten in een specifieke fase een specifieke uitkomst bereikten. Hierdoor was geen enkele uitkomst geschikt om te 'poolen' in een kwantitatieve analyse.
2. er is sprake van een aanzienlijke publicatie-bias, gelet op 3 ongepubliceerde RCT's met in totaal 331 MS-patiënten, waarvan de onderzoekers de resultaten niet konden achterhalen.
3. In de studies zijn verschillende doseringen 4-AP gebruikt; de dagdosis varieerde van dosistitraties tot 35/40 mg/dag tot aan 100 mg/dag.
4. In de studies zijn verschillende formuleringen gebruikt: alleen in 1 studie ging het om een preparaat met gereguleerde afgifte,

Subgroepanalyses naar doseringen of formuleringen was niet mogelijk. Een indirecte vergelijking van de effectiviteit en veiligheid van fampridine mga en de ongeregistreerde apotheekbereiding met fampridine, is om deze redenen evenmin mogelijk. Verder betrof de populatie in de studies met fampridine als apotheekbereiding ook patiënten met een grotere spreiding in EDSS-waarden (EDSS 2-7,5), dan in de studie met fampridine mga.

Studies met oefentherapie/fysiotherapie.

In de studies met oefentherapie en fysiotherapie bij MS zijn er grote verschillen in type en intensiteit (frequentie en duur) van training en oefeningen en in de uitkomstmaten. Ook zijn er problemen met blindering en controlegroep. In tabel 2 zijn alleen gestructureerde reviews met gerandomiseerde onderzoeken naar oefentherapie/fysiotherapie ter verbetering van het loopvermogen bij patiënten met MS en een kwantitatieve rapportage van de uitkomst opgenomen (bij **Asano, 2009** ook met een controlegroep).

De review van **Rietberg, 2004** includeerde 9 RCT's (n=260) van hoge kwaliteit naar oefentherapie bij MS-patiënten zonder exacerbaties: voorwaarde was dat uitkomsten een maat voor activiteitsbeperkingen en/of kwaliteit van leven betroffen. In 6 studies werd oefentherapie vergeleken met geen oefentherapie en in 3 studies werden 2 typen oefentherapie vergeleken. Controle voor dosis (=intensiteit, duur en frequentie) ontbrak. De EDSS-uitgangswaarden varieerden van 1-6,5 (niet bekend in 2 studies; 1,5; 3-4 in 3 studies; 4,5; 5,5 en 6). Stratificering voor de verschillende typen MS was niet mogelijk. Statistische pooling was niet mogelijk met name vanwege verschillen in uitkomstmaat. Ook bij een zelfde uitkomstmaat werden verschillende test protocollen gehanteerd, waardoor pooling van data niet mogelijk was. Daarom is een kwalitatieve analyse gemaakt op grond van de mate van bewijs. De conclusie was dat oefentherapie vergeleken met geen oefentherapie een gunstig effect had op: spierkracht, inspanningstolerantie en bewegingsgerelateerde activiteiten. Er is beperkt bewijs voor een effect op de stemming, en geen bewijs voor een effect op vermoeidheid. Er was geen bewijs dat het ene type oefentherapie beter was dan een ander.

De conclusie van de review van **Asano, 2009** is dat er enig bewijs is voor een positief effect van fysiotherapie op o.a. activiteiten en kwaliteit van leven. Voor uitgebreide programma's is er echter volgens de onderzoekers onvoldoende bewijs.

De review van **Snook, 2009** berekende uit de verschillen ten opzichte van de controle arm en bij de onderzoeken zonder controlegroep uit de verschillen voor en na de interventie, een gemiddelde effectgrootte van 0,19 (95% BI: 0,09-0,28). De onderzoekers beschouwen dit als een beperkt, maar klinisch relevant effect op het loopvermogen. De grotere effecten waren geassocieerd met een oefenprogramma onder toezicht en een oefenprogramma < 3 maanden.

In de review van **Dalgas, 2012**²² naar de impact van oefentherapie op ziekteprogressie zijn ook niet-gecontroleerde studies meegenomen. Uit de RCT's (in tabel 1 in de review) blijkt dat oefentherapie in het algemeen geen aangetoond statistisch significant effect heeft op de EDSS, de maat voor ziekteprogressie. In de discussie wijzen de onderzoekers erop dat voor een effect op de EDSS grotere studies met een duur van 2-3 jaar nodig zijn; de opgenomen studies zijn te kort (3-26 weken). Ook hier komt naar voren dat de meeste studies patiënten met een EDSS<6 hebben ingesloten.

De review van **Kahn, 2008** naar multidisciplinaire revalidatiebehandeling is breder dan alleen gericht op oefentherapie/fysiotherapie als interventie. Geincludeerd zijn 954 MSPatiënten uit 10 studies (9 RCT's en 1 gecontroleerde klinische studie). EDSS waarden van deze patiënten varieerden van 2-9. Gemeten werd het effect op mate van activiteit en participatie. Ook hier is gekozen voor een kwalitatieve analyse en was een kwantitatieve analyse niet mogelijk, vanwege

verschil in uitkomstmaten en andere klinische heterogeniteit. Uit de studies gericht op niet-opgenomen patiënten was er beperkt bewijs van een kortdurend intensief programma voor een kortdurend effect op o.a. motorische handicap (disability) en zelfzorg, evenals voor beperkte effecten op kwaliteit van leven (SF-36) en vermoeidheid. Uit de studies gericht op opgenomen patiënten was er sterk bewijs van multidisciplinaire revalidatiebehandeling voor een effect op o.a. overall disability.

Een indirecte kwantitatieve vergelijking van fampridine mga met fysiotherapie/oefentherapie blijkt niet haalbaar:

1. De gehanteerde uitkomstmaten in de studies met aminopyridine en met fysiotherapie/oefentherapie verschillen van die van de studies met fampridine. Dit hangt mogelijk samen met de verschillen in populatie. In de studies met fysiotherapie/oefentherapie zijn over het algemeen iets jongere (45 jr), meer mobiele patiënten met een lagere EDSS (EDSS < 5) geïnccludeerd, dan in de fampridine studies (51 jr; mediane EDSS 6). Dit maakt voor de gehanteerde primaire uitkomstmaat gericht op de tijd die het kost een bepaalde afstand te lopen veel uit. Immers bij een EDSS van 5 kan iemand nog 200 m lopen zonder hulp of rust en komt men eerder uit bij een 100 m looptest, dan bij een 5-10 m looptest, zoals in de fampridinstudies.
2. Er is in de beschrijvingen van de studies met fampridine mga niet aangegeven of patiënten waren ingesteld op bewegings- of fysiotherapie of dat dit in het verleden heeft plaatsgevonden. Ook is niet aangegeven of hierin tijdens de studie veranderingen in mochten worden aangebracht. Daarmee is onduidelijk of fampridine is ingezet voorafgaand, tijdens of na oefentherapie/fysiotherapie.

Discussie. Er is twijfel over de klinische relevantie van de uitkomstmaat in de studies met fampridine mga; zie ook onder uitkomstmaat. De beperking van de primaire uitkomstmaat (de T25FW) is dat deze gericht is op verbetering van snelheid van lopen van een korte loopafstand van 8 m. Dit is een afstand die voor patiënten met een EDSS van 4 of 5, die zonder stok resp. 500 m en 200 m kunnen lopen, minder relevant lijkt. De meeste secundaire uitkomstmaten zijn gericht op de verbetering in lopen; maar lieten ten opzichte van placebo geringe en veelal geen consistente statistisch significante verschillen ten opzichte van placebo zien. Er is niet gekeken naar andere symptomen die de demyelinisatie bij MS veroorzaakt. De T25FW-uitkomst kan men bovendien in de lage regionen van loopsnelheid, zoals in de fampridinstudies geval is, niet extrapoleren naar een langere loopafstand.

Daarnaast is er kritiek op de responderanalyse bij de T25FW. Een responder werd gedefinieerd als een patiënt die tijdens de dubbelblinde behandelperiode in tenminste 3 bezoeken sneller liep dan de snelste waarde tijdens 5 visites voor of na de behandelperiode. De klinische betekenis van deze responderanalyse is moeilijk voor te stellen. De insteek is om na 2 weken gebruik de responders op fampridine dmv verbetering op een looptest, bijv. de Timed 25 Foot Walk (T25FW), te identificeren. Patiënten die na 2 weken geen verbetering ondervinden, moeten de behandeling staken. De definitie van responder in de studies van Goodman, 2009 en 2010 gaat echter meer om het aanhouden van een verschil in effect, en veel minder om de grootte van het verschil. In schema 4b zijn van de verschillende studies MS-F202/3/4 voor de actieve arm met 2x10 mg fampridine en de placebo arm de gemiddelde tijd die op het eindpunt nodig was om 25 feet (=7,8 m) zo snel mogelijk te lopen weergegeven: Absoluut gaat het dan om beperkte verschillen van 0,3 tot 0,8 seconden. Uit de 'within responder analyse' (EPAR 471/89) blijkt ook voor de subgroep responders het effect op de gemiddelde tijd tijdens de dubbelblinde fase om zo snel mogelijk 7,8 m af te leggen, beperkt is: 9,8 sec voor de fampridineresponder vs. 12,0 sec. voor de nonresponders en 11,7 in de placebogroep. Verder was er in de fase III studies met fampridine alleen in studie MS-F203 een prospectief plan om de secundaire uitkomstmaten te evalueren specifiek voor gedefinieerde responders en non responders; in de andere fase III studies is dit posthoc gedaan. De verschillen die voor responders en non-responders in verandering in tabel 4a op de MSWS-12 naar voren komen (en die klinisch relevant worden geacht) zijn echter van een vergelijkbare grootte als het verschil in de gemiddelde MSWS-12 uitgangswaarde tussen de actieve arm en de placebogroep in een van de pivotal studies (Goodman, 2010). De T25FW analyse gecombineerd met de evaluatie van de secundaire uitkomstmaten in de groep van responders en non-responders is onvoldoende om te concluderen dat fampridine in een subgroep van MS patiënten wel een verbetering met klinische betekenis geeft. De CFH meent dat dit niet is aangetoond, maar dat het evenmin kan worden uitgesloten.

Conclusie. Een klinisch relevant positief effect van fampridine mga op het loopvermogen is voor de hele populatie met een beperkt loopvermogen (EDSS 4-7) ten opzichte van placebo niet aangetoond. Fampridine mga had in kortdurende studies van 14-15 weken ten opzichte van placebo bij een derde deel van de patiënten een statistisch significant, maar beperkt effect op de

snelheid om zo snel mogelijk een kleine afstand (7,8 m) af te leggen. Het is bij deze responders niet aangetoond dat men langere afstanden kan afleggen of dat dit effect aanhoudt na 3 maanden. Evenmin is enige gunstige invloed van fampridine mga aangetoond op andere aspecten die voor lopen van belang zijn (coördinatie, balans, vermoeidheid, actieradius). Verder is in de onderzoeken met fampridine niet aangegeven of (of welk deel van de) patiënten ook werden behandeld met bewegings- of oefentherapie, hoewel in onderzoek van oefentherapie/fysiotherapie een gunstig effect op de mobiliteit is aangetoond. Er zijn geen direct vergelijkende studies met fampridine (4-AP) als apotheekbereiding en/of met fysiotherapie/oefentherapie; indirecte vergelijking is niet mogelijk gebleken. Vergeleken met fampridine (4-AP) als apotheekbereiding bevat fampridine mga dezelfde werkzame stof en is een verschil in gunstig effect niet aannemelijk; voor geen van beide is een klinisch relevant gunstig effect voldoende aangetoond

3b Ongunstige effecten

Tabel 6. Bijwerkingen van fampridine mga

	<i>2x10 mg fampridine mga (vg SPC)</i>
meest frequent	Zeer vaak (> 10%): urineweginfectie. Vaak (1-10%): slapeloosheid, angst, duizeligheid, hoofdpijn, evenwichtstoornis, paresthesie, tremor, dyspnoe, faryngolaryngeale pijn, gastro-intestinale stoornissen (zoals misselijkheid, braken constipatie, dyspepsie), rugpijn, asthenie. Soms (0,1-1%): convulsie
ernstig	Diarree (4%), asthenie (6%), vermoeidheid (6%), urineweginfectie(2%), vallen (2%). Ernstige bijwerkingen treden met name op bij hogere doses.

Evidentie.

Fampridine heeft een smalle therapeutische breedte: bij een relatief geringe verhoging van de blootstelling nemen vooral de centrale bijwerkingen sterk toe. Bij hoge dosering is gemeld: verwardheid, trillerigheid, zweten, convulsie, status epilepticus, onwillekeurige en choreoathetotische bewegingen, amnesie; maar ook aritmie, ventriculaire tachycardie (mogelijk door QT verlenging), hypertensie.

In studie F203 (Goodman 2009) staakte 5 % het gebruik vanwege bijwerkingen in de fampridine- en 0% in de placebogroep. Behandelingsgerelateerde bijwerkingen die in de fampridinearm >50% vaker optraden als in de placebo arm: slapeloosheid, rugpijn, evenwichtstoornis en vermoeidheid.

In studie F204 (Goodman 2010) staakte 3 % het gebruik vanwege bijwerkingen zowel de fampridine- als in de placebogroep. Behandelingsgerelateerde bijwerkingen die in de fampridinearm >50% vaker optraden als in de placebo arm: urineweginfectie, slapeloosheid, hoofdpijn, asthenie, duizeligheid, misselijkheid, rugpijn, evenwichtstoornis en paresthesie.

In de gepoolde studies F202(Goodman 2008)/203/204 had 82 % van de patiënten in de fampridinearm en 71% in de placebo arm last van bijwerkingen bij gebruik van fampridine in de geregistreerde dosering; resp 4,7% vs 1,7% had last van ernstige bijwerkingen.

Behandelingsgerelateerde bijwerkingen die in de fampridinearm tenminste 2x zo vaak optraden als in de placebo arm: misselijkheid, asthenie, hoofdpijn en paresthesie.

Van de studies met fampridine als apotheekbereiding (4-aminopyridine) is bekend dat in overdosering convulsies kunnen optreden; in studie F202 traden bij gebruik van dosis hoger dan de geregistreerde dosis ook met de gereguleerde afgifte bij 4 patiënten epileptische aanvallen op. In een dosering van 2x 10 mg/dag lijkt de frequentie epileptische aanvallen niet hoger dan met placebo.

Lange termijngegevens over bijwerkingen ontbreken. 35% van de gebruikers staakte voortijdig het gebruik (EPAR 66/89).

Discussie. Bijwerkingen als duizeligheid en evenwichtstoornissen kunnen leiden tot een verhoogd risico op vallen. Dit is tegengesteld aan het beoogde effect, nl verbetering van het lopen. Overstimulatie van afferente zenuwbanen kan leiden tot abnormale sensorische feedback op de motorische coördinatie en de loopkwaliteit en de actierange verminderen. De omvang van het optreden van infecties is onduidelijk. Of het frequente optreden van urineweginfecties berust op infectie of op een motiliteitsstoornis van de uro-genitale, pulmonale en gastro-intestinale tractus is onduidelijk.

Ouderen waren onvoldoende vertegenwoordigd in de studies en zijn gevoeliger voor de centrale effecten. De grootte van het cardiovasculaire risico is onduidelijk.

In de systematische review van **Solari, 2002/9 met 6** opgenomen studies (n=198) waarin fampridine als apotheekbereiding (4-AP) werd gedoseerd tot 100 mg zijn 6 ernstige bijwerkingen

gemeld: acute encefalopathie (1), verwarring (3), insult (2); 4 van deze bijwerkingen kunnen echter worden toegeschreven aan het verwante 3,4-DAP. In 1 direct vergelijkende studie (Polman, 1994²³) van 3,4-DAP met 4-AP was er verschil in bijwerkingenprofiel en traden bijwerkingen vaker op bij 3,4-DAP. De meest frequente bijwerkingen van 4-AP (gemiddeld 31 mg/dag) in deze studie: duizeligheid, paresthesie en evenwichtstoornis. Vergeleken met fampridine als apotheekbereiding (4-AP) met onmiddellijke afgifte heeft fampridine mga het theoretisch voordeel van een beter farmacokinetisch profiel, met minder kans op bijwerkingen vanwege lagere piekconcentraties. Dit is een theoretische veronderstelling die niet met onderzoeksgegevens is onderbouwd. Indirecte vergelijking is o.a. vanwege verschil in gebruikte dosering niet mogelijk.

Conclusie. De meest frequente bijwerkingen zijn urineweginfectie; centrale bijwerkingen als slapeloosheid, angst, duizeligheid, hoofdpijn, evenwichtstoornis, paresthesie, tremor; dyspnoe, faryngolaryngeale pijn, gastro-intestinale stoornissen, rugpijn, asthenie. Fampridine heeft een smalle therapeutische breedte: bij een relatief geringe verhoging van de blootstelling nemen vooral de centrale bijwerkingen (convulsie) sterk toe. Sommige bijwerkingen kunnen een negatieve invloed hebben op het lopen. Dat het door de formulering met gereguleerde afgifte minder bijwerkingen zou geven dan fampridine als apotheekbereiding is een theoretische veronderstelling. Deze veronderstelling is aannemelijk maar niet met onderzoeksgegevens onderbouwd.

3c1 Ervaring

Tabel 7. Ervaring met van fampridine mga en vergeleken behandelingen

	fampridine mga	fampridine (=4-AP)
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X ^a	
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		X ^b

^a Fampyra® is vanaf juli 2011 geregistreerd in de EU en vanaf maart 2010 in de VS.

^b In Nederland wordt fampridine als apotheekbereiding en magistraal door Fagron bereid.

Conclusie. De ervaring met fampridine mga is beperkt en geringer dan met fampridine als apotheekbereiding (=4-AP).

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties: Een voorgeschiedenis van convulsies. Een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <80 ml/min).

Specifieke groepen: De behandeling mag uitsluitend plaatsvinden op voorschrift en onder supervisie van een arts die ervaring heeft met de behandeling van MS. Voorzichtigheid is geboden bij symptomen van hartritmestoornissen, SA- of AV geleidingsstoornissen, bij factoren voor een lagere drempel voor convulsies.

Interacties: Fampridine wordt voornamelijk (60%) via actieve niersecretie (met OCT2 als transporteiwit) door de nieren uitgescheiden; daarom is gelijktijdig gebruik met OCT2-remmers, als cimetidine gecontraïndiceerd. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met andere substraten zijn van OCT2, bijvoorbeeld carvedilol, propranolol en metformine.

Overig: Aanbevolen wordt voor en regelmatig tijdens de behandeling bij alle patiënten de nierfunctie te controleren (in het bijzonder bij ouderen).

Discussie Fampridine is niet onderzocht bij patiënten met convulsies, epilepsie in de anamnese of met cardiovasculaire aandoeningen; deze patiënten waren van de studies uitgesloten. Verder ontbreken gegevens bij oudere MS-patiënten en met cardiovasculaire aandoeningen.

Conclusie. Fampridine kan niet worden toegepast bij patiënten met epilepsie. Gegevens bij ouderen en patiënten met cardiovasculaire aandoeningen ontbreken.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 8. Gebruiksgemak van fampridine mga en vergeleken behandelingen

	<i>fampridine mga</i>	<i>fampridine als apotheekbereiding (4-AP)</i>
toedieningswijze	oraal	oraal
Toedieningsfrequentie	2x/dag	4x/dag

Conclusie. Fampridine mga heeft het voordeel dat het maar 2 maal daags wordt toegediend vergeleken met 4x daags bij fampridine als apotheekbereiding.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Toelichting: Ten opzichte van fampridine als apotheekbereiding (=4-AP) zijn er onvoldoende gegevens en is geen indirecte vergelijking mogelijk. Het gaat echter om dezelfde werkzame stof, alleen de formulering verschilt (geen gereguleerde afgifte). Omdat hiervan uit onderzoek geen nadeel is aangetoond, is de conclusie therapeutisch gelijke waarde.

Ook ten opzichte van oefentherapie/fysiotherapie, zijn er onvoldoende gegevens en is geen indirecte vergelijking in kwantitatieve zin mogelijk. Hier is de situatie mede om onderstaande redenen echter geheel anders, waardoor de conclusie therapeutische minderwaarde is. Uit reviews komt voor oefentherapie/fysiotherapie een klinisch relevant effect op mobiliteit naar voren, terwijl een dergelijk effect voor fampridine nog in nader onderzoek aangetoond moet worden. Hoewel in onderzoek van oefentherapie/fysiotherapie een gunstig effect op de mobiliteit is aangetoond, is in de onderzoeken met fampridine niet aangegeven of (of welk deel van de) patiënten hiermee ook werd behandeld. In het verlengde hiervan heeft in de concept CBO richtlijn Multiple Sclerose, 2011 oefentherapie/fysiotherapie wel een plaats bij MS met beperkte mobiliteit en fampridine niet. Daarnaast wijst de CFH op de smalle therapeutische breedte van fampridine.

Eindconclusie: Ter verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose (EDSS 4-7) heeft fampridine mga een gelijke therapeutische waarde als fampridine als apotheekbereiding (=4-AP).

Ter verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose (EDSS 4-7) heeft fampridine mga een therapeutische minderwaarde ten opzichte van oefentherapie/fysiotherapie. Er is geen bewezen plaats voor fampridine in de therapie, niet voor fampridine mga en ook niet voor fampridine als apotheekbereiding (=4-AP).

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Fampridine (Fampyra®) heeft, evenals de apotheekbereiding met 4-aminopyridine, een therapeutische meerwaarde bij de verbetering van het lopen bij volwassen patiënten met multiple sclerose (EDSS 4-7). Fampridine heeft als product met vertraagde afgifte het voordeel dat het een beter farmacokinetisch profiel heeft. Dit maakt het vanwege de smalle therapeutische breedte mogelijk om bijwerkingen, zoals epileptische insulten, te voorkomen als gevolg van de te hoge piekconcentraties, zoals men die ziet bij apotheekbereidingen van 4-aminopyridine met onmiddellijke afgifte. Verder is het gebruiksgemak van fampridine met vertraagde afgifte groter dan van 4-aminopyridine vanwege de twee- in plaats van viermaal daagse toepassing. Vooralsnog zijn beide middelen echter als therapeutisch gelijkwaardig te beschouwen. Aangezien er geen enkel ander geneesmiddel voor deze indicatie in het GVS is opgenomen, is fampridine niet onderling vervangbaar met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel en kan het niet worden opgenomen op bijlage 1A. Fampridine komt daarom in aanmerking voor opname op bijlage 1B. De CHMP concludeerde dat het op de markt brengen van fampridine voorziet in een tot nu toe onvervulde behandelbehoefte”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De CFH stemt in met de claim voor een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van de apotheekbereidingen met 4-aminopyridine. Dat door de formulering met gereguleerde afgifte (Fampyra®) bijwerkingen van fampridine, zoals epileptische insulten, voorkomen kunnen worden, is immers een theoretische veronderstelling die niet met onderzoeksgegevens is onderbouwd. De claim voor een therapeutische meerwaarde boven de best ondersteunende zorg acht de CFH echter onvoldoende onderbouwd. In de studies met fampridine mga is niet aangegeven of patiënten (in het verleden) waren ingesteld op oefentherapie/fysiotherapie of dat daar tijdens de studie veranderingen in mochten worden aangebracht. Fampridine geeft een statistisch significante verbetering van de loopsnelheid (T25FW) ten opzichte van placebo (met 37,3% vs 8,9%). De klinische betekenis van dit verschil is echter niet duidelijk: de tijdsverschillen waarin 25 feet (=7,6 m) wordt afgelegd zijn erg gering. Dit geldt ook voor de subgroep responders. Ook de (gedeeltelijke posthoc) analyse die is toegepast om bij responders een klinisch relevant effect aan te tonen acht de CFH onvoldoende bewijs. Daarnaast wijst de CFH op de smalle therapeutische breedte van fampridine.

5. Literatuur

Zie eindnoten

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 17 december 2012.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 2B20 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

CFH-advies

Er is geen bewezen plaats voor fampridine in de therapie. Voordelen ten opzichte van fampridine als apotheekbereiding (4-aminopyridine) zijn niet vastgesteld. Op dit moment zijn er onvoldoende studiegegevens om de waarde van het effect van fampridine op het loopvermogen vast te stellen, ook bij de subgroep van responders op de T25FW-test. De CFH wijst op de smalle therapeutische breedte van fampridine.

-
- ¹ Zwanikken CP (MS Centrum Nijmegen). Wat is multiple sclerose en wat is het beloop? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheid en ziekte\Ziekten en aandoeningen\Zenuwstelsel en zintuigen\Multiple sclerose (MS), 8 april 2008. Nationaal Kompas Volksgezondheid, versie 4.7, 22 maart 2012.
- ² Gommer AM (RIVM), Poos MJJC (RIVM). Cijfers multiple sclerose (prevalentie, incidentie en sterfte) uit de VTV 2010. In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheid en ziekte\Ziekten en aandoeningen\Zenuwstelsel en zintuigen\Multiple sclerose (MS), 17 mei 2010. Nationaal Kompas Volksgezondheid, versie 4.3, 6 april 2011.
- ³ 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.
- ⁴ 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;68:494-502.
- ⁵ 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;373(9665):732-8.
- ⁶ 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;71(15):1134-41.
- 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;13:357-68.
- ⁸ Solari A, Uitdehaag B, Giuliani G, et al. Aminopyridines for symptomatic treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD001330. Review. PubMed PMID: 12804404. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2009.
- ⁹ Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BMJ, Kwakkel G. Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD003980. DOI: 10.1002/14651858.CD003980.pub2.
- ¹⁰ Asano M, Dawes DJ, Arafah A, et al. What does a structured review of the effectiveness of exercise interventions for persons with multiple sclerosis tell us about the challenges of designing trials? *Mult Scler* 2009;15:412-421.
- ¹¹ Snook EM, Motl RW. Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair* 2009;23:108-116.
- ¹² Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T, Amatya B. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD006036. DOI: 10.1002/14651858.CD006036.pub2.
- ¹³ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report Fampyra fampridine 23 June 2011. EMA/555661/2011 Procedure No. EMA/H/C/002097
- ¹⁴ 20/07/2011 Fampyra -EMA/H/C/002097 -N/003. Last updated 27/03/2012.
- ¹⁵ Conceptrichtlijn Diagnostiek, Behandeling en Functioneren bij Multiple Sclerose. CBO 2011. (concept-versie dd 21-4-2011: voor het laatst geraadpleegd op de CBO-site op 3 december 2012)
- ¹⁶ National Collaborating Centre for Chronic Conditions for NHS and NICE. Multiple sclerosis, National clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. Royal College of Physicians of London. 2004.
- ¹⁷ J Smelik, M Jansen. Rapport Fysiotherapie bij MS. P000264. 2 maart 2012. Marktonderzoeksbureau Smelik Abrahams Morssinkhof.
- ¹⁸ Kryscio RJ. Fampridine for MS responders: clinically relevant or hypothesis generating? *Neurology*. 2008;71:1130-1.
- ¹⁹ van Winsen LM, Kragt JJ, Hoogervorst EL, Polman CH, Uitdehaag BM. Outcome measurement in multiple sclerosis: detection of clinically relevant improvement. *Mult Scler* 2010;16:604-610.
- ²⁰ Coleman CI, Sobieraj DM, Marinucci LN. Minimally important clinical difference of the Timed 25-Foot Walk Test: results from a randomized controlled trial in patients with multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2012 Jan;28(1):49-56. Epub 2011 Nov 23
- ²¹ Bosma LV, Kragt JJ, Knol DL, et al. Clinical scales in progressive MS: predicting long-term disability. *Mult Scler*. 2012;18:345-50.
- ²² Dalgas U, Stenager E. Exercise and disease progression in multiple sclerosis: can exercise slow down the progression of multiple sclerosis? *Ther Adv Neurol Disord*. 2012;5:81-95.
- ²³ Polman CH, Bertelsmann FW, et al. 4-Aminopyridine is superior to 3,4-diaminopyridine in the treatment of patients with multiple sclerosis.