



Dokumentet reviderat av Läkemedelsrådet 2014-01-16, 2016-05-20

2019-03-07

Riktlinjerna giltiga t o m 2021-03-07

## Regionala riktlinjer för Fampyra® vid MS i Region Skåne

### Sammanfattning

Med anledning av den måttliga effekten och en hög osäkerhet i TLV:s resultat rekommenderas att endast undantagsvis behandla med Fampyra vid MS när icke-farmakologiska behandlingar av fysioterapeut inte ger adekvat resultat.

### Allmänt

Den kemiska substansen 4-aminopyridin (4-AP) är en kaliumkanalblockerare som förbättrar impulsöverledning i bl.a. demyeliniserade nervfibrer. Substansen har använts länge i flera länder som symtomatisk behandling för fysiska symptom som gångförmåga och spasticitet, men även neuropsykologiska besvär som till exempel MS-trötthet. [1].

Det har nu utvecklats en slow release (SR) beredning av 4-AP med varunamnet Fampyra (generika fampridin) som marknadsförs i USA av Acorda Therapeutics och i Europa av Biogen Idec. Indikationen är förbättring av gångförmåga hos vuxna patienter med multipel skleros med nedsatt gångförmåga (EDSS 4-7) [2].

### Godkännande och subventionsbeslut

Godkänt av FDA 2010-01-22 och av EMA 2011-07-20 - det sista dock i enlighet med reglerna om "villkorat godkännande, vilket innebär att ytterligare erfarenhet förväntas särskilt när det gäller dess långsiktiga effekter på andra aspekter av gångförmågan. Biogen Idec Sweden AB (företaget) ansökte i januari 2012 om att Fampyra skulle ingå i läkemedelsförmånen, vilket avslogs [25].

Företaget som tillverkar Fampyra har nu genomfört en långtidsstudie av Fampyras effekt och säkerhet, ENHANCE (fas III). Vid studien undersöktes Fampyras effekt på även andra aspekter av gångförmågan utöver gånghastigheten [3].

En förnyad ansökan 2018 med stöd av resultaten från ENHANCE, och en hälsoekonomisk analys baserad på denna, ledde till följande beslut från 2018-10-25 av TLV:

*"TLV bedömer att det finns en osäkerhet rörande den påverkan behandling med Fampyra har på direkta kostnader för vårdinsatser samt indirekta kostnader. Detta beror främst på att Fampyra är en symptomatisk behandling som inte påverkar sjukdomsförloppet och det är därför oklart hur Fampyra påverkar dessa kostnader.*

*Osäkerheten i TLV:s resultat bedöms vara hög. Detta beror främst på osäkerheter kring långtidseffekt, livskvalitetsvikt och hur behandlingen påverkar resursförbrukning. TLV:s grundscenariot tar inte hänsyn till de potentiellt gynnsamma effekter som behandling med Fampyra kan medföra beträffande patienternas behov av vårdinsatser och indirekta kostnader för bland annat arbetsfrånvaro, varför rådande osäkerheterna kan accepteras.*

*TLV bedömer därför att kostnaden för användning av Fampyra är rimlig i förhållande till den nytta som läkemedlet ger. Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. är uppfyllda för att Fampyra ska ingå i läkemedelsförmånerna.” [26]*

## **Kliniskt behov och patientpopulation**

MS är inte homogent fördelat över världen. Många studier tyder på att prevalensen ökar, både på södra och norra halvklotet, ju längre man kommer från ekvatorn. Prevalensen uppskattas i Sverige till 188,9/100 000 invånare vilket medfört att det idag finns cirka 2349 personer med MS i Skåne [4].

## **Rekommenderad behandling idag**

Sjukdomsmodifierande farmakologisk behandling är idag den viktigaste behandlingsformen för att förhindra uppkomst av handikapp. Annan farmakologisk symptomatisk behandling mot exempelvis spasticitet, smärta och trötthet skulle indirekt kunna tänkas förbättra gångförmågan i enskilda fall. För värmekänsliga patienter kan nedkylning (exempelvis med kylväst) förbättra funktionen [5-8]. I Sverige idag används sjukgymnastisk behandling för att förbättra/vidmakthålla gång och balans. Det finns vetenskapligt stöd för att fysisk aktivitet hos MS-patienter ökar muskelstyrka och förbättrar funktion vid förflyttning, jämfört ingen intervention alls [9,10]. Det finns emellertid ingen direkt jämförande studie mellan fysisk aktivitet/sjukgymnastisk behandling och Fampyra. Däremot finns det enstaka små studier som påvisat effekt av träning i jämförelse med ingen intervention och som också använt gånghastighet som effektmått [11-13].

## **Klinisk effekt**

4-AP utvecklades redan på 1960 talet [14]. Genom åren har 4-AP och 3,4-diaminopyridine använts för exempelvis reversering av neuromuskulär blockad och vid Lambert Eatons myastena syndrom [15,16]. Hos MS-patienter har en rad olika symtom såsom ögonrörelser, syn, kognition, fatigue och motorisk funktion studerats. I en Cochrane review av MS studier mellan 1966 och 2004 med 4-AP och 3,4-diaminopyridine påpekar man att publikationbias sannolikt inte var betydelselöst. Små studier var publicerade samtidigt som tre ganska stora studier fortsatt var oppublicerade. Substanserna verkade effektiva framför allt hos temperaturkänsliga patienter. Sammanfattningsvis bedömdes det dock inte möjligt att göra någon säker uppskattning av effekt eller säkerhet [17]. Senare studier inriktade på gångförmågan vid MS har visat positiva resultat vid behandling med fampridin. Gånghastighet har bedömts utgöra ett rimligt mått på förflyttningsförmåga och det finns en association till benstyrka. Gånghastigheten har värderats med T25FW (Timed 25 Foot Walk) det vill säga hur snabbt man kan gå 25 foot=7,62 meter. Friska klarar det på cirka sex sekunder [18]. T25FW utgör en del av MSFC som i sin tur är en validerad skala för mätning av arm, ben och kognitiv funktion hos MS-patienter [19].

Kontinuerliga kvantitativa skalor är bra på att mäta skillnader. Problem uppstår dock att översätta de uppmätta skillnaderna i kliniskt relevanta termer och relatera dessa till funktionsförmågan. Vid utvärdering av T25FW har man konkluderat att vid repetitiv testning torde en > 20 procent förändring i testet indikera en sann förändring för en individ. Mindre förändringar är sannolikt uttryck för normala dag-till-dag-fluktuationer på grund av varierande spasticitet, trötthet eller mätvariationer [20,21].

Till grund för godkännande av Fampyra ligger framförallt tre studier; MS-F202, MS-F203 och MSF204 [22,23,24]. De är samtliga placebokontrollerade dubbelblinda multicenter-studier med parallella grupper. Studierna har utförts i USA och Kanada. Sammanlagt randomiserades 746 patienter till aktiv behandling och 238 till placebo. Gemensamma inklusionskriterier var vuxna med definitiv MS, oavsett förloppstyp, sjukdomen stabil (> 6 månader sedan skov) och övrig medicinerings oförändrad inför studiestart. Patienter med anamnes på epileptiska krampanfall eller epileptiform aktivitet på EEG exkluderades.

**MS-F202** designades för att evaluera säkerhet, tolerabilitet och effekt av tre dosnivåer (10 mg x 2, 15 mg x 2 eller 20 mg x 2) av fampridin-SR. Det primära effekt måttet var förändring i gånghastighet enligt T25FW. För deltagande krävdes T25FW vid två tillfällen med ett genomsnitt på 8-60 sekunder. Man fann en trend men ingen statistisk signifikans för ökad gånghastighet vid behandling med fampridin-SR jämfört placebo. En post hoc-analys identifierade emellertid en subgrupp av patienter som höll en högre gånghastighet vid minst tre av fyra mätningar under den dubbelblinda behandlingsperioden jämfört med den snabbaste mätningen under perioden utan behandling (fyra före och en efter den dubbelblinda behandlingsperioden). Denna grupp kallades för "responders" och med detta kriterium blev andelen responders på aktiv behandling 35-39 procent jämfört med 8,5 procent på placebo. Förbättringen av gånghastigheten hos dessa responders var 25-29 procent. Den enda sekundära endpoint som utföll positiv var benstyrka mätt manuellt i fyra muskelgrupper. Variabler såsom självskattad förbättring och livskvalitet utföll negativt. Preparatet var generellt vältolererat. Två serious adverse events (SAE) inträffade i placebogruppen och 11 bland aktivt behandlade varav två krampfall i gruppen med högsta dosering [22].

**MS-F203** designades för att värdera säkerhet och effekt av fampridin-SR 10mg x2.

Ungefär 50 procent hade sekundär progressiv MS. Primärt utfallsmått var gånghastighet värderad som T25FW hos responders definierade såsom i MS-F202. Patienterna måste kunna gå 25 feet på 8-45 sekunder, men fick använda gånghjälpmedel så länge det användes konsekvent. Medelvärdet av två mätningar användes för varje testtillfälle. Fem minuters vila mellan mätningarna var tillåten. Proportionen responders var 34,8 procent för aktivt behandlade jämfört 8,2 procent för placebo. Den genomsnittliga förbättringen i gånghastighet var 25,2 procent hos responders med aktiv behandling. Bland adverse events (AE) som var vanligare hos aktivt behandlade än placebo noterades sömnlöshet, trötthet, ryggsmärtor och balansproblem. Bara två SAE (sepsis sekundärt till pneumoni respektive svår ångest) bedömdes kunna vara relaterade till fampridin-SR. Patienten med sepsis drabbades av ett krampfall som bedömdes vara sekundärt till sepsis [23].

**MS-F204** designades för att värdera säkerhet och effekt med fampridin-SR 10mg x 2.

Det primära målet var att konfirmera resultaten från MS-F203 och jämfört med denne hade man inkluderat njursvikt som exklusionskriterium. Primärt effektmått var gånghastighet värderat med T25TW för responders såsom i tidigare studier. Andel responders för aktivt behandlade var 42.9 procent jämfört 9,3 procent för placebo. Den genomsnittliga förbättringen i gånghastighet var 24,7 procent hos responders med aktiv behandling. Säkerhetsdata överensstämmer i stort med MS-F202 och MS-F203 [24].

### Långtidseffekter

Fampyras effekt och säkerhet jämfördes med placebo under 24 veckors behandling hos 636 individer (ENHANCE) [27]. Inklusionskriterierna var bland annat EDSS 4,0-7,0, avsaknad av skov de senaste två månaderna och gångsvårigheter. Patienter med anamnes på krampfall exkluderades liksom patienter med GFR <80 ml/min. Patienternas ålder var 49 år och sjukdomsduration tio år i medeltal. I gruppen som behandlades med Fampyra var EDSS i median 6,0 medan placebogruppen i median hade EDSS 5,5. Primärt utfallsmått var relativ förändring på självskattningsinstrumentet MSWS-12 som testar gångsvårigheter vid MS med tolv delfrågor där varje delområde uppskattas från 1 (inga problem) till 5 (extrema problem). Av sekundära utfallsmått nåddes signifikans för relativ förbättring av TUG (time-up and-go, testar balans och förflyttning efter uppresning), men inte för BBS (Bergs Balance Scale) eller ABILHAND (testar handförmåga i ADL-situationer).

Som kliniskt relevant förbättring enligt MSWS-12 brukar man betrakta en minskning på 8 poäng eller mer. I gruppen som behandlades med Fampyra nåddes en sådan förbättring hos 43,2% i jämförelse med placebo där 33,6% förbättrades  $\geq$  8 poäng. Medianförbättringen i poäng enligt MSWS-12 i jämförelse med placebo var -4,14. Båda dessa förändringar var statistiskt signifikanta. TUG förbättrades jämfört med placebo med 0,61 m/s. Skillnaden gällande andelen som nådde kliniskt relevant förbättring i TUG (förbättring  $\geq$ 15%) var i princip den samma som för MSWS-12. För BBS och ABILHAND sågs ingen signifikant förbättring.

Andelen som avbröt behandlingen var låg, och inga allvarliga säkerhetsproblem rapporterades. Det är oklart i hur stor omfattning förbättringen gällande gångförmågan kan påverka graden av självständighet, arbetsförmåga eller livskvalitetsmått som EQ5D, då dessa parametrar inte studerades, och avspeglas i den osäkerhet som finns i den hälsoekonomiska värderingen som gjorts av TLV.

### **Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården**

Behovet av hjälpmedel för att förbättra gångförmåga hos MS patienter är stort men i vilken utsträckning Fampyra fyller detta behov är fortfarande oklart. Det är problematiskt att översätta Fampyras effekt i kliniska relevanta termer och det kan vara svårt att få en uppfattning om betydelse av gånghastighet för gångförmågan. Det beviljade priset inom förmånen är 18 300 SEK per patient och år (beräknat på förpackningsstorlek 56 tabletter och dos 10 mg 1x2, vilket ger en kostnad per dos på drygt 25 SEK). Det krävs ökade insatser från exempelvis sjukgymnaster (utvärdering med gångtest före och efter behandling) och läkare (tätare återbesök). Den hälsoekonomiska analysen från företaget har försökt ta hänsyn till ökade vårdkostnader och andra indirekta effekter, medan TLV har begränsat sin kostnadseffektivitetanalys till läkemedelskostnader, kostnader för uppföljning under de första fyra behandlingsveckorna och hantering av oönskade händelser. Osäkerheten i analysen är stor. Genomsnittligt vunnet kvalitetsjusterat levnadsår, QALY, är låg på 0.11 per behandlad individ, och kostnaden per QALY blir därför hög på ca 470 000 SEK.

Fampyra skulle möjligtvis kunna bli ett tillägg för vissa patienter, men kommer inte att ersätta idag befintlig behandling som för övrigt torde prioriteras ur finansiell synpunkt. Effekten bedöms som måttlig, men kan för enstaka patient vara av värde.

### **Uppföljning**

Patienterna ska bedömas efter fyra veckor och behandlingen ska avbrytas för dem som inte visar förbättring. Behandlingen ska också avbrytas om en patients gångförmåga försämras eller om patienten inte upplever någon nytta med behandlingen. Minst 20 % förbättring på gångtest bedöms vara kliniskt relevant.

### **För terapigrupp Neurologi**

#### ***Materialet har sammanställts 2014 av***

Lucia Alonso Magdalena  
Specialistläkare  
Teamchef MS teamet i Malmö  
Neurologiska kliniken  
Skånes universitetssjukhus

#### ***Materialet har reviderats 2019-01-18 av***

Magnus Esbjörnsson  
Ordförande Terapigrupp Neurologi, Region Skåne  
Överläkare  
Närsjukvårdskliniken  
Hässleholms sjukhus

## Referenser

- [1] [www.mssallskapet.se](http://www.mssallskapet.se)
- [2] [www.fass.se](http://www.fass.se)
- [3] [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
- [4] Ahlgren C, Oden A, Lycke J. High nationwide prevalence of multiple sclerosis in Sweden. *Mult Scler* 2011; 17(8): 901-08.
- [5] Grahn DA, Murray JV, Heller HC. Cooling via one hand improves physical performance in heat-sensitive individuals with multiple sclerosis: a preliminary study. *BMC Neurol*. 2008; 8:14.
- [6] Meyer-Heim A, Rothmaier M, Weder M, Kool J, Schenk P, Kesselring J. Advanced lightweight cooling-garment technology: functional improvements in thermosensitive patients with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2007 Mar; 13(2):232-7.
- [7] Kinnman J, Andersson U, Wetterquist L, Kinnman Y, Andersson U. Cooling suit for multiple sclerosis: functional improvement in daily living? *Scand J Rehabil Med*. 2000 Mar;32(1):20-4.
- [8] Schwid SR, Petrie MD, Murray R, Leitch J, Bowen J, Alquist A, et al. A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology*. 2003 Jun 24; 60(12):1955-60.
- [9] Rietberg MB, Brooks D, Uitdehaag BM, Kwakkel G. Exercise therapy for multiple sclerosis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2005(1):CD003980. [10] Snook EM, Motl RW. Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2009 Feb; 23(2):108-16. [11] Romberg A, Virtanen A, Ruutiainen J. Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2005 Jul; 252(7):839-45.
- [12] Romberg A, Virtanen A, Ruutiainen J, Aunola S, Karppi SL, Vaara M, et al. Effects of a 6-month exercise program on patients with multiple sclerosis: a randomized study. *Neurology*. 2004 Dec 14; 63(11):2034-8.
- [13] Lo AC, Triche EW. Improving gait in multiple sclerosis using robot-assisted, body weight supported treadmill training. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008 Nov-Dec; 22(6):661- 71.
- [14] Nationalmssociety. USA-MS sällskap. [www.nationalmssociety.org/chapters](http://www.nationalmssociety.org/chapters) Hämtad 20100727.
- [15] Evenhuis J, Agoston S, Salt PJ, de Lange AR, Wouthuyzen W, Erdmann W. Pharmacokinetics of 4-aminopyridine in human volunteers. A preliminary study using a new GLC method for its estimation. *Br J Anaesth*. 1981 Jun; 53(6):567-70.
- [16] Quartel A, Turbeville S, Lounsbury D. Current therapy for Lambert-Eaton myasthenic syndrome: development of 3,4-diaminopyridine phosphate salt as first-line symptomatic treatment. *Curr Med Res Opin*. 2010 Jun; 26(6):1363-75.
- [17] Solari A, Uitdehaag B, Giuliani G, Pucci E, Taus C. Aminopyridines for symptomatic treatment in multiple sclerosis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2003 (2):CD001330. Edited (no change to conclusions), published in Issue I, 2009.
- [18] Hauser SL, Johnston SC. 4-aminopyridine: new life for an old drug. *Annals of neurology*. 2010 Jul; 68(1):A8-9.
- [19] Polman CH, Rudick RA. The multiple sclerosis functional composite: a clinically meaningful measure of disability. *Neurology*. 2010 Apr 27; 74 Suppl 3:S8-15.
- [20] Schwid SR, Goodman AD, McDermott MP, Bever CF, Cook SD. Quantitative functional measures in MS: what is a reliable change? *Neurology*. 2002 Apr 23; 58(8):1294-6.
- [21] Kaufman M, Moyer D, Norton J. The significant change for the Timed 25-foot Walk in the multiple sclerosis functional composite. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2000 Aug; 6(4):286-90.
- [22] Goodman AD, Brown TR, Cohen JA, Krupp LB, Schapiro R, Schwid SR, et al. Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis. *Neurology*. 2008 Oct 7; 71(15):1134-41.
- [23] Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro R, Schwid SR, et al. Sustained-release oral

fampridine in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, controlled trial. Lancet 2009; 373: 732-38.

[24] Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. Ann Neurol 2010; 68: 494-502.

[25] TLV-beslut Fampyra [http://www.tlv.se/Upload/Beslut\\_2012/Bes120627-fampyra.pdf](http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2012/Bes120627-fampyra.pdf)

[26] TLV-beslut

Fampyra [https://www.tlv.se/download/18.28d2f835166b654d02f6dd5d/1540986875529/bes181025\\_fampyra.pdf](https://www.tlv.se/download/18.28d2f835166b654d02f6dd5d/1540986875529/bes181025_fampyra.pdf)

[27] Hobart J, Ziemssen T, Feys P, Linnebank M, Goodman A, Farrell R, Hupperts R, Blight A, Englishby V, McNeill M, Chang Ih, Lima G, Elkins J. 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 Fampridine. CNS Drugs (2018). <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0586-5>