

Fampridina

Indicació avaluada:

Millora de la marxa en pacients amb esclerosi múltiple amb discapacitat en la marxa

Informe tècnic del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (CAMHDA)

12 de maig de 2015

Actualització: 25 d'abril de 2019

1.- Identificació del fàrmac i autors de l'informe

Fàrmac: Fampridina

Comissió farmacoterapèutica de referència: Oficina Tècnica del PHMHDA i CFT de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Conflicte d'interès: els autors d'aquest informe declaren no tenir cap conflicte d'interès

Actualització abril 2019: Consell Assessor de la Medicació Hospitalària (CAMH) del Programa d'harmonització farmacoterapèutica i Gerència d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut

2.- Sol·licitud i dades del procés d'avaluació

Indicació avaluada:

Millora de la marxa en pacients amb esclerosi múltiple amb discapacitat en la marxa (EDSS 4 a 7).

3.- Àrea descriptiva

3.1.- Àrea descriptiva del medicament

Nom genèric: Fampridina

Nom comercial: Fampyra®

Laboratori: Biogen Netherlands B.V.

Grup terapèutic: Denominació. Altres fàrmacs del sistema nerviós

Codi ATC: N07XX07

Via d'administració: oral

Tipus de dispensació: Hospitalària

Via de registre: Centralitzat (EMA)

Presentacions i preus			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	CN	(PVL notificat + IVA) - deducció facturació RDL 8/2010*
Fampyra® 10 mg comprimits d'alliberació prolongada	28	687086	102,50 €
Fampyra® 10 mg comprimits d'alliberació prolongada	56	687088	203,50 €

*Consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), abril 2019

El finançament de fampridina es va condicionar al compromís adquirit per laboratori de subministrar de forma gratuïta i sense cap cost per al SNS el tractament de prova (2 setmanes) per a la identificació dels pacients responsius, avaluant la resposta d'acord amb els termes recollits en la fitxa tècnica, mitjançant criteris clínics objectius establerts d'evidència de millora.

3.2.- Àrea descriptiva del problema de salut

3.2.a- Descripció estructurada del problema de salut

L'esclerosi múltiple (EM) és una malaltia crònica del sistema nerviós central (SNC) que es caracteritza per inflamació, desmielinització, cicatrització glial i degeneració axonal.¹ La seva etiologia no és del tot coneguda, tot i que es creu que es tracta d'una malaltia autoimmune multifactorial desencadenada per algun factor ambiental desconegut associat a una predisposició genètica.

S'estima que a nivell mundial, l'EM afecta a 2,5 milions de persones.² La prevalença a Espanya se situa al voltant de 80-100 casos per 100.000 habitants. Això implica que quasi 50.000 persones estan afectades d'EM a Espanya.^{3,4,5} És la causa més important de discapacitat no traumàtica en l'adult jove i també és una malaltia capaç de reduir significativament l'esperança de vida. Sol aparèixer entre la segona i la quarta dècada de la vida i presenta un curs clínic variable i impredecible. És més freqüent en dones que en homes (dos terços dels pacients són dones).

Clàssicament, l'EM s'ha classificat en 4 categories clíniques en funció de l'aparició i/o freqüència de brotades i el patró de la progressió de la malaltia (Lublin, 1996)⁶: esclerosi múltiple recidivant i remitent (EM-RR), esclerosi múltiple secundària progressiva (EM-SP), esclerosi múltiple primària progressiva (EM-PP), i esclerosi múltiple progressiva recidivant (EM-PR).

Recentment, s'ha revisat la classificació establerta per a l'EM i s'ha considerat necessària la seva modificació, adequant-la als coneixements actuals de la patologia⁷:

- L'EM-RR pot ser classificada en EM-RR activa i EM-RR no activa. Per ser classificada com a activa ha de presentar activitat clínica (brotades) o activitat radiològica (lesions realçades de gadolini o lesions noves o augmentades en T2) amb avaluació mínima anual.
- L'EM progressiva, sigui primària o secundària, es subclassifica en 4 subcategories: activa i amb progressió, activa sense progressió, no activa però amb progressió, i no activa i sense progressió (EM estable). L'EM-PR com a tal desapareix i passa a ser categoritzada com a EM-PP amb activitat.

Aproximadament el 85% dels pacients presenten inicialment el fenotip d'**EM-RR**, que es caracteritza per episodis aguts i impredecibles de disfunció neurològica (brotades) amb recuperació variable (completa o amb seqüeles i dèficit residual després de la recuperació), i un període d'estabilitat clínica (sense progressió de la malaltia). Més del 50% dels pacients amb EM-RR desenvolupa **EM-SP** després d'uns 10 anys aproximadament de l'inici de la malaltia, que es caracteritza per un empitjorament neurològic sostingut amb o sense brotades sobreafegides, després d'un període inicial d'EM-RR.

El terme EM recidivant (**EMR**) fa referència tant a l'EM-RR com a l'EM-SP que continua cursant amb brotades.

L'**EM-PP** és la forma clínica menys freqüent i representa el 10-15 % dels pacients. Es manifesta amb un empitjorament neurològic progressiu des de l'inici de la malaltia amb infreqüents brotades sobreafegides. La mitjana d'edat d'inici es situa al voltant dels 40 anys. La mediana de temps que aquests pacients necessiten ajuda per caminar es calcula d'uns 8 anys i menys de 20 anys per haver d'utilitzar cadira de rodes, el doble de ràpid que els pacients que debuten amb EM-RR.²

Una proporció més elevada de pacients amb EM-PP presenten d'inici deteriorament motor, atàxia cerebel·losa i símptomes del tronc cerebral en comparació als pacients que debuten amb EM-RR. La taxa de progressió de la discapacitat, un cop s'estableix una progressió constant, no sembla que difereixi entre els diferents subtipus.

Les brotades es consideren l'expressió clínica de les lesions focals inflamatòries agudes mentre que la progressió de la discapacitat està més associada a la desmielinització, el deteriorament de la remielinització, la pèrdua axonal i la pèrdua neuronal. La progressió de la discapacitat independentment de les brotades és un fenomen comú tant en l'EMR com en l'EM-PP.

Els principals símptomes de l'EM són conseqüència d'aquesta desmielinització progressiva, i inclouen símptomes sensorials en les extremitats o la cara, la pèrdua de visió, diplopia, problemes de bufeta, atàxia, mielitis transversa aguda, debilitat motora aguda o subaguda, alteracions de la marxa i l'equilibri, vertigen i el dolor.⁸ La combinació d'aquests símptomes acaba produint un deteriorament de la capacitat de la marxa.

Fins el 90% dels pacients amb EM experimenten algun grau de reducció de la mobilitat als 10 anys del diagnòstic.⁹ Aquesta reducció en la capacitat de la marxa és progressiva: els pacients presenten una limitació irreversible de la deambulació (EDSS¹ 4) aproximadament als 8 anys del diagnòstic d'EM, i acaben necessitant d'ajuda unilateral per caminar (EDSS 6) als 20 anys i cadira de rodes (EDSS 7-8) als 30 anys.^{10,11}

Mantenir la mobilitat és molt important per a la qualitat de vida dels pacients amb EM. En un estudi realitzat en pacients amb EM i algun grau de dificultat de la marxa, un 73% dels pacients referien que la disminució de la velocitat de la marxa afectava a les seves activitats de la vida diària, com anar a la botiga més propera, fer les feines de casa o creuar el carrer, entre d'altres.¹²

3.2.b- Tractament actual de la malaltia: evidències.⁸

No existeix un tractament curatiu per a l'EM. L'objectiu del tractament és el control de l'activitat de la malaltia per reduir la freqüència i la gravetat de les brotades i prevenir o retardar l'acumulació de la discapacitat. L'ideal del tractament de l'EM és la consecució del control clínic complet (absència de brotades i de progressió) i de neuroimatge (estabilització de les lesions en ressonància magnètica), cosa que es denomina NEDA (de l'anglès: *no evidence of disease activity*).¹³ El tractament de l'EM inclou tant el tractament simptomàtic de les complicacions, com el tractament de les brotades agudes (corticoides) i les teràpies modificadores de la malaltia (TMM).

Per al maneig simptomàtic de les alteracions de la marxa en l'EM hi ha disponibles tractaments no farmacològics com la fisioteràpia, la teràpia ocupacional i l'ús d'ajudes a la

¹ Escala EDSS o escala de discapacitat ampliada de Kurtzke: escala no lineal i menys sensible als estadis inicials de l'EM. L'EDSS se centra en la màxima distància de deambulació i la capacitat per dur a terme tasques de cura personal, menjar i comunicar-se. La puntuació varia de 0,0 (normal) a 10,0 (mort a causa de l'EM).

Puntuació 4: el pacient deambula sense limitacions, és autosuficient, i es mou d'un lloc a un altre al voltant de 12 hores/dia malgrat una incapacitat relativament important d'acord a un grau 4 en un dels vuit sistemes funcionals (els restants entre 0 i 1). Capaç de caminar sense ajuda o descans uns 500 metres.

Puntuació 5: camina sense ajuda o descans al voltant de 200 metres, la seva incapacitat és suficient per afectar en funcions de la vida diària (per exemple treballar tot el dia sense mesures especials).

Puntuació 6: el pacient requereix ajuda intermitent o constant (bastó o mulettes) per caminar 100 metres amb o sense descans.

Puntuació 7: pacient incapaç de caminar més d'uns passos, fins i tot amb ajuda, bàsicament confinat a una cadira de rodes i possibilitat de traslladar-se d'aquesta a un altre lloc, o és autònom per anar al lavabo durant 12 hores al dia.

mobilitat en els moments necessaris. En alguns casos, també s'utilitzen medicaments per controlar els símptomes, com el baclofè, la tizanidina o la fampridina.

Característiques comparades amb altres fàrmacs amb la mateixa indicació.

No existeixen alternatives disponibles per a la mateixa indicació. Actualment els pacients amb discapacitat de la marxa es tracten amb fisioteràpia.

4.- Àrea d'acció farmacològica ¹⁴

4.1 Mecanisme d'acció.

La mielina és una membrana que recobreix els axons neuronals exceptuant unes zones denominades nòduls de Ranvier. Aquesta membrana actua com a aïllant electroquímic, permetent que l'impuls nerviós es transmeti de nòdul a nòdul i garantint així la ràpida conducció dels impulsos nerviosos a través de les fibres nervioses. Una adequada conducció dels impulsos nerviosos és imprescindible per a garantir les funcions motrius i sensorials.

La desmielinització dels axons neuronals característica de l'EM, exposa els canals de potassi presents a la membrana axonal, produint la sortida incontrolada de potassi. Quan l'impuls elèctric arriba a un axó desmielinitzat, es tradueix en la disminució de la velocitat de conducció, la incapacitat per mantenir descàrregues repetitives d'impulsos i el fracàs de la conducció.

Fampridina actua bloquejant els canals de potassi i redueix la fuga de corrent iònic a través d'aquests canals, i, per tant, prolonga la repolarització i intensifica la formació del potencial d'acció als axons desmielinitzats. Així millora la funció neurològica. A l'intensificar la formació del potencial d'acció, podria ser que es conduïssin més impulsos al sistema nerviós central.

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació.

EMA (20/07/2011) i AEMPS (16/01/2012): Fampyra[®] (fampridina)

Està aprovat per a millorar la marxa en pacients adults amb EM amb discapacitat de la marxa (EDSS 4-7).

El procés d'aprovació a Europa ha sigut el següent:

- *Gener 2011:* el CHMP emet una opinió negativa de fampridina degut al balanç benefici-risc.
- *Juliol 2011:* S'autoritza fampridina amb una aprovació condicional lligada a la realització d'un estudi a llarg termini de l'eficàcia i la seguretat, on s'estudiïn altres variables clíniques (efecte sobre la resistència i l'equilibri) que demostrin un benefici clínic. Aquesta aprovació es va realitzar després que el CHMP revisés l'evidència disponible i consultés amb un panell d'experts sobre la rellevància clínic dels resultats obtinguts.
- *2017:* Amb la base de l'estudi ENHANCE/NCT02219932, el CHMP recomana la concessió de l'autorització de comercialització plena, no subjecta a obligacions específiques, al març del 2017, que es ratificada per la Comissió Europea al maig del mateix any.

FDA (22/01/2010): Ampyra® (dalfampridina²)

Indicat per a millorar la marxa en pacients adults amb esclerosi múltiple amb discapacitat de la marxa (EDSS 4-7).

4.3 Posologia, forma de preparació i administració.

La dosi recomanada és d'un comprimit d'alliberació prolongada de 10 mg dos cops al dia.

Els comprimits s'han de prendre sense aliments. El comprimit d'alliberació perllongada, s'ha d'empassar sencer, no s'ha de dividir, triturar, dissoldre, llepar o mastegar.

Inici i avaluació del tractament amb fampridina:

- La prescripció inicial s'ha de limitar a un període de 2 a 4 setmanes de tractament, ja que generalment els beneficis clínics han de ser identificats en un termini de 2 a 4 setmanes després de començar el tractament.
- Es recomana realitzar una valoració de la capacitat de la marxa (per exemple el T25FW o l'MSWS-12) per avaluar la millora després de 2 a 4 setmanes. Si no s'observa cap millora³, s'ha de suspendre el tractament.
- S'ha de suspendre el tractament si els pacients no notifiquen cap benefici.

Revaluació del tractament amb fampridina:

- Si s'observa un empitjorament de la capacitat de la marxa s' haurà de considerar la interrupció del tractament per tornar a valorar el benefici del fàrmac.
- La revaluació ha d'incloure: retirada del fàrmac i realització d'una valoració de la capacitat de la marxa.
- S'ha de retirar el tractament si els pacients deixen d'obtenir benefici en la marxa.

4.4. Utilització en poblacions especials

Pediatria:

No es disposa de dades. No s'ha establert la seguretat i l'eficàcia de fampridina en pacients ≤18 anys.

Edat avançada (>65 anys):

S'ha de comprovar la funció renal en persones d'edat avançada abans d'iniciar fampridina i es recomana controlar-la durant el tractament.

Embaràs i lactància:

Hi ha dades limitades sobre l'ús de fampridina en dones embarassades. Els estudis realitzats en animals han mostrat toxicitat en la reproducció. Com a mesura de precaució, es prefereix evitar l'ús de fampridina durant l'embaràs.

Es desconeix si fampridina s'excreta per la llet materna humana o animal. No es recomana utilitzar-la durant la lactància.

Insuficiència renal:

Fampridina està contraindicada en pacients amb insuficiència renal lleu, moderada i greu (aclariment de creatinina <80 ml/min).

² L'FDA va considerar que el nom genèric fampridina (4-aminopiridina) era molt semblant al d'un altre fàrmac ja aprovat (mifampridina) i que podia conduir a errors. L'FDA va demanar al laboratori realitzar un canvi del nom genèric.

³ A la fitxa tècnica no s'especifiquen les definicions del termes: millora, benefici en la marxa i empitjorament de la capacitat de la marxa; que es fan servir per decidir el manteniment o retirada del tractament amb fampridina.

Insuficiència hepàtica:

No és necessari ajustar la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica.

4.5 Farmacocinètica

Absorció:

Administrada per via oral s'absorbeix ràpida i completament al tracte gastrointestinal. Biodisponibilitat relativa (respecte a una solució oral acuosa): 95%.

Té un marge terapèutic estret.

Quan els comprimits es prenen amb aliments la $C_{m\grave{a}x}$ augmenta en un 15-23%. Donat que existeix una clara relació entre la $C_{m\grave{a}x}$ i les reaccions adverses relacionades amb la dosi, es recomana prendre el fàrmac sense aliments.

Distribució:

Medicament liposoluble que travessa fàcilment la barrera hematoencefàlica.

Unió a proteïnes plasmàtiques (al plasma humà): 3-7%

Volum de distribució: 2,6 l/kg aproximadament

No és substrat de la glicoproteïna P.

Metabolisme:

Oxidació a 3-hidroxi-4-aminopiridina mitjançant el CYP2E1 i conjugació addicional a sulfat 3-hidroxi-4-aminopiridina. No es va trobar activitat farmacològica dels metabòlits *in vitro*.

Eliminació:

Via principal d'eliminació: excreció renal (≈ 90% fàrmac inalterat a orina a las 24 hores).

La secreció renal activa (mitjançant el transportador de cations orgànics 2-OCT2) representa aproximadament el 60%.

Semivida d'eliminació terminal: 6 h.

5.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

5.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

Es disposa dels informes d'avaluació EPAR^{15,16} de l'EMA i del CDER¹⁷ de l'FDA de fampridina.

Es disposa dels estudis pivot descrits a l'EPAR de l'autorització condicional¹⁵, al CDER i a les seves publicacions respectives:

Estudi MS-F203/ NCT00127530: Double-Blind, Placebo-Controlled, 21-Week, Parallel Group Study to Evaluate Safety and Efficacy of Oral Fampridine-SR in Subjects With Multiple Sclerosis¹⁸

Estudi MS-F204/ NCT00483652: Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Evaluate Safety and Efficacy of Oral Fampridine-SR (10 mg b.i.d. [Bis in Die, Twice Daily]) in Patients With Multiple Sclerosis¹⁹

Posteriorment a l'autorització del fàrmac per l'EMA i l'FDA s'han publicat els dos estudis d'extensió dels assaigs pivot:

Estudi MS-F203EXT/ NCT00648908: Phase 3 Open-Label Extension Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Activity of Oral Fampridine-SR in Subjects With Multiple Sclerosis Who Participated in the MS-F203 Trial²⁰

Estudi MS-F204EXT/ NCT00649792: Phase 3 Open-Label Extension Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Activity of Oral Fampridine-SR in Patients With Multiple Sclerosis Who Participated in the MS-F204 Trial²⁰

Finalment, es disposa de l'estudi la realització del qual es va lligar a l'aprovació condicional rebuda al juliol del 2011, i en els resultats del qual es va fonamentar l'aprovació plena rebuda al maig del 2017. Aquest estudi està descrit en l'EPAR de l'autorització plena¹⁶ i en una publicació:

Estudi ENHANCE/ NCT02219932: A Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study to Assess the Long-Term Efficacy and Safety of Prolonged Release Fampridine (BIIB041) 10 mg, Administered Twice Daily in Subjects With Multiple Sclerosis.²¹

5.2.a Variables utilitzades als assaigs.

Estudis pivots i d'extensió

Variable principal	Comentaris									
A. Taxa de responsius al test de velocitat de la marxa (T25FW)	<p>Pacients que aconseguen una milloria en la velocitat de la marxa mesurada amb el T25FW* en 3 de 4 visites realitzades durant el període de tractament (visites 3-6) vers el valor de velocitat màxim mesurat en les altres 5 visites del període sense tractament.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Visites període sense tractament (Valors basals)</th> <th>Visites d'avaluació d'eficàcia del període de tractament</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MS-F203</td> <td>Cribratge, V0, V1, V2, V7</td> <td>V3, V4, V5, V6</td> </tr> <tr> <td>MS-F204</td> <td>Cribratge, V0, V1, V2, V8</td> <td>V3, V4, V5, V6</td> </tr> </tbody> </table> <p>Consultar l'apartat 5.2.b Resultat dels assaigs clínics per veure amb més detall en quin moment es van realitzar les visites.</p> <p>No es defineix la magnitud del canvi que es considerava millora clínicament rellevant.</p>		Visites període sense tractament (Valors basals)	Visites d'avaluació d'eficàcia del període de tractament	MS-F203	Cribratge, V0, V1, V2, V7	V3, V4, V5, V6	MS-F204	Cribratge, V0, V1, V2, V8	V3, V4, V5, V6
	Visites període sense tractament (Valors basals)	Visites d'avaluació d'eficàcia del període de tractament								
MS-F203	Cribratge, V0, V1, V2, V7	V3, V4, V5, V6								
MS-F204	Cribratge, V0, V1, V2, V8	V3, V4, V5, V6								
Covariables primàries										
B. Canvi final en la velocitat de la marxa	<p>Millora assolida en la velocitat de la marxa segons el T25FW*, mitjana dels dos valors de l'última visita durant el període de tractament (V6) respecte a la mitjana de les visites pre-aleatorització (V0-V1).</p> <p>No es defineix la magnitud del canvi que es considerava millora clínicament rellevant.</p>									
C. Canvi mig en la velocitat de la marxa	<p>Millora assolida en la velocitat de la marxa segons el T25FW*, mitjana dels valors durant el període de tractament respecte a la mitjana de les visites pre-aleatorització (V0-V1).</p> <p>Mesura els canvis en velocitat en percentatge.</p> <p>Es considerava clínicament rellevant un increment del 20% en la velocitat de la marxa.</p>									
<p>*Timed 25 Foot Walk test (T25FW)</p> <p>Avalua la funció i mobilitat de les extremitats inferiors.</p> <p>Prova cronometrada, en la qual al pacient se li demana caminar tan ràpidament com li sigui possible, des de l'inici fins al final d'una línia clarament marcada que mesura 25 peus (7,62 m). El test es passa dos cops per visita en un interval màxim de 5 minuts, i el resultat (temps en segons) és el valor mitjà de les dues mesures. Temps màxim permès: 3 minuts</p> <p><u>Valors de referència:</u> Valors màxims aproximats en una persona sana (edat 20-79 anys): homes 3-3.9 segons/dones 3.1-4,4 segons.²²</p> <p>Test realitzat a totes les visites dels estudis.</p>										

Variable secundàries d'interès	Comentaris
D. Canvis a la puntuació de l'escala MSWS-12	MSWS-12: 12 ítem MS walking scale Escala subjectiva que valora el grau discapacitat del pacient: percepcions subjectives sobre l'impacte de l'EM sobre la marxa. Qüestionari de 12 preguntes en el que es valora en quin grau l'EM va afectar a determinades activitats en les últimes dues setmanes, amb 5 possibles respostes: 1=gens en absolut, 2= una mica, 3=moderadament, 4= bastant, 5= moltíssim. Puntuació del test:12-60. Generalment s'expressa com un percentatge: (0=mínima discapacitat,100= màxima discapacitat). Prova realitzada a les visites V0, V2-V8 <i>al MS-F203 i V0, V2-V6 i V8 al MS-F204</i>
E. Canvis a la puntuació de l'escala LEMMT	LEMMT: Lower Extremity Manual Muscle Test Canvis mig durant el període doble cec respecte el basal en l'escala de <u>força a la musculatura de membres inferiors</u> front a una resistència. 4 Grups de músculs avaluats bilateralment: flexors, dorsals del turmell, flexors del maluc, extensors del genoll i flexors del genoll. <u>Puntuació:</u> cada grup de músculs s'avalua del 0-5 (0= sense moviment muscular, 5=contracció muscular normal) <i>Test realitzat a totes les visites.</i>
F. Canvis a la puntuació de l'escala Ashworth	Canvis en l'escala basada en l'exploració física que avalua l'espasticitat o to de diferents grups musculars. 3 Grups de músculs avaluats bilateralment: abductors del genoll, extensors del genoll i flexors del genoll. Puntuació: 1- 5: (1= normal, no increment del to muscular. 5=rigidesa en flexió i extensió) Test realitzat a totes les visites.
G. SGI (Subject global impression)	Impressió subjectiva del subjecte sobre els efectes que va tenir la medicació o el tractament sobre el seu estat de salut durant la setmana anterior. Puntuació: 1-7 punts (1=terrible, 2=descontent, 3=modestament no satisfet, 4=neutral, 5= modestament satisfet, 6= satisfet , 7=encantat) Test realitzat a les visites V1-V6.
H. CGI (Clinician global impression)	Impressió subjectiva del metge sobre l'estat neurològic del subjecte i l'estat general de salut. Puntuació: 1-7 punts (1= millora molt important, 2= molta millora, 3= alguna millora, 4=sense canvis, 5= una mica pitjor, 6=bastant pitjor, 7= molt pitjor) Test realitzat a visita V6.

Estudi ENHANCE

Variable principal	Comentaris
I. Taxa de responsius a l'escala MSWS-12	<p>MSWS-12: 12 ítem múltiple sclerosis walking scale (vegeu la variable D) MCID: 6,9 punts (poblacional) o 8 punts (individual)</p> <p>Percentatge de pacients que aconsegueixen una millora ≥ 8 punts en l'escala MSWS-12 durant 24 setmanes (puntuació mitjana setmanes 2 a 24 – puntuació mitjana basal ≤ -8).</p> <p>Test realitzat al cribratge, el dia 1 (abans de l'aleatorització) i a les setmanes 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24 (fi del tractament) i 26 (seguiment), o a la discontinuació.</p>
Grup 1 de variables secundàries	Comentaris
J. Taxa de responsius al test TUG	<p>El Timed Up and Go (TUG) és un test objectiu que valora la mobilitat. Es mesura el temps (s) que triga un pacient a aixecar-se des d'una posició asseguda, caminar 3 metres, tornar i seure de nou, i es calcula la velocitat (peus/s) MCID: 15%</p> <p>Percentatge de pacients que aconsegueixen un augment $\geq 15\%$ en la velocitat en el test TUG durant 24 setmanes.</p> <p>Test realitzat al cribratge, el dia 1 (abans de l'aleatorització) i a les setmanes 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24 (fi del tractament) i 26 (seguiment).</p>
K. Canvi en la puntuació de l'escala MSIS-29 PHYS	<p>La Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29) és un qüestionari subjectiu que inclou 29 preguntes que mesuren l'impacte físic (PHYS, preguntes 1-20) i psicològic (preguntes 21-29) de l'EM. L'MSIS-29 PHYS es calcula sumant els 20 ítems i després transformant la puntuació a una escala de 0 (impacte mínim) a 100 (impacte extrem). MCID: 7,5 – 8 punts</p> <p>Canvi mitjà en la puntuació de l'escala MSIS-29 PHYS durant 24 setmanes respecte a la basal.</p> <p>Test realitzat al cribratge, el dia 1 (abans de l'aleatorització) i a les setmanes 2, 4, 8, 12, 16, 20 i 24 (fi del tractament).</p>
Grup 2 de variables secundàries	Comentaris
L. Canvi en la puntuació de l'escala BBS	<p>La Berg Balance Scale (BBS) és un test objectiu que avalua l'equilibri estàtic i dinàmic. Inclou 14 tasques relacionades amb l'equilibri que es puntuen de 0 (incapaç de fer-la) a 4 (capaç de fer-la de forma independent). La puntuació total va de 0 (equilibri escàs) a 56 (bon equilibri).</p> <p>Canvi mitjà en la puntuació de l'escala BBS durant 24 setmanes respecte a la basal.</p> <p>Test realitzat al cribratge, el dia 1 (abans de l'aleatorització) i a les setmanes 2, 12 i 24 (fi del tractament).</p>
M. Canvi en la puntuació de l'escala ABILHAND	<p>L'ABILHAND és un qüestionari subjectiu que mesura la dificultat percebuda pel pacient en el desenvolupament de 56 activitats manuals de la vida diària durant els 3 mesos previs. Cada activitat es puntua amb 0 (impossible), 1 (difícil) o 2 (fàcil). La puntuació es transforma en una escala de 0 a 100, de manera que com més alta és la puntuació millor és l'habilitat manual. MCID: no determinada per a pacients amb EM</p> <p>Canvi mitjà en la puntuació de l'escala ABILHAND durant 24 setmanes respecte a la basal.</p> <p>Test realitzat al cribratge, el dia 1 (abans de l'aleatorització) i a les setmanes 2, 12 i 20.</p>

EM: esclerosi múltiple; MCID: mínima diferència clínicament rellevant

5.2.b Resultats dels assaigs clínics

Estudis pivots

Estudi MS-F203

Pacients: 301 pacients diagnosticats d'EM

Disseny: fase III, aleatoritzat (3:1), multicèntric (33 centres EEUU i Canadà), doble cec, controlat amb placebo.

Tractament:

Després del cribratge, els pacients passaven a un període de *run-in* amb placebo durant 2 setmanes. Al final de la setmana 2, s'iniciava el període doble cec i els pacients s'aleatoritzaven a:

Grup actiu (N=229): Fampridina 10 mg cada 12 hores

Grup control (N=79): Placebo cada 12 hores

14 setmanes de tractament

Es permetia l'ús de dispositius d'ajuda, sempre i quan s'utilitzés de forma constant durant totes les visites.

Durada de l'estudi: 21 setmanes;

Visites:

Cribratge	Tractament amb placebo		Període de tractament		Període de seguiment	
Setmana -4	V0	Setmana -2	V2	Setmana 0	V7	Setmana 16
	V1	Setmana -1	V3	Setmana 2	V8	Setmana 18
			V4	Setmana 6		
			V5	Setmana 10		
			V6	Setmana 14		

Variable principal: Taxa de responsius al test de velocitat de la marxa T25FW. Realment la variable principal es una variable combinada que avalua 3 variables en tres etapes:

1. Determinar la variable principal: Taxa de responsius en el grup de tractament amb fampridina i amb placebo.
2. Validar la significació clínica de la taxa de responsius mesurada en la primera etapa: canvis en el MSWS-12 durant el període doble cec entre els responsius i els no responsius.
3. Demostrar el manteniment de la milloria en la velocitat de la marxa a l'última visita: diferències en el canvi final en la velocitat de la marxa entre els pacients fampridina-responsius i placebo

Criteris d'inclusió: 18-70 anys, diagnosticats d'EM, capaços de completar la prova T25FW durant el cribratge entre 8 i 45 segons (Velocitat: 1,8 - 3,1 peus/s) i sense canvis en la medicació concomitant com a mínim durant les tres setmanes prèvies al cribratge.

Criteris d'exclusió: exacerbació de la malaltia durant el cribratge, història de marejos, evidència d'activitat epilèptica en l'EEG, alteracions cardíaques, iniciar un tractament modificador de la malaltia 90 dies abans del cribratge o qualsevol canvi a la dosi d'aquests fàrmacs 30 dies abans. Pacients que havien rebut tractament amb corticoides 30 dies abans, ciclofosfamida o mitoxantrona en els 6 mesos abans del cribratge.

Pèrdues: 1 de 72 (1,7%) en el grup placebo; 17 de 229 (7,4%) en el grup fampridina.

Tipus d'anàlisi: ITTm (pacients que han rebut medicació i dels quals es disposa com a mínim d'una mesura d'eficàcia de T25FW i MSWS-12 durant el període de tractament doble cec)

Càlcul de la mida de la mostra: són necessàries 180 persones en el grup de fampridina i 80 en el de placebo per grup per tenir una potència del 90% per detectar diferències del 26.8% en la taxa de responsius T25FW, assumint una taxa de responsius del 35,3% en el grup de fampridina i del 8,5% en el grup placebo.

Resultats

Variable avaluada a l'estudi	Fampridina (N=224)	Placebo (N=72)	p
Variable principal			
A. Taxa de responsius al test de velocitat de la marxa (T25FW)	34,8% (78/224)	8,3% (6/72)	p<0,001
-Temps T25FW (segons)	10,8	11,6	

B. Canvi en la velocitat de la marxa comparat amb el basal (peus/segon)	13,88% (0,30)	5,24% (0,11)	0,01
-Basal (peus/segon)	2,02	2,04	
-Final període doble cec (peus/segon)	2,32	2,15	
Variable secundària			
D. Canvi mig en la puntuació MSWS-12 (DS)	-2,84 (0,878)	-0,08 (1,46)	0,084
E. Canvi mig en l'escala LEMMT (DS)	0,13 (0,014)	0,05 (0,024)	0,003
F. Canvi en escala Ashworth (DS)	-0,18 (0,022)	-0,09 (0,037)	0,021
G. SGI, Mitjana (DS)	4,60 (0,07)	4,51 (0,12)	NS
H. CGI, Mitjana (DS)	3,59 (0,06)	3,79 (0,053)	NS

DS: desviació estàndard, NS: no diferències estadísticament significatives

Els pacients de l'estudi tenien una mitjana d'edat de 50,9-51,5 anys, el 60-71% eren dones i el 93 % caucàsics. El temps des del diagnòstic d'EM va ser de 10,8-11,8 anys de mitjana i la puntuació basal mediana de l'EDSS era de 6. Un 66-71% dels pacients rebien tractament modificador de la malaltia i el 49-51% baclofè.

Es va fer una anàlisi de les dades reagrupant els pacients en Responsius (R) i No responsius (NR) independentment de si havien rebut tractament amb fampridina o placebo.

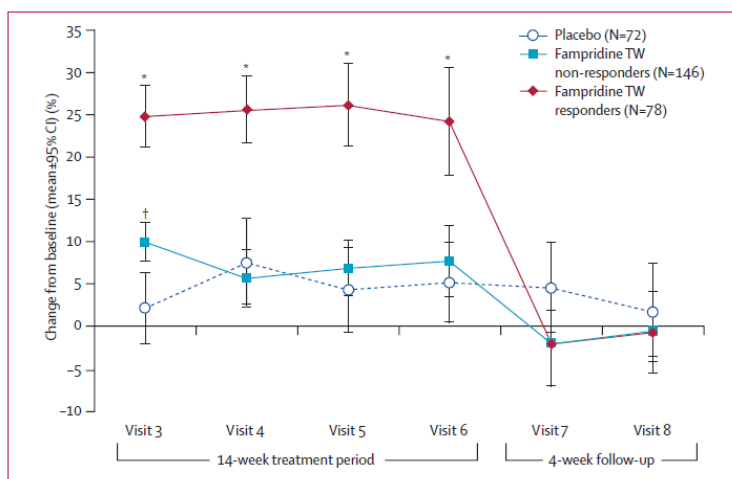
Resultats			
Variable avaluada a l'estudi	Responsius* (N=84)	No responsius* (N=212)	P Responsius vs no responsius
D. Canvi mig en la puntuació MSWS-12	0,05 (-1,48 a 1,57)	-6,84 (-9,65 a -4,02)	0,0002
G. SGI, Mitjana	4,43	4,88	0,001
H. CGI, Mitjana	3,74	3,28	<0,0001

*Responsius: 78 (fampridina) + 6 (placebo)

Es fa una modificació del protocol d'anàlisi de dades i es duu a terme una anàlisi ad-hoc que consisteix en separar els resultats dels pacients tractats amb fampridina en responsius (F-R) i en no responsius (F-NR), per fer una comparació dels resultats F-R vers a placebo.

Resultats				
Variable avaluada a l'estudi	Fampridina-NR (N=146)	Fampridina-R (N=78)	Placebo (N=72)	p F-R vs Placebo
Variable principal				
C. Canvi mig en la velocitat de la marxa respecte el basal (IC95%) Peus/segon	7,5% (5 a 10%) 0,16 (0,11-0,21)	25,2% (21,5 a 28,8%) 0,51(0,41-0,61)	4,7% (1 a 8,4%) 0,10 (0,03-0,17)	<0,001
Variable secundària				
E. Canvi mig en l'escala LEMMT	0,11	0,18	0,04	0,0002
F. Canvi en escala Ashworth (DS)	ND	ND	-0,09	ND

Fampridina-NR: no responsius; Fampridina-R: responsius



Canvi mig en la velocitat de la marxa en cada visita post-aleatorització.

L'efecte de fampridina s'observa a partir de la segona setmana de tractament i es manté durant el període d'estudi.

D'altra banda, l'efecte de fampridina desapareix a les 2 setmanes després de deixar de prendre la medicació.

Estudi MS-F204.

Pacients: 239 pacients diagnosticats d'EM

Disseny: fase III, aleatoritzat (1:1), multicèntric (39 centres EEUU i Canadà), doble cec, controlat amb placebo.

Tractament:

Després del cribratge, els pacients passaven a un període de *run-in* amb placebo durant 2 setmanes. Al final de la setmana 2, s'iniciava el període doble cec i els pacients s'aleatoritzaven a:

Grup actiu (N=120): Fampridina 10 mg cada 12 hores

Grup control (N=119): Placebo cada 12 hores

9 setmanes de tractament

Es permetia l'ús de dispositius d'ajuda, sempre i quan s'utilitzés de forma constant durant totes les visites.

Durada de l'estudi: 14 setmanes.

Visites:

Cribratge	Tractament amb placebo		Període de tractament		Període de seguiment	
Setmana -4	V0	Setmana -2	V2	Setmana 0	V8	Setmana 11
	V1	Setmana -1	V3	Setmana 2		
			V4	Setmana 4		
			V5	Setmana 6		
			V6	Setmana 8		
			V7	Setmana 9		

Estratificació: lloc de tractament

Criteris d'inclusió: 18-70 anys, diagnosticats EM, capaços de completar la prova T25FW durant el cribratge en 8 a 45 segons (Velocitat:1.8 -3.1 peus/s) i sense canvis en la medicació concomitant com a mínim durant les tres setmanes prèvies al cribratge.

Criteris d'exclusió: exacerbació de la malaltia durant el cribratge, història de marejos, evidència d'activitat epilèptica en EEG, alteracions cardíques, iniciar un tractament modificador de la malaltia 90 dies abans del cribratge o qualsevol canvi a la dosi d'aquests fàrmacs 30 dies abans. Pacients que havien rebut tractament amb corticoides 30 dies abans, ciclofosfamida o mitoxantrona en els 6 mesos abans del cribratge.

Pèrdues: 5 de 119 (4,2%) en el grup placebo; 7 de 120 (5,8%) en el grup fampridina.

Tipus d'anàlisi: ITTm (pacients que han rebut medicació i dels quals es disposa com a mínim d'una mesura d'eficàcia de T25FW i MSWS-12 durant el període de tractament doble cec).

Càlcul de la mida de la mostra: són necessàries 92 persones per grup per tenir una potència del 90% per detectar diferències del 20% en la taxa de responsius T25FW, assumint una taxa de responsius del 30% en el grup de fampridina i del 10% en el grup placebo.

Resultats

Variable avaluada a l'estudi	Fampridina (N=119)	Placebo (N=118)	P
Variable principal			
A. Taxa de responsius al test de velocitat de la marxa (T25FW)	42,9% (51/119)	9,3% (11/118)	p<0,001
-Temps T25FW (segons)	10,2	10,5	
B. Canvi en la velocitat de la marxa comparat amb el basal (peus/segon)	14,36% (0,31)	7,74% (0,18)	0,038
-Basal (peus/segon)	2,12	2,21	
-Final període doble cec (peus/segon)	2,43	2,39	
Variable secundària			
D. Canvi mig en la puntuació MSWS-12 (DS)	-2,77 (1,20)	0,87 (1,22)	0,006
E. Canvi mig en l'escala LEMMT (DS)	0,10 (0,024)	0,05 (0,024)	NS
F. Canvi en escala Ashworth (DS)	-0,17 (0,032)	-0,07 (0,033)	0,015
G. SGI, Mitjana (DS)	4,38 (0,11)	4,30 (0,11)	NS
H. CGI, Mitjana de mínims quadrats (DS)	3,54 (0,07)	3,83 (0,07)	0,002

Els pacients de l'estudi tenien una mitjana d'edat de 52 anys, el 62-73% eren dones i el 88-94% de raça blanca. El temps des del diagnòstic d'EM va ser de 12,5-12,75 anys de mitjana i la puntuació basal mediana de l'EDSS era de 6. Un 69% dels pacients rebien tractament modificador de la malaltia i el 41-43% baclofè. Els pacients tractats amb fampridina tenien un índex MSWS-12 basal estadísticament superior als que van ser tractats amb placebo (73,80 vs 67,88 $p < 0,006$).

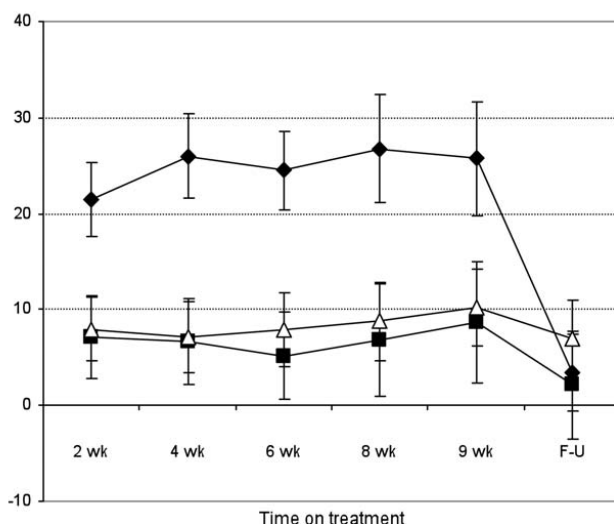
Es va fer una anàlisi de les dades reagrupant els pacients en Responsius (R) i No responsius (NR) independentment de si havien rebut tractament amb fampridina o placebo.

Resultats			
Variable avaluada a l'estudi	Responsius* (N=62)	No responsius* (N=175)	P Responsius vs no responsius
D. Canvi mig en la puntuació MSWS-12 (IC95%)	0,85 (-0,72 a 2,43%)	-6,04 (-9,57 a -2,52%)	<0.001
G. SGI, Mitjana	4,21	4,76	<0.001
H. CGI, Mitjana	3,75	3,38	<0.001

Responsius: 51 (fampridina) + 11 (placebo)

De la mateixa manera que en l'estudi MS-F203, a l'estudi MS-F204 també es fa una modificació del protocol d'anàlisi de dades i es duu a terme una anàlisi *ad-hoc* i es comparen els resultats F-R vers a placebo.

Resultats				
Variable avaluada a l'estudi	Fampridina-NR (N=68)	Fampridina-R (N=51)	Placebo (N=118)	p F-R vs Placebo
Variable principal				
C. Canvi mig en la velocitat de la marxa respecte el basal (IC95%) Peus/segon	6% (2,2 a 9,7%) 0,12 (0,05-0,19)	24,7% (21 a 28,4%) 0,51(0,43-0,59)	7,7% (4,4 a 11%) 0,17	ND
Variable secundària				
E. Canvi mig en l'escala LEMMT	0,048	0,145	0,042	0,028
F. Canvi en escala Ashworth	ND	ND	-0,07	ND



Canvi mig en la velocitat de la marxa en cada visita post-aleatorització respecte el basal.

L'efecte de fampridina s'observa a partir de la segona setmana de tractament i es manté durant el període d'estudi.

D'altra banda, l'efecte de fampridina desapareix a les 2 setmanes després de deixar de prendre la medicació.

Diamants negres: Fampridina R
Quadrats negres: Fampridina NR
Triangles blancs: Placebo

Anàlisi de subgrups dels pacients dels dos assaigs pivot:

L'anàlisi de subgrups indica que la resposta no va ser influenciada pel gènere, l'edat (≤ 45 anys, 46-64 anys, ≥ 65 anys), el tipus d'EM (recurrent-remitent, primària progressiva, secundària progressiva, progressiva amb recaigudes), la durada de la malaltia, els valors basals de la puntuació EDSS, la velocitat basal en caminar, la puntuació LEMMT basal, la puntuació Ashworth basal, la puntuació MSWS-12 basal, la puntuació SGI basal, alteració moderada de la funció renal (> 80 ml/min, 40-80 ml/min), ni per l'ús de tractaments modificadors de la malaltia. Per tant, no poden identificar-se factors predictius de resposta.

Estudis d'extensió

Estudis MS-F203 EXT, MS-F204 EXT.

Pacients: MS-F03 EXT: 269
MS-F04 EXT: 214

Disseny: fase III, multicèntrics, oberts sense grup control.

Tractament:

Grup actiu: Fampridina 10 mg cada 12 hores

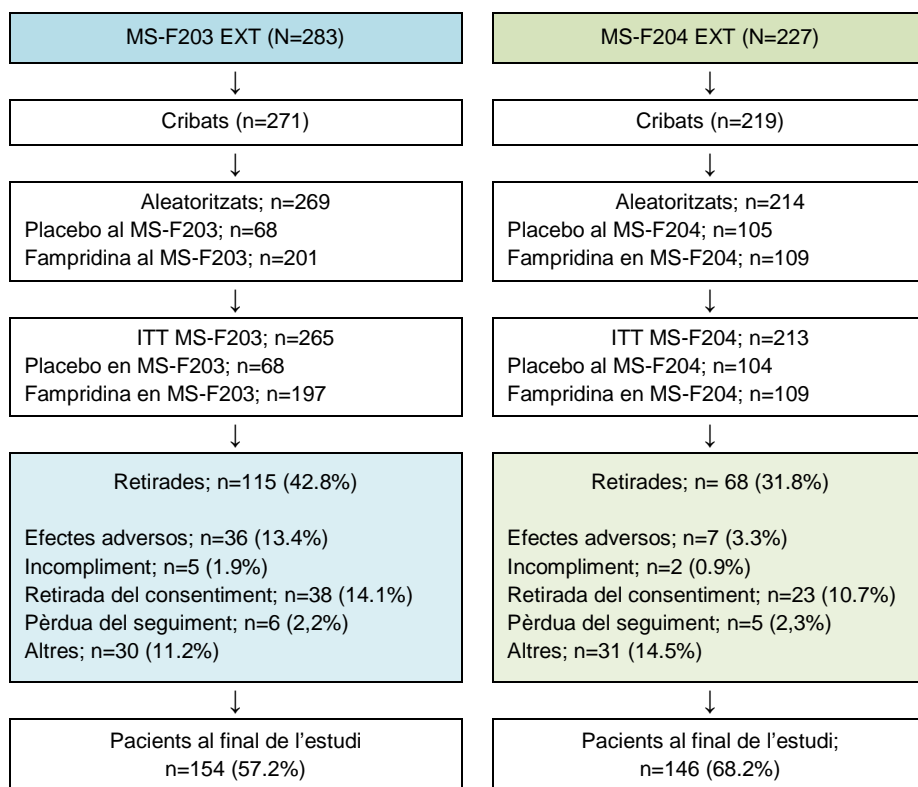
Durada de l'estudi: >36 mesos o fins que estigues disponible la medicació comercial.

Visites: setmana 2 post cribratge (cribratge realitzat a l'última visita de seguiment dels assaigs pivot), i post-inici del tractament setmana 2, 14, 26 i posteriorment cada 6 mesos

Criteris d'inclusió: pacients que van completar els estudis MS-F203 i MS-F204 independentment del tractament rebut durant el període doble cec.

Criteris d'exclusió: els mateixos que en els estudis pivot.

Pèrdues: MS-F03 EXT: 42,8%
MS-F04 EXT: 31,8%



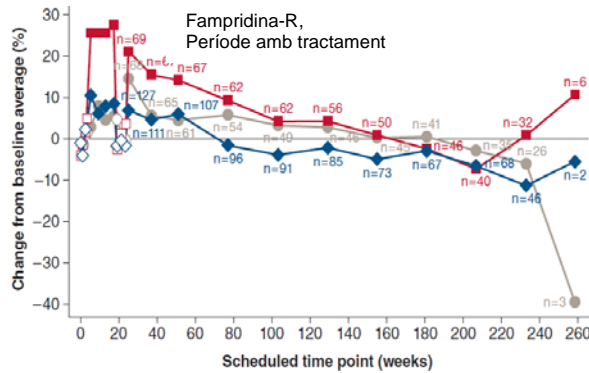
Tipus d'anàlisi: ITTm (pacients que han rebut medicació i dels quals es disposa com a mínim d'una mesura d'eficàcia de T25FW i MSWS-12 durant el període de tractament doble cec)

Variable: canvi mig en la velocitat de la marxa mesurada amb el test T25FW respecte la velocitat basal (calculada amb la velocitat T25FW mitjana de les 4 visites pre-tractament (visita de cribratge, V0, V1 i V2 dels assaigs pivot).

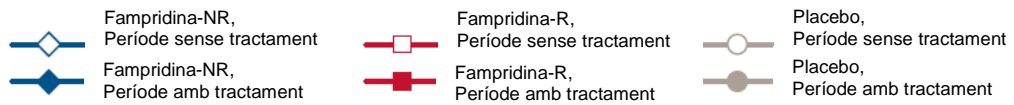
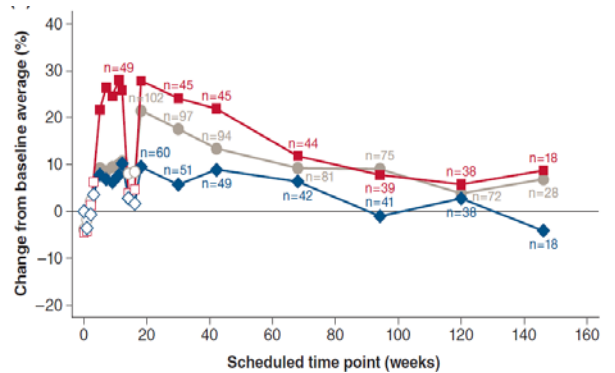
Canvi mig en la velocitat de la marxa en cada visita del període doble cec i els estudis oberts d'extensió.

Els resultats estan separats en tres corbes en funció del tractament i la resposta durant el període doble cec dels assaigs pivot.

a) Estudi MS-F203EXT



b) Estudi MS-F204EXT



Els pacients de l'estudi tenien una mitjana d'edat de 52 anys, el 67% eren dones i el 88-93% caucàsics. El temps des del diagnòstic d'EM va ser de 14 anys de mitjana i la puntuació basal mediana de l'EDSS era de 6.

Estudi ENHANCE

Estudi ENHANCE

Pacients: 636 pacients es van aleatoritzar (ITT) i 633 van rebre almenys una dosi i van realitzar almenys una visita durant el tractament (ITTm)

Disseny: fase III, aleatoritzat (1:1), multicèntric (Europa i EEUU), doble cec, controlat amb placebo, de grups paral·lels.

Tractament:

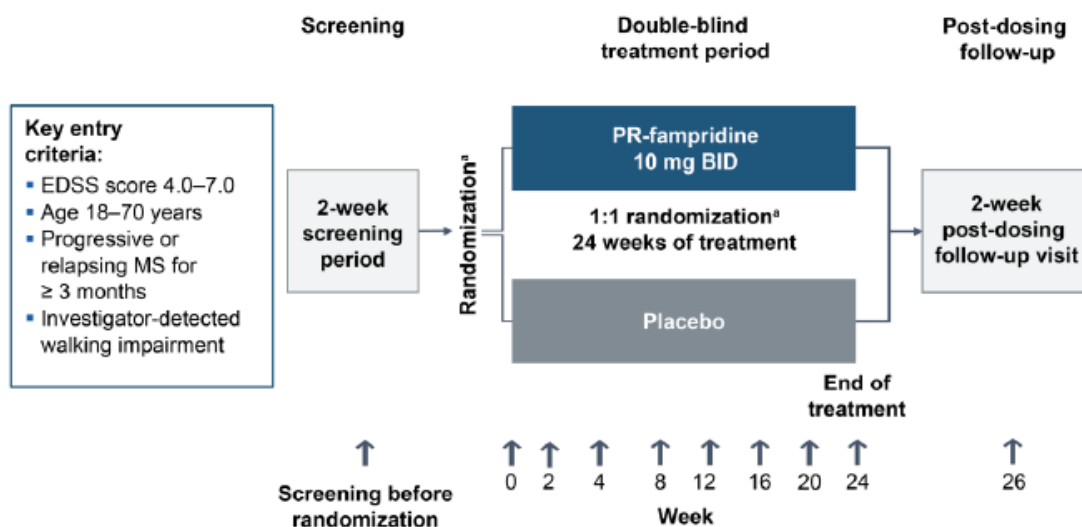


Fig. S1 Study design. ^aParticipants were randomized using an interactive voice/web response system and were stratified by EDSS score at screening (≤ 6.0 or > 6.0) and prior aminopyridine use; caps were applied so that the proportions of participants with EDSS score > 6.0 and prior aminopyridine use did not exceed $\sim 35\%$ and $\sim 10\%$, respectively. Arrows indicate study visits. The first participant received treatment on September 29, 2014 and the last patient's last study visit was February 11, 2016. *BID* twice daily, *EDSS* Expanded Disability Status Scale, *MS* multiple sclerosis, *PR* prolonged-release.

Font: publicació de l'estudi ENHANCE²¹

No hi va haver un període de *run-in* amb placebo.

Es va permetre l'ús concomitant de TMM i de medicaments per a l'espasticitat o la fatiga, sempre que la dosi es mantingués estable durant l'estudi. També es van permetre la fisioteràpia i la rehabilitació.

Variable principal: Taxa de responsius a l'escala MSWS-12 (millora ≥ 8 punts).

Criteris d'inclusió: 18-70 anys, diagnòstic d'EM (qualsevol tipus) ≥ 3 mesos, EDSS 4-7, dificultat en la marxa determinada per l'investigador.

Criteris d'exclusió: antecedents de convulsions, epilèpsia o altres trastorns convulsiu; exacerbació de l'EM < 60 dies abans del cribratge; tractaments i/o altres condicions concomitants que interfereixin en la marxa; inici o canvi recent de la dosi d'una TMM; insuficiència renal; hepatitis.

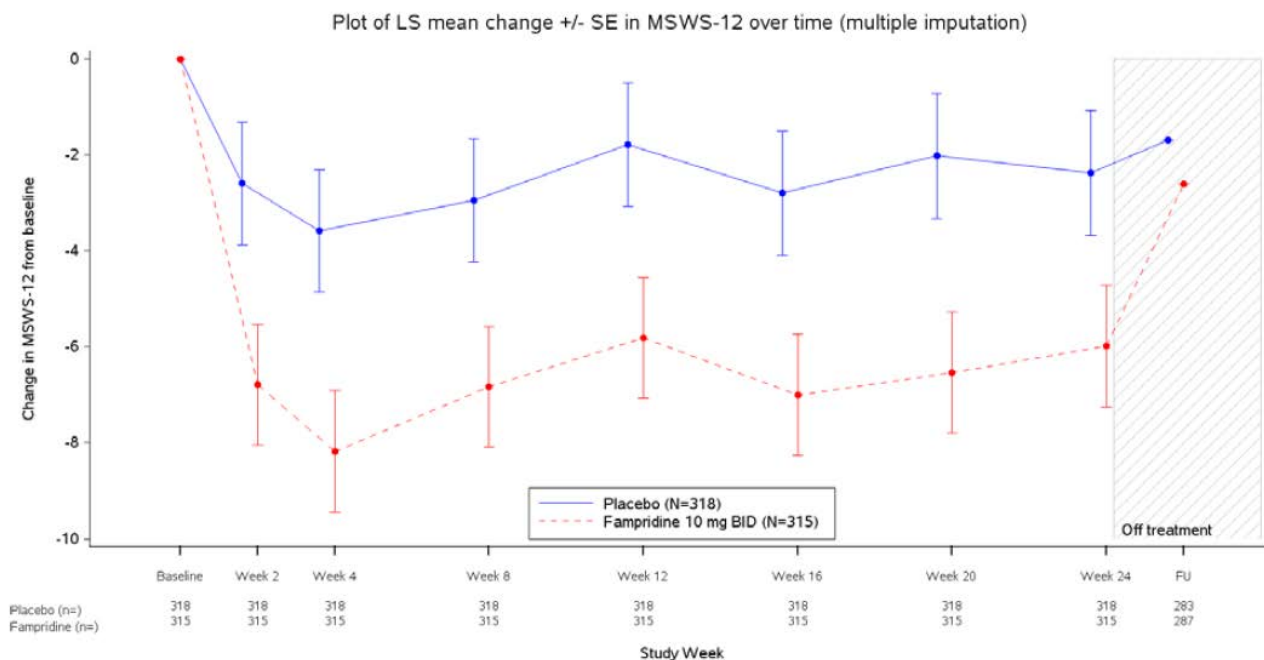
Pèrdues: 51 de 317 (ITT) en el grup fampridina (16%) i 54 de 254 (ITT) en el grup placebo (21%).

Tipus d'anàlisi: ITTm. L'anàlisi de les variables secundàries va ser jerarquitzada i en dos grups (grup 1 i grup 2).

Càlcul de la mida de la mostra: Es necessitaven 590 pacients per tenir una potència $\geq 90\%$ amb una significació estadística del 5% bilateral per detectar un mínim d'un 14,5% de millora absoluta en la taxa de responsius a l'escala MSWS-12 amb fampridina en comparació amb placebo, assumint taxes de resposta del 50% sota la hipòtesi nul·la i pèrdues del 15%.

Fampridina (N ITTm = 315)	Placebo (N ITTm = 318)	Diferència fampridina vs. placebo (IC 95%)	p
43,2%	33,6%	-	-
-	-	1,61 (1,15 a 2,26)	0,006
-	-	1,38 (1,06 a 1,70)	ND
-	-	10,4% (3% a 17,8%)	ND
63,6	65,4	-	-
-6,73	-2,59	-4,14 (-6,22 a -2,06)	<0,001
43%	35%	-	-
-	-	1,46 (1,04 a 2,07)	0,03
-	-	1,25 (0,99 a 1,51)	ND
-	-	9% (0,9% a 17,5%)	ND
24,9	27,1	-	-
-3,3	-1,94	-1,36 (-2,85 a 0,12)	NS
0,38	0,38	-	-
0,05	0,03	0,02 (0,01 a 0,03)	<0,001
-8,00	-4,68	-3,31 (-5,13 a -1,50)	<0,001
52,44	55,29	-	-
44%	34%	-	ND
1,75	1,34	0,41 (-0,13 a 0,95)	NS
40,6	40,2	-	-
1,49	0,75	0,74 (-0,38 a 1,86)	NS
86,9	84,3	-	-

DS: desviació estàndard; IC95%: interval de confiança del 95%; ND: no disponible; NS: no diferències estadísticament significatives; OR: odds ratio; RR: risc relatiu;



Subjects from Site 513 are excluded from the analysis. Multiple imputation is used for missing data for post-baseline visits except FU where observed data is used.

Note 1. Baseline is defined as mean of Screening and Day 1 visits.

2. Solid lines denote standard error for the LS mean change at each visit. For FU mean value has been plotted.

3. LS mean and SE are based on MMRM model using a common variance AR(1) variance-covariance matrix structure. Treatment, time and treatment by time interaction were included in the model as explanatory variables, adjusting for screening EDSS, baseline MSWS-12, baseline TUG speed, age and prior aminopyridine as covariates.

4. A negative change indicates an improvement in walking.

Abbreviations: MSWS-12 = Multiple Sclerosis Walking Scale-12; MMRM = Mixed model for repeated measures; SE = Standard error; FU = 2 week follow-up; LS = Least Squares.
SOURCE: 218MS/218MS30S/CSR/F-EFF-MSWS-LSM-CHG-MI SAS

DATE: 14JUL2016E

5.2.c Avaluació de la validesa interna i de la utilitat pràctica dels resultats.

Els estudis MS-F203 i MS-F204, són multicèntrics, aleatoritzats, controlats amb placebo, doble cec i amb seguiment exhaustiu de tots els pacients. L'anàlisi és per intenció de tractar modificada. Els grups de tractament són comparables a l'inici de l'estudi, i el número de pèrdues és molt baix. Les característiques dels pacients reclutats són similars entre els dos estudis.

Els estudis d'extensió són estudis oberts i no controlats. El percentatge de pèrdues és molt elevat, però les característiques demogràfiques dels grups que van completar l'estudi i els que no són similars.

El comparador utilitzat a l'estudi (placebo) es considera adequat, tot i que es podria haver considerat també la fisioteràpia.

Els pacients inclosos als estudis tenen una ampla variabilitat en el grau de discapacitat segons l'EDSS: rang 2,5 (mínima incapacitat) – 7 (incapacitat de caminar més de 5 metres encara que amb ajuda).

Un dels criteris d'inclusió era completar la prova T25FW durant el cribratge en 8 a 45 segons (Velocitat: 1,8 -3,1 peus/s). El laboratori justifica l'elecció del rang inferior de 8 segons, en base a que és el doble de temps en que una persona sana triga a recórrer 25 peus (7,6 m). El rang superior en l'estudi previ MS-F202 era de 60 segons, però es va veure que els pacients que realitzaven el T25FW en >45 segons era més probable que no poguessin completar la prova (6,3% vs. 0,6% per >45 i <45 segons, respectivament). El laboratori va fixar el rang superior en 45 segons, justificant que l'exclusió dels subjectes amb més discapacitat permetria reduir la variabilitat i augmentar la fiabilitat de les dades recollides als assaigs. Segons aquest criteri d'inclusió de l'estudi, no es podrien extrapolar els resultats de l'assaig clínic als pacients que no són capaços de fer la prova en 8-45 segons.

Les variables principals, proporció de pacients responsius i canvi en la velocitat de la marxa, són variables objectives i la definició és la mateixa en els dos estudis, però el temps d'avaluació de l'eficàcia és diferent (MS-F203 14 setmanes i MS-F204 8 setmanes).

Les variables valoren únicament la velocitat de la marxa, però no s'ha demostrat la rellevància clínica d'aquesta millora ja que se centren en demostrar un efecte consistent de la velocitat de la marxa i no en la magnitud de la millora. L'habilitat o capacitat de la marxa no només es basa en la velocitat, sinó que també requereix força muscular, coordinació i retroalimentació sensorial. El test T25FW no ha demostrat una millora d'aquests aspectes generals.⁴

Per tal d'intentar valorar la rellevància clínica del test T25FW s'analitzen altres variables subjectives com el grau de discapacitat que percep el pacient (MSWS-12) i la satisfacció del pacient i del clínic amb el tractament (CGI i SGI). També es van avaluar la força muscular i el grau d'espasticitat (LEMMT i Ashworth, variable afegida amb una esmena al protocol). No es van avaluar els canvis en l'escala EDSS, escala de discapacitat més emprada per avaluar la situació funcional de les persones amb EM, ni en escales de qualitat de vida validades en pacients amb EM.

El càlcul de la mida de mostra es va fer per detectar diferències en la taxa de responsius en ambdós estudis, i també canvis en la velocitat T25FW i en el MSWS-12 a l'estudi MS-F203, però no es va assolir un mida suficient per a l'última variable.

L'anàlisi en funció de la resposta entre els pacients tractats amb fampridina (responsius: F-R i no responsius: F-NR) no es va tenir en compte per calcular la mostra. La comparació *ad-*

⁴ El **Consortium of Multiple Sclerosis Centre** va realitzar una conferència multidisciplinària de consens (Hutchinson et al 2007) amb l'objectiu de determinar les mesures apropiades per avaluar la capacitat de caminar i la fatiga en persones amb EM. En el document de consens es conclou que en la marxa intervenen múltiples variables dependents i independents, per tant una mesura única d'una sola variable no és suficient. Segons ells, el test T25FW podria ser útil com a part d'una bateria de proves funcionals, però no com un únic ítem. D'altra banda, comenten que la causa de disfunció en la marxa dels pacients amb EM és molt heterogènia, per la qual cosa no es justifica l'extrapolació dels resultats basats en el test T25FW en altres situacions amb menys patrons de la marxa menys heterogenis.

hoc dels grups F-R vers placebo magnifica les diferències (selecció dels pacients amb millors resultats del grup tractament) i en tot cas s'hauria d'haver comparat el grup de F-R amb el grup de responsius del placebo. EL CHMP de l'EMA a l'anàlisi global dels resultats va donar més pes a l'anàlisi estadística inicial que a l'anàlisi de la resposta posterior, argumentat que en el supòsit de que s'acceptés l'anàlisi, la rellevància clínica de la mida de l'efecte seria dubtosa.

Algunes limitacions dels estudis són: el temps al que es mesura la variable principal (8 o 14 setmanes); i que aquesta es mesura en distàncies molt curtes i no se sap si l'avantatge aconseguida es mantindria en distàncies més llargues.

Els estudis pivot mostren diferències estadísticament significatives en la taxa de resposta i la velocitat de la marxa a favor del grup de fampridina. En els estudis MS-F203 i MS-F204 la taxa de responsius a fampridina és de 34,8 % i 42,9 % respecte 8,3% i 9,3% en el grup placebo.

L'increment de la velocitat de la marxa a l'última visita de fampridina vs placebo (14% vs 5-8%) es tradueix en que el temps que es triga en recórrer 25 peus és d'aproximadament 3 segons menys (34-35 s per fampridina i 34-38 per placebo). Aquesta petita millora podria ser important si un pacient és capaç de caminar distàncies llargues, però no s'han trobat dades que confirmen que la velocitat es pugui mantenir.

La millora de la capacitat de la marxa no està relacionada amb una millora de la discapacitat funcional del pacient ni amb el grau de satisfacció del pacient. Respecte la satisfacció del metge, encara que va ser significatiu a l'estudi MS-F204 l'opinió del metge no es va veure recolzada per l'opinió del pacient en el mateix estudi i grup.

Els canvis en les escales de força muscular (LEMMT) i espasticitat (Ashworth) no són consistents entre els estudis. En l'estudi MS-F203 van demostrar significació estadística respecte placebo, però es desconeix la rellevància clínica de la millora observada.

A l'analitzar el subgrup de pacients responsius a fampridina (F-R) vers placebo, les diferències en totes les variables analitzades es magnifiquen.

L'increment mig en la velocitat de la marxa després de 8-14 setmanes de tractament és del 25% i del 6-8% en el grup de F-R i de placebo, i s'observa des de les dues primeres setmanes. Aquest increment en la velocitat es veu recolzat per canvis en l'escala MSWS-12 i en la força muscular.

La millora funcional observada durant el tractament amb fampridina als estudis doble cec es perd ràpidament després de la interrupció del tractament, sense evidència de rebot. Els estudis d'extensió amb seguiment de pacients durant >2 anys de tractament, mostren que en el grup inicial de F-R es manté l'increment de la velocitat, no obstant, l'eficàcia es va reduint amb el temps de forma que als dos anys la diferència en la millora entre F-R i F-NR és <10%. Es desconeix si la disminució de la velocitat de la marxa a través del temps és deguda a la progressió de la malaltia o la falta de manteniment de l'efecte.

Rellevància clínica

Abans de l'aprovació de fampridina el CHMP de l'EMA va emetre una opinió negativa de fampridina degut al balanç benefici-risc desfavorable. Posteriorment, després de que el CHMP revisés l'evidència disponible i consultés amb un panell d'experts sobre la rellevància clínica dels resultats obtinguts, l'EMA va autoritzar fampridina amb una aprovació condicional lligada a la realització d'un estudi a llarg termini de l'eficàcia i la seguretat, on

s'estudiessin altres variables clíniques (efecte sobre la resistència i l'equilibri) que demostrassin un benefici clínic.

La velocitat és un factor a tenir en compte en la vida diària dels pacients amb EM, els quals necessiten certa velocitat per realitzar les activitats quotidianes, com per exemple anar a una botiga, netejar la casa o creuar el carrer. No obstant s'ha de valorar quin increment de velocitat es considera significatiu per millorar la vida diària en aquests pacients. A l'informe EPAR els experts consultats refereixen que és necessària una velocitat de 2,6 peus/segon per creuar el carrer amb seguretat, no obstant, la velocitat final aconseguida als estudis es de 2,32-2,43 peus/segon i 2,2-2,39 peus/segon amb el tractament amb fampridina i placebo, respectivament.

En base als resultats publicats sembla que existeix un subgrup de pacients responsius que es podria veure beneficiat del tractament amb fampridina, però de moment no s'han identificat els factors que poden predir una millor resposta al fàrmac ni durant quant de temps es mantindria aquesta resposta. Els criteris per classificar a un pacient com a responsiu (variable de mesura i temps d'avaluació) haurien d'estar ben establerts, ja que no sempre s'ha pogut relacionar la millora del 20% en la velocitat de la marxa amb millors valors en les variables clíniques. De la mateixa manera, també caldria definir els criteris de reavaluació de tractament i com es definiria l'empitjorament de la capacitat de la marxa que conduiria a la retirada del tractament.

No es disposa de dades directes que indiquin que fampridina tingui impacte en la qualitat de vida o en l'evolució de la malaltia.

Estudi ENHANCE

Els objectius de l'estudi ENHANCE van ser avaluar si fampridina millora l'habilitat per caminar de forma clínicament rellevant en pacients amb EM i discapacitat en la marxa, així com valorar la seva eficàcia i seguretat a llarg termini. El CHMP va considerar que l'estudi va assolir els seus objectius, tot i que la magnitud de l'efecte és modesta. En conclusió, va valorar que el balanç benefici-risc continua sent favorable i que la concessió de l'autorització de comercialització plena, no subjecta a obligacions específiques, estava justificada.

En l'estudi, l'efecte en la variable principal es va observar des de la setmana 2 i es va mantenir durant 24 setmanes. Després de l'aturada del tractament, el grup fampridina va tornar a la seva situació basal mentre que el grup placebo es va mantenir. D'altra banda, la diferència entre els grups en el percentatge de responsius (10,4%) va ser inferior al 14,5% que es va assumir per al càlcul de la mida de la mostra.

El resultat de la variable principal és consistent amb els resultats de les secundàries del grup 1 (TUG i MSIS29-PHYS), però no amb els del grup 2 (BBS i ABILHAND), els quals no són significatius. Els resultats dels subgrups també són coherents, tot i que la mida de l'efecte és més petita en els pacients amb més discapacitat (EDSS > 6) respecte a la població total i als pacients amb menys discapacitat (EDSS ≤ 6).

El valor predictiu positiu d'una millora de l'escala MSWS-12 a la setmana 2 o a la 4 és del 61% i del 59%, respectivament. En canvi, el valor predictiu negatiu de no millorar a la setmana 2 o a la 4 és més alt, del 87% i del 86%, respectivament. Aquesta correlació i el fet que la mida de l'efecte sigui més petita en els pacients amb més discapacitat justifica la necessitat de regles d'aturada del tractament.

La determinació de la mínima diferència clínicament rellevant (MCID) en l'escala MSWS-12 es va basar en dades provinents de l'estudi MOBILE. L'estudi MOBILE va ser un estudi

exploratori de 6 mesos de durada que va avaluar l'efecte de fampridina en l'habilitat per caminar en 132 pacients.²³

La mitjana del canvi en la puntuació de l'escala MSWS-12 durant 24 setmanes respecte a la basal en el grup fampridina (-6,73) i la mitjana de la diferència entre els grups (-4,14) no supera l'MCID poblacional de -6,9 punts.

En la variable principal dels estudis pivot MS-F203 i MS-F204, el percentatge de responsius del grup placebo és més baix que en la principal de l'estudi ENHANCE (8,3%, 9,3% i 33,6%, respectivament). El T25FW és test objectiu, mentre que l'MSWS-12 és una escala subjectiva, cosa que podria explicar les diferències.

És esperable que alguns pacients no responguin al tractament amb fampridina, atès que la discapacitat és conseqüència de la pèrdua axonal i dels axons desmielinitzats disfuncionals, i fampridina només afecta l'últim.

5.3. Resultats dels estudis d'altres medicaments amb la mateixa indicació²⁴

Fampridina és l'únic fàrmac aprovat en aquesta indicació.

5.4. Revisions sistemàtiques publicades

No s'han trobat revisions sistemàtiques referents a fampridina.

5.5 Avaluació de fonts secundàries

5.5.1 Guies de Pràctica clínica

Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. Departament de salut de la Generalitat de Catalunya. Novembre 2012²⁴

Posiciona fampridina dins de l'apartat "Afectación motora: capacidad de la marcha".

En pacients amb EM que presentin dificultats en la capacitat de la marxa es recomana el tractament amb fampridina (anomenada dalfampridina en el document) sempre que compleixin amb les indicacions vigents establertes per les autoritats sanitàries. S'ha d'avaluar la seva discontinuació si no s'observa una millora de la simptomatologia a curt termini (Grau de recomanació fort).

Protocol de diagnòstic i tractament de l'esclerosi múltiple. Societat catalana de neurologia. Actualització 2015.²⁵

Es pot considerar que un pacient respon al tractament amb fampridina quan millora un mínim un 20% a la prova T25FW i/o presenta una reducció de 4 punts a l'escala MSWS-12. Si el pacient respon al tractament s'aconsella fer una reavaluació com a mínim cada 6 mesos. Si en el seguiment s'objectiva una pèrdua d'eficàcia cal valorar que el pacient no presenti algun factor intercurrent (falta d'adherència al tractament, brots, progressió, infeccions o altres factors externs) que pugui associar-se a un empitjorament de la marxa. Si fos així, es recomana tractar el factor extern i, després d'un període de neteja del fàrmac de 2 setmanes, tornar a valorar de nou i de la mateixa manera si el pacient respon o no a la medicació.

L'ús dels tractaments simptomàtics en la EM ha de ser individualitzat i cal tenir en compte el balanç benefici-risc de cadascun.

5.5.2 Avaluacions prèvies per organismes independents

NICE guidance. Multiple sclerosis: management of multiple sclerosis in primary and secondary care (CG186)²⁶. Octubre 2014.

A la guia del NICE recomanen no fer servir fampridina per tractar la falta de mobilitat de les persones amb EM, ja que no és un tractament cost-efectiu.

Scottish Medicines Consortium (SMC)²⁷. Reavaluació 05/10/2018.

No es recomana l'ús de fampridina en el SNS escocès perquè l'anàlisi econòmica presentada pel laboratori no és el suficientment robusta per ser acceptada per l'SMC.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)²⁸. 06/11/2014.

El laboratori va retirar la sol·licitud d'avaluació al juny de 2015.

5.5.3 Altres fonts.

Revue Prescrire²⁹

No es recomana el fàrmac per a pacients afectats d'EM amb afectació de la marxa. Això és degut a que segons els assaigs clínics, l'eficàcia del fàrmac és marginal. Consideren que el benefici no justifica els risc d'efectes adversos, principalment convulsions.

Es destaca que la millora obtinguda en els dos assaigs és únicament d'1 segon i de 0,5 segons per recórrer una distància de 7,5 metres. A més, els pacients no han experimentat una millora del seu estat general amb el fàrmac. També es comenta que es considera que el fàrmac té un índex terapèutic estret, ja que en cas de doblar la dosis, el risc de convulsions es multiplica per 11.

6. AVALUACIÓ DE LA SEURETAT

6.1 Descripció dels efectes adversos més significatius^{14,16,18-21}

Les dades de seguretat de fampridina provenen dels assaigs clínics pivots fase III, MS-F203 i MS-F204, dels estudis d'extensió respectius, de l'experiència post-comercialització i de l'assaig clínic fase III ENHANCE.

Les reaccions adverses identificades són principalment neurològiques i inclouen crisis epilèptiques, insomni, ansietat, trastorns de l'equilibri, mareigs, parestèsia, tremolors, cefalea i astènia. Totes elles tenen a veure amb l'activitat farmacològica de fampridina. En els assaigs controlats amb placebo la reacció adversa més freqüent va ser la infecció de les vies urinàries.

Freqüència	Reacció adversa
Molt freqüent (≥10%)	Infeccions i infestacions: infecció de les vies urinàries
Freqüent (≥1% a < 10%)	Infeccions i infestacions: grip, rinofaringitis, infecció vírica Trastorns psiquiàtrics: insomni, ansietat Trastorns del sistema nerviós: marejos, cefalea, trastorns de l'equilibri, parestèsia, tremolors. Trastorns cardíacs: palpitations Trastorns respiratoris, toràcics i mediastínics: dispnea i dolor faringo-laringi Trastorns gastrointestinals: nàusees, vòmits, restrenyiment i dispèpsia. Trastorns musculo-esquelètics i del teixit conjuntiu: mal d'esquena Trastorns generals i alteracions al lloc d'administració: astènia.

En l'experiència post-comercialització, s'han notificat casos de crisis epilèptiques, de freqüència no coneguda (no es pot estimar a partir de les dades disponibles).

En l'experiència post-comercialització, també s'han notificat reaccions d'hipersensibilitat (inclosa anafilàxia) que s'han produït amb un o més dels següents símptomes: dispnea, molèstia toràcica, hipotensió, angioedema, exantema i urticària.

Els efectes adversos en els estudis d'extensió van tenir la màxima incidència durant els primers 6 mesos de tractament (83%). Els efectes adversos greus i els abandonaments també es van produir en proporció durant els primers 6 mesos.

El perfil de seguretat de fampridina observat en l'estudi ENHANCE no va ser diferent del ja conegut.

A continuació es descriuen els efectes adversos detectats en els assaigs clínics de fampridina:

Referències: Estudis MS-F203, MS-F204, EXT MS-F203, EXT MS-F204 i ENHANCE

	MS-F203			MS-F204			EXT MS-F203	EXT MS-F204	ENHANCE	
N pacients (%)	Fampridina (N=228)	Placebo (N=72)	p	Fampridina (N=119)	Placebo (N=120)	p	Fampridina (N=269)	Fampridina (N=214)	Fampridina (N = 316)	Placebo (N = 319)
-Qualsevol EA:	191 (84%)	58 (81%)	NS	103 (85.8%)	79 (66.4%)	<0.05	264 (98.1%)	205 (95.8%)	207 (66%)	190 (60%)
-Lleus	59 (26%)	16 (22%)	NS	39 (32.5%)	36 (30.3%)	NS	16 (5.9%)	29 (13.6%)	ND	ND
-Moderats	98 (43%)	35 (49%)	NS	53 (44.2%)	36 (30.3%)	<0.05	137 (50.9%)	120 (56.1%)	ND	ND
-Greus (severe)	34 (15%)	7 (10%)	NS	11 (9.2%)	7 (5.9%)	NS	111 (41.3%)	56 (26.2%)	9 (3%)	8 (3%)
- EA importants (serious adverse events)	16 (7%)	0	<0.05	5 (4.2%)	3 (2.5%)	NS	94 (34.9%)	39 (18.2%)	25 (8%)	21 (7%)
-Possible o probable EA relacionat amb el tractament	62 (27%)	19 (26%)	NS	25 (20.8%)	15 (12.6%)	NS	—	—	56 (18%)	43 (13%)
-Possible o probable EA important relacionat amb el tractament	2 (1%)	0	NS	—	—	—	—	—	0	1 (<1)
- Retirades de l'estudi per EA	11 (5%)	—	—	4	4	NS	37 (13.8%)	7 (3.3%)	22 (7%)	24 (8%)
-Morts	---	---	—	---	---	---	4 (1.5%)	1 (0.5%)	1 (<1)	1 (<1)
Efectes adversos freqüents (≥ 5% en algun dels grups):										
- Caiguda	36 (16%)	11 (15%)	NS	14 (11.7%)	20 (16.8%)	NS	107 (39.8%)	88 (41.1%)	24 (8%)	19 (6%)
-ITU	31 (14%)	10 (14%)	NS	21 (17.5%)	10 (8.4%)	<0.05	112 (41.6%)	75 (35.0%)	41 (13%)	30 (9%)
-Mareig	19 (8%)	4 (6%)	NS	10 (8.3%)	1 (0.8%)	<0.05	28 (10.4%)	24 (11.2%)	(3%)	(2%)
-Insomni	19 (8%)	3 (4%)	NS	12 (10%)	2 (1.7%)	<0.05	40 (14.9%)	—	4%	<1%
-Fatiga	14 (6%)	2 (3%)	NS	---	---	---	44 (16.4%)	37 (17.3%)	(3%)	(3%)
-Nàusees	14 (6%)	3 (4%)	NS	10 (8.3%)	1 (0.8%)	<0.05	40 (14.9%)	27 (12.6%)	—	—
-Inf. Tracte respiratori	14 (6%)	7 (10%)	NS	7 (5.8%)	8 (6.7%)	NS	47 (17.5%)	31 (14.5%)	15 (5%)	10 (3%)
-Astènia	13 (6%)	4 (6%)	NS	10 (8.3%)	5 (4.2%)	NS	41 (15.2%)	—	(3%)	(2%)
-Dolor d'esquena	13 (6%)	0	<0.05	7 (5.8%)	3 (2.5%)	NS	45 (16.7%)	23 (10.7%)	16 (5%)	11 (3%)
-Desequilibri	13 (6%)	2 (3%)	NS	7 (5.8%)	2 (1.7%)	NS	---	---	—	—
-Mal de cap	13 (6%)	4 (6%)	NS	11 (9.2%)	1 (0.8%)	<0.05	---	---	15 (5%)	15 (5%)
-Artràlgia	---	---	---	6 (5.%)	5 (4.2%)	NS	66 (24.5%)	33 (15.4%)	(4%)	(2%)
-Rinofaringitis	---	---	---	6 (5%)	5 (4.2%)	NS	37 (13.8%)	—	15 (5%)	18 (6%)
-Parestèsia	---	---	---	6 (5%)	2 (1.7%)	NS	---	---	—	—
- Contusió							31 (11.5%)	30 (14.0%)	—	—
- Debilitat muscular							35 (13.0%)	38 (17.8%)	3%	<1%
- Cistitis							28 (10.4%)	—	—	—
- Espasmes musculars							34 (12.6%)	—	1%	<1%
- Espasticitat muscular							42 (15.6%)	29 (13.6%)	3%	<1%

- Recaiguda EM							87 (32.3%)	61 (28.5%)	34 (11%)	33 (10%)
- Dolor en extremitats							53 (19.7%)	29 (13.6%)	(3%)	(3%)
- Edema perifèric							53 (19.7%)	37 (17.3%)	—	—

EA: esdeveniment advers; ND: no disponible; NS: no significatiu.

6.2 Precaucions d'ús en casos especials¹⁴

Contraindicacions

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.
- Tractament concomitant amb altres medicaments que contenen fampridina (4-aminopiridina).
- Pacients amb història prèvia o presentació actual de crisis epilèptiques.
- Pacients amb insuficiència renal lleu, moderada o greu (aclariment de creatinina <80 ml/min).
- Ús concomitant de fampridina amb medicaments inhibidors dels transportadors de cations orgànics 2 (OCT2), per exemple: cimetidina.

Precaucions

- Administrar amb precaució en presència de qualsevol factor que pugui reduir el llindar de crisis epilèptiques. S'ha de suspendre fampridina si es produeix una crisi epilèptica durant el tractament.
- Es recomana determinar la funció renal abans d'iniciar fampridina i durant el tractament en tots els pacients, especialment en els d'edat avançada.
- Es requereix precaució quan es prescriu fampridina simultàniament amb medicaments que siguin substrat de OCT2, per exemple: carvedilol, propranolol i metformina.
- Prestar una atenció especial als pacients amb antecedents de reaccions al·lèrgiques. Si es produeix un reacció anafilàctica o altre reacció al·lèrgica greu, s'ha de suspendre el tractament i no tornar a administrar fampridina.
- Administrar amb precaució en pacients amb símptomes cardiovasculars del ritme i trastorns cardíacs de la conducció sinoauricular o auriculoventricular (aquests efectes s'observen en les sobredosis).
- Augment del risc de caigudes per l'increment de la incidència de marejos i trastorns de l'equilibri.
- Augment de la taxa d'infecció i alteració de la resposta immunitària per disminució del recompte de leucòcits.

Interaccions

- Inhibidors del OCT2: contraindicats
- Substrats de OCT2: precaució

Per a una informació actualitzada sobre les interaccions de fampridina, es recomana consultar fitxa tècnica i fonts especialitzades.

7. ÀREA ECONÒMICA

7.1 Cost tractament.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a mode d'exemple de com es calcularien aquests costos. Només s'inclou el cost dels medicaments.

	Fampridina
(PVL notificat + IVA) - deducció facturació RDL 8/2010*	28 comp.: 102,50 € 56 comp.: 203,50 €
Preu unitari	3,63 €
Posologia	10 mg/12h
Cost dia	7,26 €
Cost mes 1** (28 dies)	101,64 €
Cost mes 2 i següents** (28 dies)	203,28 €
Cost tractament anual** (365 dies)	2.548,26 €

Comp.: comprimits

*Consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), abril 2019

** El finançament de fampridina es va condicionar al compromís adquirit per laboratori de subministrar de forma gratuïta i sense cap cost per al SNS el tractament de prova (2 setmanes) per a la identificació dels pacients responsius, avaluant la resposta d'acord amb els termes recollits en la fitxa tècnica, mitjançant criteris clínics objectius establerts d'evidència de millora.

7.2 Nombre de pacients candidats i impacte pressupostari

D'acord amb el Registre de Pacients i Tractaments (RPT), des del març de 2017 fins al març de 2019 s'han iniciat 201 tractaments amb fampridina. Dels 201, 148 tractaments continuaven registrats i tenien variables de seguiment completes i coherents dues setmanes després de l'inici, i 93 tractaments 12 setmanes després de l'inici. L'import facturat per a aquest medicament durant aquest període va ser de 224.000 €.

8. Bibliografia

- ¹ García Merino A, Ara Callizo JR, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A. Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología. *Neurol.* 2017;32(2):113-9.
- ² Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Ocrevus® (ocrelizumab). EMA/790835/2017. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); novembre 2017. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004043/WC500241126.pdf
- ³ AIAQS i FEM/Cemcat, coordinadors. Guia de pràctica clínica sobre l'atenció a les persones amb esclerosi múltiple. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2012. Disponible a: http://aquas.gencat.cat/web/.content/minisite/aquas/publicacions/2012/pdf/gpc_esclerosi_multiple_aiaqs2012ca_completa.pdf
- ⁴ Otero- Romero S, Roura P, Solà J, Altimiras J, Sastre-Garriga J, Nos C, et al. Increase in the prevalence of multiple sclerosis over a 17-year period in Osona, Catalonia, Spain. *Mult Scler.* 2013;19(2):245-8.
- ⁵ Carreón Guarnizo E, Hernández Clares R, Cerdan Sanchez M, García Molina E, Diaz Perez J, Martín Fernández J, et al. Multiple sclerosis prevalence in southeastern Spain (p 3.378). *Neurology.* 2017;88(16 S):3378.
- ⁶ Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46:907–911.
- ⁷ Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurol.* 2014;83:278–286.
- ⁸ Olek, MJ. Clinical features of multiple sclerosis in adults. 2015. UpToDate®.
- ⁹ Van Ash P. Impact of Mobility Impairment in Multiple Sclerosis 2 – Patients' Perspectives. *European Neurological Review*, 2011;6(2):115–20.
- ¹⁰ Confavreux C, Vukusic C, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain.* 2003;126(Pt 4):770-782.
- ¹¹ Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain.* 2006;129(Pt 3):595-605.
- ¹² Yildiz M. The impact of slower walking speed on activities of daily living in patients with multiple sclerosis. *Int J Clin Pract* 2012;66(11):1088-1094.
- ¹³ García A, Ara JR, Fernández O, Landete L, Moral E, Rodríguez-Antigüedad A. Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple 2016. Sociedad Española de Neurología. *Neurol.* 2017;32(2):113-119.
- ¹⁴ Fitxa tècnica de Fampra® (fampridina). Biogen Netherlands B.V. Madrid (Espanya): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2017. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/11699003/FT_11699003.pdf
- ¹⁵ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Fampra® (fampridina). EMA/555661/2011. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); juny 2011. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002097/WC500109957.pdf

-
- ¹⁶ Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR-Variation. Fampyra® (fampridina). EMA/305262/2017. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); març 2017. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/fampyra-h-c-2097-ii-0036-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
- ¹⁷ Center for Drug Evaluation and Research. Ampyra® (dalfampridina). NDA 22-250. U.S. Food and Drug Administration (FDA); gener 2010. Disponible a: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022250s000_MedR.pdf
- ¹⁸ Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, et al. Sustained-release oral fampridina in multiple sclerosis: A randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2009;373(9665):732-738.
- ¹⁹ Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, Schapiro RT, Cohen R, et al. A Phase 3 Trial of Extended Release Oral Dalfampridina in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2010;68(4):494–502.
- ²⁰ Goodman AD, Bethoux F, Brown TR, Schapiro RT, Cohen R, Marinucci LN, et al. Long-term safety and efficacy of dalfampridina for walking impairment in patients with multiple sclerosis: Results of open-label extensions of two phase 3 clinical trials. *Mult Scler*. 2015;21(10):1322-1331.
- ²¹ Hobart J, Ziemssen T, Feys P, Linnebank M, Goodman AD, Farrell R, et al. Assessment of Clinically Meaningful Improvements in Self-Reported Walking Ability in Participants with Multiple Sclerosis: Results from the Randomized, Double-Blind, Phase III ENHANCE Trial of Prolonged-Release Fampridina. *CNS Drugs*. 2019 Jan;33(1):61-79.
- ²² Bohannon W. Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20-79 years: reference values and determinants. *Age and Ageing* 1997;26:15-19.
- ²³ Mehta L, McNeill M, Hobart J, Wyrwich KW, Poon J-L, Auguste P, et al. Identifying an important change estimate for the Multiple Sclerosis Walking Scale-12 (MSWS-12v1) for interpreting clinical trial results. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2015;1:2055217315596993.
- ²⁴ Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosi múltiple. AIAQS y FEM/Cemcat, coordinadores. Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosi múltiple. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2012. Disponible a: http://aquas.gencat.cat/web/.content/minisite/aquas/publicacions/2012/pdf/gpc_esclerosi_multiple_aiaqs2012ca_completa.pdf
- ²⁵ Societat Catalana de Neurologia: Protocol de diagnòstic i tractament de l'esclerosi múltiple; actualització 2015. Disponible a: <https://scneurologia.cat/wp-content/uploads/2018/12/Diagn%C3%B2stic-i-tractament-de-IEsclerosi-M%C3%BAltiple-2015.pdf>
- ²⁶ Multiple sclerosis: management of multiple sclerosis in primary and secondary care. (CG186). London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); octubre 2014. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/donotdo/do-not-use-fampridine-to-treat-lack-of-mobility-in-people-with-ms-because-it-is-not-a-cost-effective-treatment>
- ²⁷ Fampridina (Fampyra®). Resubmission. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); novembre 2018. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/fampridine-fampyra-resubmission-smc2107-1/>
- ²⁸ Fampridina. Ottawa (Canada): Canadian Agency For Drugs and Technologies in Health (CADTH); novembre 2014. Disponible a: <https://www.cadth.ca/fampridine-12>
- ²⁹ Fampridina (Fampyra®): À peine moins de spasticité, plus de convulsions. *La Revue Prescrire*, 2011;31(337):814-1 – 814-4.