

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Fampyra® (Fampridin)

Indikation

Fampyra® ist zur Verbesserung der Gehfähigkeit von erwachsenen Patienten mit Multipler Sklerose (MS) mit Gehbehinderung zugelassen (EDSS 4–7).

Bewertung

Fampridin kann bei einigen MS-Patienten die Gehgeschwindigkeit verbessern. Gemessen wurde dieser Effekt über eine kurze Strecke von 7,6 Metern. Unsicherheit besteht darüber, ob der Effekt über längere Gehstrecken anhält, inwieweit er mit einer besseren Gehqualität einhergeht und welche Risiken Fampridin in Subpopulationen besitzt. Die Zulassung wurde nur unter der Einschränkung erteilt, dass die Verordnung zunächst auf 2 Wochen beschränkt bleibt und nur bei auch von Patienten berichteter Besserung fortgeführt wird.

Pharmakologie und klinische Studien

Fampridin ist ein selektiver Kaliumkanalblocker. Durch Blockade des Ausstroms von Kaliumionen verlängert es die Repolarisationszeit und soll die Aktionspotentialbildung im demyelinisierten Axon verstärken.

Für die Zulassung wurden **zwei randomisierte, doppelblinde Studien** vorgelegt. Patienten mit einer MS (McDonald-Kriterien), die beim Screening zweimalig den 25-Fuß-Gehtest (T25FW¹) in einer durchschnittlichen Zeit von 8–45 Sekunden absolviert hatten, wurden eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren u. a. Krampfanfälle, signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen, die Behandlung mit Kortikosteroiden, Cyclophosphamid oder Mitoxantron, eine kürzliche Exazerbation sowie der Beginn einer immunmodulatorischen MS-Therapie. Krankheitsdauer und MS-Verlaufsform wurden nicht berücksichtigt. Patienten erhielten Fampridin SR² 10 mg 2 x täglich oder Placebo.

Primärer Endpunkt war die *Ansprechrate im Gehtest (T25FW)* in der ITT-Population. Responder waren definiert als Patienten, die in drei von vier Kontrollen eine *höhere Gehgeschwindigkeit über eine Distanz von 7,6 Metern* zeigten, verglichen mit dem Höchstwert, den sie außerhalb der Behandlung erzielt hatten. Unter den **sekundären Endpunkten** waren Skalen, die die *subjektive Gehfähigkeit (MSWS-12³)*, die Muskelkraft, den Muskeltonus und die subjektiv (SGI⁴) und objektiv (CGI⁵) empfundene Veränderung erhoben.

In **Studie MS-F203** erhielten Patienten Fampridin (n = 224) oder Placebo (n = 72) über 14 Wochen (doppelblinde Behandlungsphase; Studiendauer 21 Wochen). In **Studie MS-F204** erhielten Patienten Fampridin (n = 119) oder Placebo (n = 118) über 9 Wochen (doppelblinde Behandlungsphase; Studiendauer 14 Wochen).

Ansprechraten waren unter Fampridin signifikant höher als unter Placebo (F203: Fampridin 34,8 % vs. Placebo 8,3 %; F204: 42,9 % vs. 9,3 %; p < 0,001). Um zu prüfen, ob die zu Grunde liegende statistisch signifikante Verbesserung der Gehgeschwindigkeit auch in einem *klinisch relevanten Ausmaß* erzielt wurde, sah der Auswertungsplan vor, Veränderungen der Gehfähigkeit (MSWS-12) von Respondern und Non-Respondern (Ergebnisse nicht im EPAR, Vorgehen wurde vom CHMP methodisch kritisiert) sowie der Gehgeschwindigkeit (T25FW) von Fampridin-Respondern und Patienten unter Placebo zu vergleichen. Die Unter-

¹Timed 25 Feet Walking Test

²slow release

³12-Item MS Walking Scale

⁴Subject's Global Impression

⁵Clinical Global Impression

schiede in der Gehgeschwindigkeit waren gering. 7,6 Meter wurden in der Placebo-Gruppe in 11,6/11,5 Sekunden (F203/F204) und in der Fampridin-Gruppe in 10,8/10,2 Sekunden zurückgelegt. Für die Strecke benötigten Fampridin-Responder 9,8 Sekunden, Non-Responder 12,0 und Patienten mit Placebo 11,7.

Hinsichtlich des *sekundären Endpunkts* „Verbesserung der Gehfähigkeit“ (MSWS-12) zeigte sich eine numerische Überlegenheit von Fampridin gegenüber Placebo in Studie F203 (Placebo -0,08; Fampridin -2,84; $p = n. s.$) und eine statistisch signifikante Überlegenheit in Studie F204 (Placebo 0,87; Fampridin -2,77; $p = 0,006$). Das Ausmaß der Veränderungen wurde vom CHMP zunächst in seiner klinischen Relevanz angezweifelt.

Vom CHMP wurde initial angeführt, dass die vorgelegten Ergebnisse im T25FW, inklusive der gewählten Responder-Analysen die Frage nicht beantworteten, inwieweit die gering verbesserte Gehgeschwindigkeit klinisch relevant sei, über größere Distanzen anhielte und mit einer verbesserten Gehqualität (MSWM-12) einherginge. Das CHMP kam daher zunächst zu einer negativen Nutzen-Risiko-Beurteilung von Fampridin.

In der Re-Evaluation der Daten kam das CHMP dann zu der Auffassung, dass ein 20-prozentiger Unterschied in der Gehgeschwindigkeit (T25FW) wahrscheinlich klinisch relevant sei. Dieses Response-Kriterium erfüllten 31 % mit Fampridin- und 13 % mit Placebo-Behandlung. Zudem präsentierte der Hersteller Daten zur Korrelation der Skalenwerte (0,4) für die Gehgeschwindigkeit (T25FW) und die Gehfähigkeit (MSWM-12), aufgrund derer das CHMP zu der Einschätzung kam, dass Veränderungen im T25FW Aussagen über die Gehfähigkeit erlauben.

Eine konditionale, positive Beurteilung wurde unter Formulierung von Kriterien für eine Verordnung erteilt (initiale Verschreibung auf 2 Wochen beschränkt, Evaluierung des Therapieerfolgs mittels T25FW empfohlen, Weiterverordnung nur bei – auch vom Patienten bestätigten – Therapieerfolg).

Die Behandlung mit Fampridin geht mit einem (dosisabhängig) erhöhten Risiko für Infektionen und Krampfanfälle einher. Unsicherheit besteht hinsichtlich der längerfristigen Sicherheit und Sicherheit bei kardiovaskulären Erkrankungen, Krampfanfällen, leichter Niereninsuffizienz und bei älteren Patienten.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Harnwegsinfekte.

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Schwindel, Kopfschmerzen, Gleichgewichtsstörung, Parästhesie, Tremor, Schlaflosigkeit, Angst, Dyspnoe, pharyngolaryngeale Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Dyspepsie, Rückenschmerzen, Asthenie.

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Krampfanfälle.

Kontraindikationen, Warnhinweise

Kontraindikationen: Überempfindlichkeit gegen Fampridin oder einen der sonstigen Bestandteile. Gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die Fampridin (4-Aminopyridin) enthalten und mit Inhibitoren des organischen Kationentransporters 2 (OTC2; Transporter für aktive Ausscheidung von Fampridin), wie z. B. Cimetidin. Patienten mit Krampfanfällen (in der Vorgeschichte) oder mit Niereninsuffizienz.

Warnhinweise: Vorsicht bei: Faktoren, die die Krampfschwelle herabsetzen können; bei gleichzeitiger Verordnung von Arzneimitteln, die OTC2-Substrate sind (z. B. Carvedilol, Propanolol, Metformin); bei kardiovaskulären Risikofaktoren und Erregungsleitungsstörungen.

Fampridin sollte von einem Arzt verschrieben und überwacht werden, der Erfahrung in der MS-Behandlung besitzt. Wenn nach zwei Wochen keine Besserung eingetreten ist, sollte Fampyra[®] abgesetzt werden.

Anwendung bei besonderen Patientengruppen



Fampyra® (Fampridin)	
Ältere Patienten	Vor Beginn und während der Behandlung sollte die Nierenfunktion kontrolliert werden.
Kinder und Jugendliche	Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Leichte, mittelschwere und schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 80 ml/min): Kontraindiziert.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Anwendung bei Schwangeren	Es liegen keine Daten bei Schwangeren vor. Fampyra® sollte nicht angewendet werden. Es gibt Hinweise auf Reproduktionstoxizität (tierexperimentell).
Anwendung bei Stillenden	Es ist nicht bekannt, ob Fampridin in die Muttermilch übergeht. Die Anwendung wird nicht empfohlen.

Dosierung und Kosten

Fampyra® (Fampridin)			
Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten für 2 Wochen [€] ²	Kosten pro Jahr [€] ^{2,3}
Retardtabletten	2 x 10 mg	274,18	7027,17

Stand Lauertaxe: 15.11.2011

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat); ³Kostenberechnung für erstes Behandlungsjahr.

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Fampyra®](#) vom 04.08.2011.