

***Stellungnahmen der Vorstände des Krankheitsbezogenen
Kompetenznetzes Multiple Sklerose und des Ärztlichen Beirates
der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V.
zur Zulassung von Sativex® und zur positiven Bewertung von
Fampridin (Fampyra®) zur symptomatischen Therapie der Multiplen
Sklerose***

DMSG

DEUTSCHE MULTIPLE SKLEROSE GESELLSCHAFT
BUNDESVERBAND E.V.

Am 18. bzw. 19. Mai 2011 wurden zwei vielversprechende Substanzen zur symptomatischen Therapie der Multiplen Sklerose (MS) zugelassen bzw. positiv bewertet. Aus diesem Grund geben der Vorstand des Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS) und der Vorstand des Ärztlichen Beirates der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), Bundesverband e.V. folgende Stellungnahmen ab:

Sativex® zur Therapie der mittelschweren bis schweren Spastik

Der Voll-Pflanzenextrakt Sativex® ist ein Spray zur Anwendung in der Mundhöhle. Ein Sprühstoß mit 100µl Spray besteht aus einem standardisierten Gemisch von 2,7 mg Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC) und 2,5 mg Cannabidiol (CBD). THC und CBD wirken agonistisch an Cannabinoid-Rezeptoren, die u.a. an Nervenendigungen zu finden sind. Im Tiermodell konnten sie die Steifigkeit der Gliedmaßen reduzieren und die Motorik verbessern. Während lange Zeit die Wirkung von Cannabinoiden auf die MS-bedingte Spastik umstritten war, konnten nun mehrere kontrollierte Studien mit mehr als 1.500 MS-Patienten einen signifikanten Effekt auf die mittelschwere bis schwere Spastik zeigen [1,2]. Diese wurde anhand der „numerischen Rating-Skala“ (NRS) gemessen, auf der Patienten den durchschnittlichen Schweregrad ihrer Spastik in den vergangenen 24 Stunden von 0 (keine

Spastik) bis 10 (schwerstmögliche Spastik) bewerteten. In der bisher größten Studie erhielten 572 MS-Patienten einfach verblindet Sativex[®]. Nach 4 Wochen erfüllten 241 Patienten (42 %) das Einschlusskriterium einer 20%igen Reduktion der Spastik und wurden für die 12-wöchige doppelblinde Phase zu Verum bzw. Plazebo randomisiert. Dabei konnte die Verbesserung der Symptome unter Sativex[®] erhalten werden, während sich die Plazebogruppe wieder zum Ausgangszustand verschlechterte. Neben der Reduktion der Spastik wurden positive Effekte auch für Spasmen, Schlaf und Gehfähigkeit berichtet.

Nach Zulassungen u. a. in England und Spanien ist Sativex[®] nun auch in Deutschland als Betäubungsmittel zur Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Spastik zugelassen, die unzureichend auf andere Antispastika angesprochen haben. Dabei sollte die bestehende antispastische Medikation zunächst unverändert fortgeführt werden. Die Dosis wird innerhalb von 14 Tagen titriert und reicht von einem Sprühstoß am Abend bis zu maximal 12 Sprühstößen verteilt auf zweimal tägliche Gaben. Das Ansprechen auf Sativex[®] sollte nach 4 Wochen überprüft werden. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schwindel und Müdigkeit, die insbesondere in der Titrationsphase auftraten. Während der Behandlung können psychiatrische Symptome wie Angst, Illusionen, Stimmungsschwankungen bis hin zu Depressionen und paranoiden Vorstellungen auftreten. Obwohl der Gebrauch von Cannabis zu kognitiven Störungen führen kann [3], wurden in den zulassungsrelevanten Studien mit den getesteten Dosierungen keine negativen Auswirkungen auf Gedächtnis, Reaktionsgeschwindigkeit und Aufmerksamkeit gefunden. Ein erhöhtes Missbrauchspotenzial war erst bei 8 bis 16 gleichzeitig verabreichten Sprühstößen vorhanden.

DMSG

DEUTSCHE MULTIPLE SKLEROSE GESELLSCHAFT
BUNDESVERBAND E.V.

Fazit:

Der Vorstand des KKNMS und der Vorstand des Ärztlichen Beirates der DMSG, Bundesverband e.V. sehen mit der Zulassung von Sativex® eine Erweiterung der therapeutischen Optionen zur symptomatischen Therapie der MS-bedingten Spastik, von der zumindest ein Teil der MS-Betroffenen profitieren kann. Aufgrund der bisherigen Daten scheint die Substanz gut verträglich zu sein. Allerdings müssen die potenziellen psychiatrischen und kognitiven Nebenwirkungen beachtet und vor einer breiteren Anwendung weiter untersucht werden. Von Vorteil erscheint, dass das Ansprechen auf Sativex® schon nach 4 Wochen beurteilt werden kann. Nach der erfolgten Zulassung wird damit gerechnet, dass Sativex® zum 1. Juli 2011 in den Apotheken erhältlich sein wird.

Autor (für den Vorstand des KKNMS und den Vorstand des Ärztlichen Beirates der DMSG, Bundesverband e.V.):

PD Dr. med. Peter Flachenecker, Bad Wildbad

Literatur

1. Wade DT, Collin C, Stott C, Duncombe P. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16:707-714.
2. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex((R))), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011 (Epub ahead of print).
3. Honarmand K, Tierney MC, O'Connor P, Feinstein A. Effects of cannabis on cognitive function in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76:1153-1160.

Fampridin (Fampyra®) zur Therapie eingeschränkter Gehfähigkeit

Der Kaliumkanalblocker 4-Aminopyridin ist eine seit über drei Jahrzehnten bekannte Substanz, die die axonale Erregungsleitung und somit die muskuläre Kraft bei demyelinisierenden Erkrankungen verbessern kann [1]. Bisher war diese Substanz lediglich als Rezeptur erhältlich, wobei hierfür keine zuverlässigen Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten vorliegen. Für orales 4-Aminopyridin in retardierter Form (Fampridin) konnte in zwei unlängst durchgeführten randomisierten, plazebokontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studien bei Patienten mit MS gezeigt werden, dass es bei einer Subgruppe von Patienten zu einer Verbesserung der Gehbeeinträchtigung kommt [2,3]. In diesen beiden Studien sprachen ein Drittel der behandelten Patienten auf die Therapie mit Fampridin an (Responder), der primäre Studienendpunkt war eine relevante Verbesserung der Gehgeschwindigkeit, die unter Fampridin bei 33% zunahm, unter Plazebo waren es 14% der Patienten. Aus den Studiendaten konnten keine prädisponierenden Faktoren für ein Ansprechen auf eine Therapie mit 4-Aminopyridin ermittelt werden. Die Gruppe der mit Fampridin behandelten Responder unterschied sich vor Therapiebeginn weder hinsichtlich Alter, Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit noch hinsichtlich der Verlaufsform der MS, der begleitenden immunmodulatorischen Therapie, der Krankheitsdauer oder der Schwere der neurologischen Defizite von der Gruppe der Patienten, die nicht von der Fampridin-Therapie profitierten. Die in den Studien am häufigsten genannten Nebenwirkungen umfassen u.a. Harnwegsinfekte, Schlaflosigkeit und Schwindel.

Aufgrund dieser Studiendaten erfolgte für Fampridin im vergangenen Jahr die Zulassung in den USA zur Behandlung der eingeschränkten Gehfähigkeit bei Patienten mit MS, im Mai 2011 folgte die Zulassung in Australien. Das Medizinproduktekomitee der Europäischen Arzneimittelagentur (CHMP) hat nach initialer Ablehnung nach Revision

nun eine Empfehlung zur Zulassung ausgesprochen. Damit darf in den kommenden 67 Tagen mit einer eingeschränkten Zulassung ("conditional approval") der Substanz unter dem Handelsnamen "Fampyra" in Deutschland gerechnet werden [4]. Basierend auf den Ergebnissen der zwei o.g. Studien wird die Zulassung für **Patienten aller MS-Verlaufsformen** erfolgen, eingeschränkt jedoch auf einen **Behinderungsgrad zwischen einem EDSS von 4.0 und 7.0** (d.h. Einschränkung der Gehfähigkeit ≤ 500 m).

Der Vorstand des KKNMS sowie der Vorstand des Ärztlichen Beirates der DMSG, Bundesverband e.V. begrüßen die positive Nachbewertung der Nutzen-Risiko-Analyse und die bevorstehende Zulassung von Fampridin zur symptomatischen Behandlung von MS-Patienten mit Gehstörung. Weitere Einzelheiten zur Zulassung, zur Reevaluation der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit sowie zum praktischen Umgang mit dieser Substanz werden nach der Zulassung publiziert. Sicher ist, dass, wie bei jeder neu zugelassenen Substanz, ein Pharmakovigilanzprogramm aufgelegt werden wird. Aus früheren Erfahrungen mit 4-Aminopyridin ist bekannt, dass höhere Dosierungen Krampfanfälle auslösen können. Auch wenn in den o.g. Studien bei einer Dosis von zweimal 10mg pro Tag diesbezüglich kein erhöhtes Risiko gezeigt werden konnte, so wird die genaue Einnahme der Substanz ein besonderes Augenmerk erhalten müssen, um Krampfanfällen vorzubeugen. Weitere Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der Substanz müssen in den folgenden Monaten vom Hersteller erhoben und der Zulassungsbehörde vorgelegt werden.

Fazit:

Die Zulassung von Fampridin zur symptomatischen Therapie der Gehfähigkeit von MS-Patienten ist eine relevante Erweiterung der symptomatischen Behandlungsmöglichkeiten, insbesondere für ein Symptom, an dem viele Patienten mit MS leiden. Es ist zu erwarten, dass

Fampridin unter dem Handelsnamen Fampyra® ab dem Sommer 2011 in den Apotheken in Deutschland erhältlich sein wird.

Autor (für den Vorstand des KKNMS und den Vorstand des Ärztlichen Beirates der DMSG, Bundesverband e.V.):
Prof. Dr. med. Bernd Kieseier, Düsseldorf

Literatur

1. Hussein L, Leussink VI, Kieseier BC, Hartung HP. 4-Aminopyridin (Fampridin) – ein neuer Ansatz zur symptomatischen Therapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt*. 2010; 81: 203-211.
2. 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; 373: 732-738.
3. 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; 68: 494-502.
4. <http://www.ema.europa.eu/ema>