

# FAMPRIDINA

**Presentaciones:**

Fampyra comp 10 mg C/56  
Fampyra comp 10 mg C/28

**PVL**

192,31 €  
0 €

**Laboratorio**

Biogen idec

**Solicitado por:** -----

**Fecha solicitud:** 30/10/2013

**Para:** Trastorno de la marcha de cualquier tipo en pacientes con esclerosis múltiple con EDSS entre 4 y 7.

**Resolución de la CFyT:**

**Fecha presentación:** 18/02/2014

- Aprobado (condiciones de uso según ficha técnica)
- Uso restringido (ver comentario)
- Se desestima para su uso en el HURH
- A valorar por Director Gerente

**Comentario:** Es un fármaco con estrecho margen terapéutico, carece de datos de eficacia a largo plazo y su eficacia se basa en una prueba de velocidad de marcha que no se acompaña de una mejoría clínicamente significativa en pruebas subjetivas del paciente. Su autorización de comercialización está condicionada a proporcionar resultados de eficacia y seguridad a largo plazo en un ensayo clínico frente a placebo con una variable principal más amplia clínicamente significativa en cuanto a la capacidad de caminar. El coste anual del tratamiento es de ----- €, con un impacto presupuestario anual mínimo estimado de ----- € (--- pacientes en tratamiento). El uso de la prueba T25FW para evaluar pacientes respondedores no permite discriminar el efecto placebo (del 10% en los ensayos), lo que supondría que en aproximadamente 1 de cada 4 pacientes el incremento de velocidad observado podría deberse al efecto placebo.

## GENERALIDADES<sup>1-2</sup>

Fampridina es un bloqueante de los canales de potasio. Reduce la fuga de corriente iónica a través de estos canales y, por tanto, prolonga la repolarización e intensifica la formación del potencial de acción en los axones desmielinizados y en la función neurológica. Presumiblemente, al intensificar la formación del potencial de acción, se podrán conducir más impulsos en el sistema nervioso central<sup>1</sup>.

La indicación terapéutica autorizada en la Unión Europea es la mejoría de la marcha en pacientes adultos con esclerosis múltiple con discapacidad en la marcha (EDSS 4-7). La primera evaluación de la EMA desaconsejó la comercialización de este fármaco al considerar su relación beneficio riesgo desfavorable. Tras una re-evaluación posterior, la EMA recomendó autorizar su comercialización condicionada a la realización de ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo que proporcione resultados de eficacia y seguridad a largo plazo con un criterio principal de valoración clínicamente significativo en cuanto a la capacidad para caminar más amplio que el utilizado en los ensayos pivotaes utilizados para su comercialización.

La dosis recomendada es de 10 mg cada 12 horas, tomado sin alimentos. Su índice terapéutico es estrecho y está formulado en comprimidos de liberación retardada, para reducir sus concentraciones plasmáticas pico, relacionadas con una mayor toxicidad (incidencia de convulsiones). La principal vía de eliminación es renal, con un 90% de la dosis en orina como medicamento activo y un aclaramiento renal de 370 mL/min, mayor que la filtración glomerular, ya que hay una secreción tubular activa por el transportador OCT2 renal. Debido a que una pequeña disminución en la capacidad renal puede producir una acumulación significativa de fampridina, su uso está contraindicado en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal (CICr < 80 mL/min) o uso concomitante con inhibidores de transportadores de cationes orgánicos 2 (OCT2), como cimetidina. Su uso también está contraindicado en pacientes con historia previa o actual de crisis epiléptica.

El tratamiento actual de la esclerosis múltiple se basa en fármacos modificadores del curso de la enfermedad (inmunomoduladores como interferones beta) o corticoides para los ataques agudos. Fampridina es un nuevo tratamiento para mejorar específicamente la sintomatología de la marcha. Esta sintomatología se mide con la T25FW, prueba de velocidad de la marcha de 25 pies (7,6 metros), y el MSWS-12, un cuestionario subjetivo de 12 items sobre la marcha (con rango de 0 a 100). Dentro del SNS, se ha acordado la financiación de fampridina sólo para aquellos pacientes en los que se ha comprobado previamente la respuesta terapéutica medida con las escalas T25FW y MSWS-12 tras dos semanas de tratamiento. A través de un acuerdo de riesgo compartido, el laboratorio que comercializa fampridina

suministra sin coste la medicación necesaria para las dos primeras semanas de tratamiento y factura sólo los tratamientos seleccionados de pacientes respondedores. Por lo tanto, para su uso dentro del SNS es necesario realizar estas dos pruebas a todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y a las dos semanas para demostrar su mejoría sintomática.

### **Alternativas**

No hay otros medicamentos comercializados para mejorar la marcha en pacientes con esclerosis múltiple.

### **ENSAYOS CLINICOS**

#### **Eficacia<sup>2</sup>**

Los ensayos clínicos principales son ensayos doble ciego controlados con placebo e incluyen un ensayo de dosis respuesta con cuatro brazos (placebo, fampridina 10 mg, 15 mg ó 20 mg c/12h)<sup>2-3</sup> y dos ensayos de eficacia y seguridad de fampridina 10 mg c/12 h frente a placebo<sup>2,4,5</sup>.

En el estudio de dosis respuesta<sup>2-3</sup> se aleatorizan 206 pacientes a 4 grupos (placebo, fampridina 10 mg, 15 mg ó 20 mg cada 12 horas). La duración del ensayo es de 20 semanas, con un periodo de 12 semanas de tratamiento con dosis estable y dos periodos de 1 semana de titulación de dosis. La variable principal define la respuesta como un incremento del 20% en la velocidad de marcha en el T25FW. En el test basal, el tiempo medio de marcha fue de entre 12,3 y 13,4 segundos y tras el tratamiento no se observaron diferencias significativas de fampridina frente a placebo en la variable principal ni en otras variables secundarias. Tampoco se observa una relación dosis respuesta en la eficacia, pero sí se observa relación dosis respuesta en la discontinuación debido a efectos adversos. En un análisis "post hoc" se encuentran diferencias significativas con fampridina frente a placebo al definir otra variable de respuesta basada en el mismo test (paciente con mayor velocidad de marcha en al menos tres visitas durante el tratamiento doble ciego en comparación con la máxima velocidad medida en las visitas basales). Con esta nueva variable, el porcentaje de respondedores son del 8,5% con placebo, 35,3% con fampridina 10 mg/12h, 36,0% con fampridina 15 mg/12h y 38,6% con fampridina 20 mg/12h. Esta variable ha sido cuestionada por la EMA, ya que no tiene en cuenta la magnitud de la respuesta<sup>2</sup>. La media de tiempo en caminar los 25 pies (7,6 metros) fue de 13,6 segundos para placebo y 13,0 segundos para fampridina.

En los dos ensayos clínicos pivotaes se compara fampridina 10 mg/12h frente a placebo en pacientes con esclerosis múltiple<sup>2,4,5</sup>. El diseño es aleatorizado y doble ciego, y se diferencian en la duración de la fase doble ciego (14 y 9 semanas) y en el esquema de aleatorización (3:1 y 1:1). Se excluyen a los pacientes que tardan más de 45 segundos en el T25FW, con historia de convulsiones, crisis actual, tratamiento con corticoides, metoxantrona, ciclofosfamida, alteraciones cardiovasculares, o cambio de tratamiento inmunomodulador en los tres meses previos.

La variable principal se basa en el T25FW y define como respondedor al paciente con mayor velocidad de marcha en al menos tres visitas durante el tratamiento doble ciego en comparación con la máxima velocidad medida en las visitas basales. La velocidad medida es la media de dos pruebas, con un periodo de descanso de 5 min entre ambas. Se analizaron múltiples variables secundarias: cuestionario subjetivo MSWS-12 (rango 0-100 puntos), escala de fuerza muscular LEMMT y índice de espasticidad de Ashworth. Para validar la relevancia clínica para el paciente se valoró la SGI (impresión global subjetiva) y CGI (impresión global clínica).

En la tabla siguiente se presentan los resultados de la prueba de la marcha (T25FW). Según la definición de la variable principal, el porcentaje de respondedores es superior en el grupo de fampridina. La velocidad de marcha fue entre un 6,6% y 8,6% superior en los pacientes del grupo de fampridina que en el grupo placebo, con una diferencia absoluta de 0,7 y 0,9 segundos menos. En el 20% de los pacientes, se observó un incremento de velocidad superior al 20% (punto de corte considerado clínicamente relevante por varios autores).

	MS-F203			MS-F204		
	Placebo	Fampridina	Diferencia	Placebo	Fampridina	Diferencia
<b>T25FW</b>	N=72	N=224		N=118	N=119	
Respondedores	8,3%	34,8%	26,5%	9,3%	42,9%	33,5%
Diferencia vs prueba basal	0,7 seg	1,6 seg	0,9 seg	0,8 seg	1,5 seg	0,7 seg
Tiempo prueba (7,6 m)	11,6 seg	10,8 seg	--	10,5 seg	10,3 seg	--
Cambio promedio en velocidad	5,24%	13,88%	8,65%	7,74%	14,36%	6,62%
Pacientes con mejoría > 20%	11,1%	31,7%	20,6%	15,3%	34,5%	19,2%

Respecto a las variables secundarias, en la escala MSWS-12 sólo hubo diferencias significativas entre fampridina y placebo en el ensayo MS-F204, aunque esta diferencia fue muy pequeña (de 3,65 puntos sobre 100), y menor a la diferencia de 6,9 puntos considerada por el fabricante como clínicamente significativa. No se observaron diferencias entre fampridina y placebo en la valoración subjetiva del paciente (SGI).

## **Seguridad**

El perfil de seguridad de fampridina se basa en los tres ensayos frente a placebo con la formulación de liberación prolongada. La mayoría de los efectos adversos están relacionados con una sobreestimulación del SNC, relacionado con el mecanismo de acción del fármaco y son dosis dependientes.

La incidencia de efectos adversos graves aumenta al incrementar la dosis de fampridina (17,3%, 24,0% y 29,6% con 10, 15 y 20 mg respectivamente) frente al 14,9% con placebo y se ha observado un incremento en la incidencia de convulsiones con las dosis de 20 mg/12h. En ensayos de extensión abiertos, la incidencia de convulsiones con dosis de 15 mg/12h ha sido 4 veces superior a la incidencia con dosis de 10 mg/12h (1,7 vs 0,4 por 100 pacientes año respectivamente)<sup>6</sup>. En estudios postcomercialización se ha observado que la mayoría de las convulsiones aparecen con las dosis recomendadas en pacientes sin historia previa de convulsiones al inicio del tratamiento. Se considera que fampridina presenta un índice terapéutico estrecho, por lo que pequeños incrementos de exposición al fármaco pueden aumentar su toxicidad, sobre todo a nivel del SNC. Para mejorar su perfil de seguridad desde el punto de vista farmacocinético, fampridina está formulado como comprimidos de liberación retardada (menores concentraciones plasmáticas máximas), se recomienda tomar sin alimentos (ya que la toma conjunta con alimentos aumenta las concentraciones máximas un 15-23%) y su uso está contraindicado en pacientes con CICr<80 ml/min.

Las reacciones adversas identificadas son principalmente neurológicas e incluyen crisis epilépticas, insomnio, ansiedad, trastornos del equilibrio, mareos, parestesia, temblores, cefalea y astenia. Los efectos adversos notificados más frecuentemente en los ensayos de fampridina frente a placebo fueron, respectivamente, infección en las vías urinarias (12% vs 8%), insomnio (9% vs 4%), mareo (7% vs 4%), dolor de cabeza (7% vs 4%), náuseas (7% vs 3%), astenia (7% vs 4%), dolor de espalda (5% vs 2%) y trastornos del equilibrio (5% vs 1%).

## **COSTE**

El uso de fampridina sólo está financiado para aquellos pacientes con respuesta, medida con T25FW y MSWS-12, tras 2 semanas de tratamiento. El laboratorio suministra sin coste para el SNS estas dos primeras semanas y es necesario comprobar la respuesta valorando al paciente en la situación basal y a las 2 semanas de inicio del tratamiento. El coste neto del tratamiento farmacológico por paciente y año es de ----- €.

Teniendo en cuenta que hay entre ---- y ---- pacientes con esclerosis múltiple en seguimiento y que la tasa de respuesta de los dos ensayos está entre el 35% y 43%, el número de pacientes susceptible de tratamiento estaría en el rango de ---- y ---- pacientes, lo que supondría un impacto presupuestario anual de entre ----- € y ----- €. El peticionario estima que podrían beneficiarse del tratamiento al menos --- pacientes, por lo que el incremento presupuestario anual mínimo sería de ----- €.

La Agencia Canadiense de Evaluación de Fármacos y Tecnologías Sanitarias (CADTH) estima para fampridina un coste incremental por QALY de aproximadamente 500.000 \$, por lo que no recomienda su financiación<sup>7</sup>. Si adaptamos el coste del tratamiento a nuestro entorno, teniendo en cuenta el coste anual del tratamiento con fampridina en Canadá (6.453 \$) y la conversión de divisa, el coste incremental sería de ----- €/QALY.

## **CONCLUSIONES**

- Fampridina ha demostrado frente a placebo incrementar entre un 6,6% y un 8,6% la velocidad de marcha a distancias cortas (permite recorrer 7,6 metros en 0,7 ó 0,9 segundos menos). El 20% de los pacientes aumentan la velocidad un 20% con fampridina, límite fijado como clínicamente significativo por algunos autores, sin embargo las diferencias en otras variables secundarias son mínimas (como mejoría de 3,65 puntos sobre 100 en el test subjetivo de MSWS-12) o no existen (valoración subjetiva del paciente).

- Fampridina es un fármaco con estrecho margen terapéutico con toxicidad dosis dependiente. Los incrementos de exposición pueden incrementar su toxicidad. Los efectos secundarios más frecuente son infecciones de orina, insomnio y mareos.
- El coste neto del tratamiento es de ----- € por paciente y año. El impacto presupuestario anual se estima entre ----- € y ----- €.
- La financiación en España está condicionada a la realización de unas pruebas que habría que implementar, ya que no se realizan de manera habitual en las consultas de neurología. Sería necesario habilitar un espacio específico para la prueba de velocidad y hacer un seguimiento adecuado de los pacientes en tratamiento para comprobar la continuidad del efecto.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Ficha técnica de Fampyra®
2. EPAR de Fampyra®. En: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002097/WC500109957.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002097/WC500109957.pdf)
3. Goodman AD, Brown TR, Cohen JA, Krupp LB, Schapiro R, Schwid SR, Cohen R, Marinucci LN, Blight AR; Fampridine MS-F202 Study Group. Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis. *Neurology*. 2008 Oct 7;71(15):1134-41
4. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, Marinucci LN, Blight AR; Fampridine MS-F203 Investigators. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2009 Feb 28;373(9665):732-8. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60442-6.
5. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, Schapiro RT, Cohen R, Marinucci LN, Blight AR; MSF204 Investigators. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010 Oct;68(4):494-502.
6. Ampyra®. FDA Approved Labeling Text.
7. Fampridine. CDEC Final Recommendation. En: [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Fampyra\\_Nov-30-12.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Fampyra_Nov-30-12.pdf)