



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών (ΠΜΣ)

**«Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική
Βιοπληροφορική»**

Τίτλος

**«Σύνταξη πρωτοκόλλου τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής φάσης III για την
αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του Fampridine σε ασθενείς με Σκλήρυνση
κατά Πλάκας.»**

Title

**“Draft a protocol for a superiority phase III RCT for assessing the
effectiveness of Fampridine in Multiple Sclerosis”**

ΠΑΡΑΦΕΣΤΑ ΜΑΡΙΑ-ΔΕΣΠΟΙΝΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΧΡΥΣΟΥΛΑ ΔΟΞΑΝΗ

ΙΩΑΝΝΗΣ ΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ

ΗΛΙΑΣ ΖΙΝΤΖΑΡΑΣ

ΛΑΡΙΣΑ, ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2019

ΣΥΝΟΨΗ

Τίτλος Μελέτης

Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διπλά-τυφλή κλινική μελέτη φάσης III, με σκοπό την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του Fampridine σε ασθενείς με Σκλήρυνση κατά Πλάκας.

Σκοπός της μελέτης

Ο πρωταρχικός στόχος της μελέτης είναι η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της χορήγησης Fampridine παρατεταμένης – αποδέσμευσης στη θεραπεία των κινητικών δυσλειτουργιών ενήλικων ασθενών με Σκλήρυνση κατά Πλάκας.

Κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης

Το ποσοστό των ασθενών που παρουσιάζουν σταθερή βελτίωση στην ταχύτητα βάδισης κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως θα μετρηθεί από τη δοκιμασία χρονομετρούμενης βάδισης 25 ποδιών (~8 μέτρων) (T25FW, Timed 25-footWalk).

Δευτερεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης

Το ποσοστό των συμμετεχόντων με μία μέση βελτίωση στη βαθμολογία κλίμακας αξιολόγησης MSWS-12 (12-item Multiple Sclerosis Walking Scale) που υπερβαίνει το προκαθορισμένο όριο για κλινικά σημαντική βελτίωση (≥ 8 βαθμοί).

Σχεδιασμός της μελέτης

Για το σκοπό της μελέτης, 252 άτομα ηλικίας 18-70 ετών με Σκλήρυνση κατά Πλάκας θα χωριστούν σε δύο ισάριθμες ομάδες όπου η μία θα λαμβάνει τη θεραπεία με Fampridine ενώ η δεύτερη θα λαμβάνει το εικονικό φάρμακο. Στη μελέτη θα εφαρμοσθεί διπλή τυφλοποίηση, τόσο του ερευνητή όσο και του ασθενή. Ο προβλεπόμενος χρόνος συνολικής διάρκειας της μελέτης υπολογίζεται στις 26 εβδομάδες. Οι ασθενείς που θα επιλεγθούν προέρχονται από 50 δημόσια και ιδιωτικά νοσοκομεία, κλινικές και ιατρικά κέντρα στην Ελλάδα. Η ασφάλεια θα αξιολογηθεί με βάση την παρακολούθηση των Ανεπιθύμητων Ενεργειών (ΑΕ), τις ζωτικές ενδείξεις, μετρήσεις ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ECG), τα αποτελέσματα κλινικών εργαστηριακών εξετάσεων και τη φυσική εξέταση. Η κλινική δοκιμή θα διεξαχθεί σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (Declaration of Helsinki) και τις μεταγενέστερες τροποποιήσεις της, την ορθή κλινική πρακτική GCP (Good Clinical Practice) και τις ισχύουσες κανονιστικές απαιτήσεις. Το πρωτόκολλο θα εγκριθεί από τα θεσμικά όργανα επανεξέτασης και τις επιτροπές δεοντολογίας και όλοι οι συμμετέχοντες θα δώσουν γραπτή ενημέρωση συγκατάθεσης.

ABSTRACT

Study Title

This is a randomized, multicenter, placebo-controlled, double-blind, phase III clinical trial to evaluate the efficacy of Fampridine in Multiple Sclerosis (MS).

Study Objectives

The primary objective of the study is to evaluate the efficacy and safety of extended-release Fampridine in the treatment of motor dysfunction in adult patients with multiple sclerosis.

Primary Endpoint

The proportion of patients who experience a steady improvement in walk speed during treatment, as will be measured by the 25-foot timed walking test (T25FW, Timed 25-foot Walk).

Secondary Endpoint

The proportion of participants with a mean improvement in MSWS-12 (12-item Multiple Sclerosis Walking Scale) score exceeding the predefined threshold for clinically meaningful improvement (≥ 8 points).

Study Design

For the purpose of the study, 252 individuals aged 18-70 years with Multiple Sclerosis will be divided into two equal groups where one will receive Fampridine treatment and the other will receive placebo. The study will double-blind both the researcher and the patient. The estimated duration of the study is 24 weeks. The selected patients come from 50 public and private hospitals, clinical and medical centers in Greece. Safety will be assessed based on monitoring of adverse events (ADRs), vital signs, electrocardiogram measurements (ECG), clinical laboratory results and physical examination.

The clinical trial will be conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and its subsequent modifications, GCP (Good Clinical Practice) and applicable regulatory requirements. The protocol will be approved by the review institutions and ethics committees and all participants will provide written informed consent.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	3
Κύριο καταληκτικό σημείο.....	3
Δευτερεύον καταληκτικό σημείο.....	3
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	4
Τύπος μελέτης.....	4
Χρονική διάρκεια μελέτης	4
Χρονικό διάγραμμα μελέτης και καθορισμένες επισκέψεις.....	4
Πληθυσμός μελέτης	5
Κριτήρια ένταξης.....	5
Κριτήρια αποκλεισμού.....	5
Απόσυρση από τη μελέτη	6
Αντικατάσταση ασθενών	7
Χειρισμοί μελέτης	8
Περιγραφή σκευασμάτων	8
Δοσολογία και τρόπος λήψης σκευασμάτων	8
Αντενδείξεις	8
Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης	9
Χειρισμός και φύλαξη του φαρμάκου	9
Κατανομή στη θεραπεία	10
Διαδικασία τυφλοποίησης	10
Διαδικασία τυχαιοποίησης.....	10
ΘΕΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ.....	11
Ορισμός ανεπιθύμητης ενέργειας.....	11
Ορισμός σοβαρής ανεπιθύμητης ενέργειας	11
Ανεπιθύμητες ενέργειες	11
Αξιολόγηση και παρακολούθηση ανεπιθύμητων ενεργειών	13
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	14
Υπολογισμός μεγέθους δείγματος	14

Στατιστική επεξεργασία δεδομένων.....	14
ΗΘΙΚΗ ΚΑΙ ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΟΤΗΤΑ.....	15
Κανόνες ηθικής και δεοντολογίας	15
Θεσμικό Συμβούλιο Αναθεώρησης/Ανεξάρτητη Επιτροπή Δεοντολογίας	16
Ενημέρωση και συγκατάθεση του συμμετέχοντος	16
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	17
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	19

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Σκλήρυνση κατά Πλάκας (MS) είναι μια διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος του σώματος που επηρεάζει το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Κανονικά, οι νευρικές ίνες φέρουν ηλεκτρικές ωθήσεις μέσω του νωτιαίου μυελού, παρέχοντας επικοινωνία μεταξύ του εγκεφάλου και των χεριών και των ποδιών. Στα άτομα με Σκλήρυνση κατά Πλάκας, η λιπαρή θήκη που περιβάλλει και μονώνει τις νευρικές ίνες (που ονομάζεται "μυελίνη") επιδεινώνεται, προκαλώντας επιβράδυνση ή διακοπή των νευρικών ερεθισμάτων. Ως αποτέλεσμα, οι ασθενείς με Σκλήρυνση κατά Πλάκας μπορεί να παρουσιάσουν περιόδους μυϊκής αδυναμίας και άλλων συμπτωμάτων όπως μούδιασμα, απώλεια όρασης, απώλεια συντονισμού, παράλυση, σπαστικότητα, ψυχική και σωματική κόπωση και μείωση της ικανότητας σκέψης και / ή μνήμης. Αυτές οι περιόδοι ασθένειας μπορεί να παρουσιάζουν εξάρσεις και υφέσεις.[14]

Το Fampridine παρατεταμένης αποδέσμευσης (Prolonged-release (PR) fampridine) είναι το μοναδικό εγκεκριμένο φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη βελτίωση της ικανότητας βάδισης σε ενήλικες με σκλήρυνση κατά πλάκας οι οποίοι παρουσιάζουν ανικανότητα βάδισης. Περιέχει τη δραστική ουσία φαμπριδίνη. Έλαβε την πλήρη έγκριση από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) το Μάιο του 2017, μετά την έγκριση το 2011 υπό όρους σχετικά με τις περαιτέρω μελέτες που διεξάγονται.

Το Fampridine διατίθεται υπό μορφή δισκίων των 10 mg, τα οποία λαμβάνονται χωρίς τροφή δύο φορές την ημέρα, ανά διάστημα 12 ωρών. [21]

Δράση του Fampridine

Οι μύες συσπώνονται μέσω ηλεκτρικών παλμών οι οποίοι διαβιβάζονται από τα νεύρα στους μυς. Στη σκλήρυνση κατά πλάκας, η μετάδοση ηλεκτρικών παλμών παρεμποδίζεται από τα κατεστραμμένα προστατευτικά περιβλήματα των νευρών, γεγονός που συνεπάγεται μυϊκή αδυναμία, μυϊκή δυσκαμψία και δυσκολία στη βάδιση. Η δραστική ουσία που περιέχει το Fampridine, η φαμπριδίνη, είναι αναστολές των διαύλων καλίου. Επιδρά στα κατεστραμμένα νεύρα, συγκρατώντας τα φορτισμένα σωματίδια καλίου στα νευρικά κύτταρα. Πιστεύεται ότι, κατ' αυτόν τον τρόπο, οι ηλεκτρικοί παλμοί συνεχίζουν τη διαδρομή τους κατά μήκος των νευρών διεγείροντας τους μυς, γεγονός που διευκολύνει τη βάδιση.

Οφέλη του Fampridine σύμφωνα με Κλινικές Μελέτες

Σύμφωνα με δύο βασικές μελέτες σε 540 ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, το Fampridine αποδείχθηκε αποτελεσματικότερο από το εικονικό φάρμακο (εικονική

θεραπεία) στη βελτίωση της ταχύτητας βάδισης. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 9 ή 14 εβδομάδες και η ταχύτητά τους μετρήθηκε σε διαδρομή 25 ποδιών (7,5 μέτρων).

Σε μία από τις μελέτες το 35% των ασθενών που έλαβαν Fampridine σημείωσε μεγαλύτερη ταχύτητα βάδισης σε τουλάχιστον τρεις στις τέσσερις μετρήσεις σε σχέση με τη μέγιστη ταχύτητα πριν τη θεραπεία, έναντι ποσοστού 8% των ασθενών που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Στη δεύτερη μελέτη τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια, με ποσοστό 43% της ομάδας που έλαβε Fampridine να ξεπερνά την προηγούμενη μέγιστη ταχύτητα στις τρεις από τις τέσσερις μετρήσεις, έναντι ποσοστού 9% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου.

Σε τρίτη μελέτη, στην οποία μετείχαν 633 ασθενείς, η βελτίωση της ικανότητας βάδισης μετρήθηκε σε διάστημα 24 εβδομάδων με τη βοήθεια κλίμακας αξιολόγησης MSWS-12 (κλίμακα βάδισης για τη σκλήρυνση κατά πλάκας), όπου οι ασθενείς αξιολογούνται ως προς την ικανότητά τους να πραγματοποιούν διάφορες δραστηριότητες, όπως να βαδίζουν, να τρέχουν ή να ανεβαίνουν σκάλες. Στη συγκεκριμένη μελέτη, το 43% των ασθενών που έλαβε Fampridine παρουσίασε βελτίωση τουλάχιστον 8 βαθμών σε σχέση με την αρχική βαθμολογία, έναντι 34% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. (Στη συγκεκριμένη κλίμακα με εύρος από το 0 έως το 100, βελτίωση της τάξης των 8 βαθμών θεωρείται κλινικά σημαντική). [21]

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν με το Fampridine είναι ως επί το πλείστον νευρολογικές (σχετίζονται με τον εγκέφαλο ή τα νεύρα) και περιλαμβάνουν επιληπτικές κρίσεις, αϋπνία (δυσκολία στον ύπνο), ανησυχία, προβλήματα ισορροπίας, ζάλη, παραισθησία (ασυνήθιστη αίσθηση μουδιάσματος που μοιάζει με τσίμπημα από καρφίτσες), τρόμο, κεφαλαλγία και αδυναμία. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε στις κλινικές δοκιμές και η οποία εμφανίστηκε στο 12% περίπου των ασθενών είναι η λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος. Ο πλήρης κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν με το Fampridine περιλαμβάνεται στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Το Fampridine δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που περιέχουν φαμπριδίνη ή με αναστολείς του οργανικού κατιοντικού μεταφορέα 2, όπως η σιμετιδίνη. Δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που εμφανίζουν ή έχουν εμφανίσει στο παρελθόν επιληπτικές κρίσεις ούτε σε ασθενείς με νεφρικά προβλήματα.[21]

ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο πρωταρχικός στόχος της μελέτης είναι η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της χορήγησης Fampridine παρατεταμένης – αποδέσμευσης στη θεραπεία των κινητικών δυσλειτουργιών ενήλικων ασθενών με Σκλήρυνση κατά Πλάκας.

Κύριο καταληκτικό σημείο

Το βασικό σημείο έκβασης της μελέτης βασίζεται σε αλλαγές της ταχύτητας βάδισης, όπως αυτή θα μετρηθεί με τη δοκιμασία χρονομετρούμενης βάδισης 25 ποδιών (8μέτρων) (T25FW, Timed 25-footWalk). Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία μία αλλαγή 20% στη δοκιμασία του T25FW, αντιπροσωπεύει μία σημαντική αλλαγή στην απόδοση βάδισης στη Σκλήρυνση κατά Πλάκας.[1]

Το T25FW θεωρείται ο καλύτερος αντικειμενικός δείκτης μέτρησης αναπηρίας κατά το βάδισμα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ένα ευρύ φάσμα κινητικών δυσκολιών στη Σκλήρυνση κατά Πλάκας (ευρύ φάσμα ασθενών ανάλογα με το επίπεδο αναπηρίας) , λόγω της απλής εφαρμογής του και λόγω αποδεδειγμένων στοιχείων εγκυρότητας , αξιοπιστίας και κλινικά σημαντικών αποτελεσμάτων.

Το T25-FW είναι ένα ποσοτικό τεστ επιδόσεων κινητικότητας και λειτουργίας των κάτω άκρων που βασίζεται σε μια χρονική απόσταση 8 μέτρων. Ο ασθενής κατευθύνεται στο ένα άκρο μιας σαφώς σημειωμένης πορείας 8 μέτρων και του δίνεται η οδηγία να περπατήσει 8 μέτρα όσο το δυνατόν γρηγορότερα, αλλά με ασφάλεια. Ο χρόνος υπολογίζεται από την έναρξη της εντολής για έναρξη και λήξη όταν ο ασθενής έχει φτάσει το σήμα των 8 μέτρων. Η δοκιμασία επαναλαμβάνεται αμέσως, με τον ασθενή να περπατά πίσω την ίδια απόσταση. Οι ασθενείς μπορούν να χρησιμοποιούν βοηθητικές συσκευές κατά την εκτέλεση αυτής της δοκιμασίας.[8]

Δευτερεύον καταληκτικό σημείο

Το δεύτερο καταληκτικό σημείο είναι το ποσοστό των συμμετεχόντων με μέση βελτίωση της βαθμολογίας ≥ 8 μονάδων στην κλίμακα αξιολόγησης MSWS-12 από την αρχική τιμή (baseline), όπου η βελτίωση ορίζεται ως μείωση της βαθμολογίας.

Η MSWS-12 είναι μία κλίμακα αυτο-αξιολόγησης που μετρά τον αντίκτυπο τη Σκλήρυνσης κατά Πλάκας στην ικανότητα βάδισης. Αποτελείται από 12 ερωτήσεις που αφορούν διάφορες πτυχές της κινητικότητας των ασθενών : την ικανότητά και την

ταχύτητα που περπατούν, την ικανότητα να τρέχουν, να ανεβαίνουν και να κατεβαίνουν σκάλες, την ισορροπία και την ομαλότητα στη βάρδια.

Οι συμμετέχοντες κατατάσσονται στους περιορισμούς των κινητικών τους ικανοτήτων σε μία κλίμακα από το 1 έως το 5, όπου 1= καθόλου και 5= εξαιρετικά πολύ.

Η συνολική βαθμολογία κυμαίνεται από 1 έως 60 και μετατρέπεται σε κλίμακα 0-100. Μια υψηλότερη βαθμολογία MSWS-12 αντιπροσωπεύει φτωχότερη ικανότητα στη βάρδια. [Παράρτημα 1]

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τύπος μελέτης

Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Fampridine παρατεταμένης – αποδέσμευσης σε ενήλικους ασθενείς με Σκλήρυνση κατά Πλάκας.

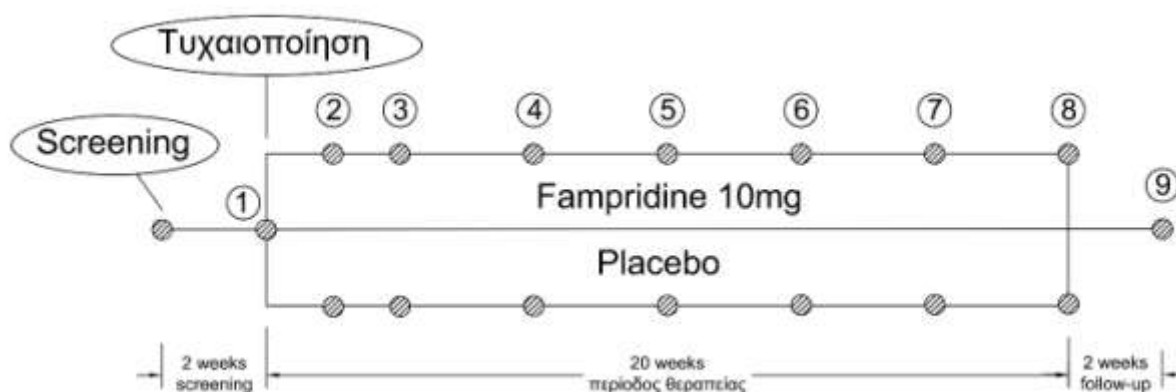
Χρονική διάρκεια μελέτης

Η συνολική διάρκεια της μελέτης από τον αρχικό έλεγχο των συμμετεχόντων ασθενών (screening) έως και την ολοκλήρωση της παρακολούθησης και του τελευταίου ασθενή υπολογίζεται στις 26 εβδομάδες. Η διάρκεια στρατολόγησης των συμμετεχόντων υπολογίζεται στις 2 εβδομάδες. Έπειτα από την έγγραφη συγκατάθεση των συμμετεχόντων στην μελέτη και την εξακρίβωση για την πληρότητα ως προς τα κριτήρια ένταξης, θα πραγματοποιηθεί η διαδικασία τυχαιοποίησης κατά την οποία οι ασθενείς (n = 252) θα κατανεμηθούν ισάριθμα στις δύο ομάδες θεραπείας. Η πρώτη ομάδα θα λάβει το Fampridine (n= 126) και η δεύτερη ομάδα θα λάβει το placebo (n = 126).

Χρονικό διάγραμμα μελέτης και καθορισμένες επισκέψεις

Η μελέτη θα περιλαμβάνει μία περίοδο ελέγχου 2 εβδομάδων (screening) , περίοδο χορήγησης της θεραπείας 24 εβδομάδων και τέλος 2 εβδομάδες παρακολούθησης μετά το τέλος της χορήγησης (follow-up).

Οι συμμετέχοντες θα παρευρεθούν σε δέκα κλινικές επισκέψεις κατά τη διάρκεια της μελέτης διάρκειας 26 εβδομάδων. Τα MSWS-12 και T25FW θα αξιολογηθούν και θα ληφθούν μετρήσεις κατά την περίοδο screening, την ημέρα 1 και τις εβδομάδες 2, 4, 8, 12, 16, 20 και 24 κατά τη διάρκεια της θεραπείας 24 εβδομάδων.



ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Κριτήρια ένταξης

- Επιβεβαιωμένη κλινική διάγνωση Σκλήρυνση κατά Πλάκας.
- Άνδρες και γυναίκες ηλικίας 18-70 ετών.
- Ασθενείς που μπορούν να ολοκληρώσουν δύο δοκιμασίες T25FW σε μέσο χρόνο 8-45 δευτερολέπτων κατά το screening.
- Ασθενείς με κλινικά αποδεδειγμένη κινητική δυσλειτουργία.
- Ασθενείς οι οποίοι έχουν υπογράψει το έντυπο συγκατάθεσης.

Κριτήρια αποκλεισμού

- Ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία.
- Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ή τρέχουσα εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων.
- Πρόσφατη επιδείνωση της ασθένειας (60 τελευταίων ημερών).
- Πρόσφατη έναρξη / αλλαγή στη δοσολογία εγκεκριμένων ανοσοτροποποιητικών θεραπειών.
- Γυναίκες ασθενείς που είναι έγκυες ή σε περίοδο θηλασμού.

- Χορήγησης φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει τη δραστική ουσία φαμπριδίνη 1 μήνα πριν την έναρξη της μελέτης.
- Ασθενείς με στηθάγχη, ανεξέλεγκτη υπέρταση, κλινικά σημαντικές καρδιακές αρρυθμίες ή οποιαδήποτε άλλη κλινικά σημαντική καρδιαγγειακή ανωμαλία.
- Ασθενείς με οποιαδήποτε ιατρική κατάσταση (συμπεριλαμβανομένης ψυχιατρικής νόσου) που θα παρεμπόδιζε την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μελέτης ή τη διεξαγωγή της μελέτης.
- Ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης ναρκωτικών ή αλκοόλ κατά το παρελθόν έτος.
- Ασθενείς που παρουσιάζουν γνωστή (άμεση ή καθυστερημένη) αντίδραση υπερευαισθησίας σε φάρμακα που σχετίζονται χημικά με το φάρμακο της μελέτης ή σε έκδοχα.
- Κάθε σοβαρή ή/και ασταθή προϋπάρχουσα ιατρική, ψυχιατρική διαταραχή ή άλλη πάθηση, που θα μπορούσε να επηρεάσει την ασφάλεια του ασθενή, τη λήψη συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης ή τη συμμόρφωση προς τις διαδικασίες της μελέτης, κατά την κρίση του ερευνητή.

Απόσυρση από τη μελέτη

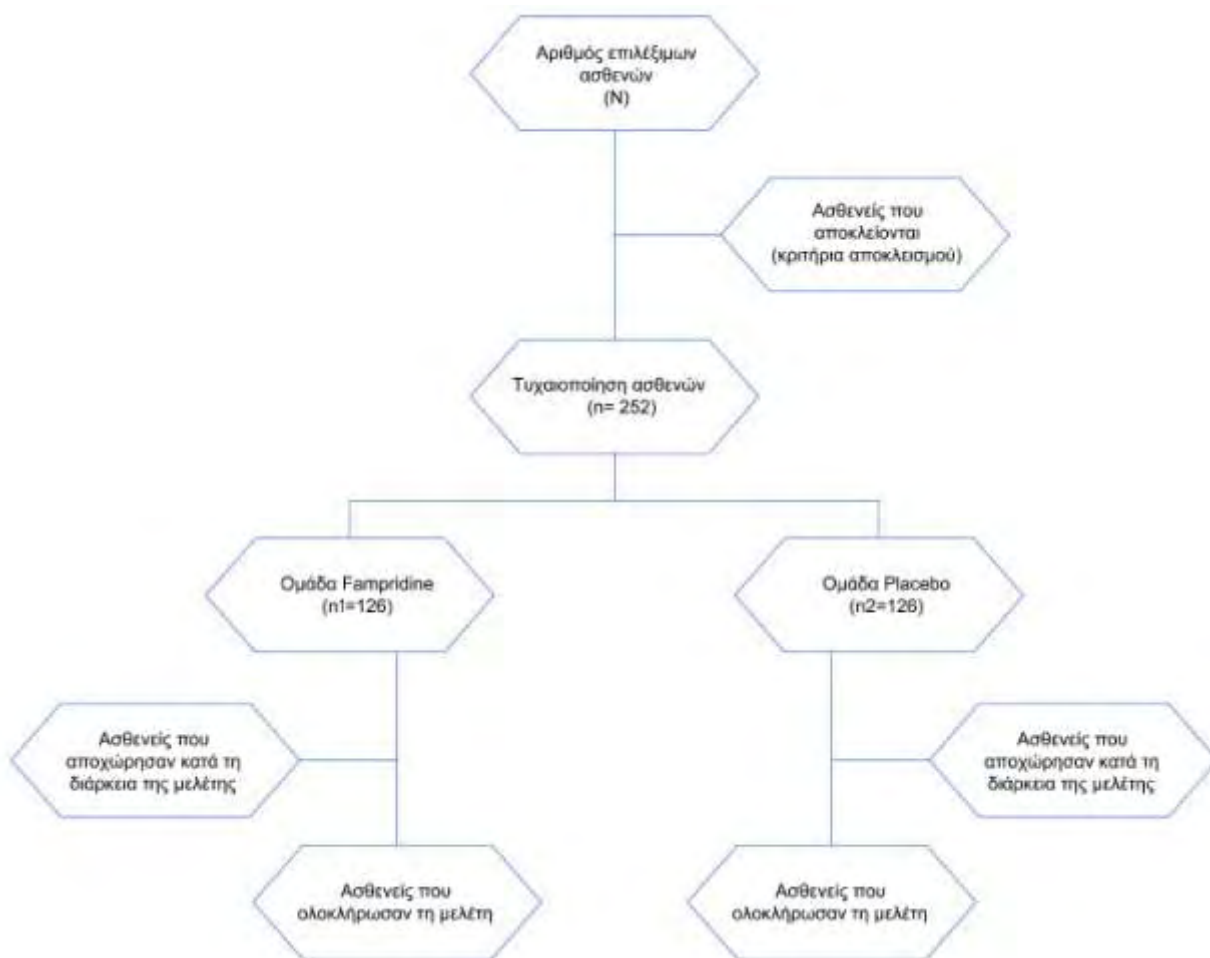
Ο ερευνητής έχει το δικαίωμα να αποσύρει έναν ασθενή από τη μελέτη ανά πάσα στιγμή. Επιπλέον, οι ασθενείς έχουν το δικαίωμα να αποχωρήσουν οικειοθελώς από τη μελέτη οποιαδήποτε στιγμή και για οποιονδήποτε λόγο. Οι αιτίες για την απόσυρση από τη μελέτη μπορεί να είναι οι εξής :

- Αλλαγή γνώμης του ασθενούς όσον αφορά τη συμμετοχή του στη μελέτη.
- Εμφάνιση σημαντικών και δυνητικά επικίνδυνων επιπλοκών, οι οποίες πιθανολογείται ότι σχετίζονται με το υπό μελέτη φάρμακο.
- Ανάπτυξη κατά τη διάρκεια της μελέτης συμπτωμάτων ή συνθηκών οι οποίες περιλαμβάνονται στα κριτήρια αποκλεισμού.
- Σημαντική απόκλιση / παραβίαση πρωτοκόλλου.

Αντικατάσταση ασθενών

Δεν θα επιτραπούν αντικαταστάσεις κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης της μελέτης. Ωστόσο, η αντικατάσταση των ασθενών θα επιτραπεί κατά τη διάρκεια της περιόδου στρατολόγησης της μελέτης, προκειμένου να εξασφαλιστεί επαρκής πληθυσμός μελέτης σε περίπτωση που το ποσοστό απόρριψης είναι μεγαλύτερο από το προβλεπόμενο.

Εικόνα 1 ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΡΟΗΣ – ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ



ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

Περιγραφή Σκευασμάτων

Το Fampridine παρατεταμένης - αποδέσμευσης θα διατίθεται με τη μορφή δισκίων, καθένα από τα οποία περιέχει 10mg φαμπριδίνης. Τα δισκία που θα χορηγούνται είναι υπόλευκα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, ωοειδή, αμφίκυρτα δισκία, διαστάσεων 13 x 8 mm με επίπεδο άκρο.

Τα δισκία του εικονικού φαρμάκου θα είναι πανομοιότυπα με τα δισκία του Fampridine.

Δοσολογία και τρόπος λήψης σκευασμάτων

Οι ασθενείς θα λαμβάνουν μόνοι τους τη θεραπεία της μελέτης ημερησίως, δύο φορές την ημέρα, κάθε 12 ώρες (ένα δισκίο το πρωί και ένα δισκίο το βράδυ).

Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται χωρίς τροφή.

Η χορήγηση γίνεται δια του στόματος.

Το δισκίο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο. Δεν πρέπει να διαιρείται, να θρυμματίζεται, να διαλύεται, να αναρροφάται ή να μασιέται.

Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη φαμπριδίνη ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν φαμπριδίνη (4-αμινοπυριδίνη).
- Ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ή τρέχουσα εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων.
- Ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία .
- Ταυτόχρονη χρήση του Fampridine με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι αναστολείς του οργανικού κατιονικού μεταφορέα 2 (OCT2, OrganicCationTransporter 2) για παράδειγμα, η σιμετιδίνη.

Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αντενδείκνυται η ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία περιέχουν φαμπριδίνη (4-αμινοπυριδίνη).

Η φαμπριδίνη αποβάλλεται κυρίως μέσω των νεφρών, όπου το 60% αποβάλλεται με ενεργή νεφρική έκκριση. Το OCT2 είναι ο μεταφορέας που είναι υπεύθυνος για την ενεργή έκκριση της φαμπριδίνης. Επομένως, η ταυτόχρονη χρήση φαμπριδίνης με φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι αναστολείς του OCT2, για παράδειγμα η σιμετιδίνη, αντενδείκνυνται και η ταυτόχρονη χρήση φαμπριδίνης με φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία είναι υποστρώματα του OCT2, για παράδειγμα καρβεδιλόλη, προπανολόλη και μετοφορμίνη θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Ιντερφερόνη: η φαμπριδίνη έχει χορηγηθεί ταυτόχρονα με την ιντερφερόνη βήτα και δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα.

Βακλοφαίνη: η φαμπριδίνη έχει χορηγηθεί ταυτόχρονα με τη βακλοφαίνη και δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα.

[21]

Χειρισμός και φύλαξη του φαρμάκου

Τα δισκία Fampridine και του εικονικού φαρμάκου θα πρέπει να φυλάσσονται σε ασφαλή περιοχή υπό τις κατάλληλες συνθήκες για το προϊόν, δηλαδή σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C και στην αρχική τους συσκευασία για να προστατεύονται από το φως και την υγρασία.

Η πρόσβαση και η χορήγηση των φαρμάκων θα περιορίζεται στον ερευνητή και το εξουσιοδοτημένο προσωπικό της μελέτης και θα διανέμεται ή θα χορηγείται μόνο σε ασθενείς που έχουν εισαχθεί στη μελέτη, σύμφωνα με το πρωτόκολλο.

Κατανομή στη Θεραπεία

Οι ενήλικες ασθενείς με Σκλήρυνση κατά Πλάκας που πληρούν όλα τα κριτήρια ένταξης στην προκαταρκτική αξιολόγηση θα τυχαιοποιηθούν σε δύο ισάριθμες ομάδες θεραπείας (αναλογία 1:1). Η πρώτη ομάδα (n=126) θα λαμβάνει το φάρμακο Fampridine και η δεύτερη ομάδα (n=126) θα λαμβάνει το εικονικό φάρμακο.

Διαδικασία Τυφλοποίησης

Η μελέτη θα παρουσιάζει διπλή τυφλοποίηση. Σκοπός είναι να μην είναι γνωστό τόσο στον κύριο ερευνητή και το νοσηλευτικό προσωπικό όσο και στους ασθενείς σε ποια ομάδα θεραπείας εντάχθηκε ο κάθε ασθενής. Τα φαρμακευτικά σκευάσματα θα είναι πανομοιότυπα φέροντας μόνο τη διακριτική ένδειξη η οποία θα αντιστοιχεί στην ομάδα παρέμβασης.

Διαδικασία Τυχαιοποίησης

Στη μελέτη θα εφαρμοστεί η διαδικασία τυχαιοποίησης με blocks, ώστε να εξασφαλίσουμε ότι οι δύο ομάδες θεραπείας θα αποτελούνται από ίσο αριθμό ασθενών. Η κάθε ομάδα θα περιλαμβάνει 126 ασθενείς. Η κατανομή των συμμετεχόντων στην Α ή Β ομάδα θα γίνει μέσω ειδικού ηλεκτρονικού προγράμματος τυχαιοποίησης με blocks. Κάθε ασθενής που θα συμμετάσχει στη μελέτη θα παραλάβει αριθμημένο φάκελο (με νούμερο από το 1 έως το 252) ο οποίος θα περιέχει έναν κώδικα τυχαιοποίησης (Α ή Β). Η αντιστοιχία των κωδικών με την φαρμακευτική αγωγή θα είναι γνωστή μόνο στον υπεύθυνο του προγράμματος τυχαιοποίησης.

ΘΕΜΑΤΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

Ορισμός Ανεπιθύμητης Ενέργειας

Ως Ανεπιθύμητη Ενέργεια χαρακτηρίζεται ένα απροσδόκητο ιατρικό συμβάν που συμβαίνει κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ένα φάρμακο.

Τα ανεπιθύμητα συμβάντα μπορεί να είναι ήπια, μέτρια ή σοβαρά και μπορεί να προκαλούνται από κάτι διαφορετικό από το φάρμακο που χορηγείται.

Ορισμός Σοβαρής Ανεπιθύμητης Ενέργειας

Ως Σοβαρή Ανεπιθύμητη Ενέργεια χαρακτηρίζεται ένα απροσδόκητο ιατρικό συμβάν, το οποίο οδηγεί σε μία από τις ακόλουθες εκβάσεις:

- 1) Θάνατος.
- 2) Απειλή για τη ζωή.
- 3) Απαιτεί νοσηλεία ή παράταση της ήδη υπάρχουσας.
- 4) Οδηγεί σε επίμονη ή σημαντική ανικανότητα / αναπηρία.
- 5) Συγγενής ανωμαλία / Εκ γενετής ανωμαλία.

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει αναφερθεί είναι η λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος (ουρολοίμωξη).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί για τη χρήση του Fampridine είναι κυρίως νευρολογικές και περιλαμβάνουν :

- 1) Επιληπτική κρίση
- 2) Αϋπνία
- 3) Άγχος
- 4) Διαταραχή της ισορροπίας
- 5) Ζάλη

- 6) Παραισθησία
- 7) Τρόμο
- 8) Κεφαλαλγία
- 9) Εξασθένιση

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, παρουσιάζονται ανεπιθύμητες ενέργειες με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

[21]

Κατηγορία/οργανικό σύστημα MedDRA	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Κατηγορία συχνότητας
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ουρολοίμωξη	Πολύ συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλαξία Αγγειοοίδημα Υπερευαισθησία	Όχι συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Αϋπνία Άγχος	Συχνές Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη Κεφαλαλγία Διαταραχή της ισορροπίας Παραίσθησία Τρόμος Επιληπτική κρίση Παρόξυνση νευραλγίας τριδύμου	Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές
Καρδιακές διαταραχές	Αίσθημα παλμών Ταχυκαρδία	Συχνές Όχι συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση*	Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Δύσπνοια Φαρυγγολαρυγγικό άλγος	Συχνές Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία Έμετος Δυσκοιλιότητα Δυσπεψία	Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα Κνίδωση	Όχι συχνές Όχι συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Οσφυαλγία	Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση Θωρακική δυσφορία*	Συχνές Όχι συχνές

Αξιολόγηση και παρακολούθηση Ανεπιθύμητων Ενεργειών

Όλες οι Ανεπιθύμητες Ενέργειες (σοβαρές ή μη), που συμβαίνουν κατά την διάρκεια της κλινικής μελέτης θα συλλεχθούν, θα καταγραφούν και θα κοινοποιηθούν στο χορηγό μέσω του ερευνητή. Για κάθε ΑΕ, ο ερευνητής θα αναφέρει την ημερομηνία έναρξης και λήξης, το μέγεθος, την απαιτούμενη θεραπεία, τα αποτελέσματα, τη σοβαρότητα και τα μέτρα που ελήφθησαν σχετικά με το ερευνητικό φάρμακο Fampridine, όπως επίσης

είναι υπεύθυνος στο να ερευνήσει την σχέση μεταξύ του εξεταζόμενου φαρμάκου και των ΑΕ.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Υπολογισμός μεγέθους δείγματος

Για τον προσδιορισμό του μεγέθους δείγματος της μελέτης, θα εφαρμοστεί η PowerAnalysis, προκειμένου να εκτιμηθεί το ελάχιστο δείγμα ώστε η μελέτη να έχει επαρκή ισχύ για την ανίχνευση κλινικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των δύο ομάδων. Με βάση τη βιβλιογραφία, το ποσοστό ανταποκρινόμενων ασθενών στην ταχύτητα βάδισης, όπως μετρήθηκε από τη δοκιμασία T25FW ήταν 43% (p1). Για επίπεδο σημαντικότητας 5% και ισχύ (power) 90% , μια διαφορά τουλάχιστον $\Delta=20\%$ στη δοκιμασία T25FW θεωρείται κλινικά σημαντική (p2 = 63%).

Με βάση τα στοιχεία αυτά, υπολογίζεται το ελάχιστο μέγεθος δείγματος :

$$n \geq \left(\frac{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}{\Delta^2} \right) (1.96 + 1.28)^2$$

Το ελάχιστο μέγεθος δείγματος που απαιτείται είναι 252 άτομα, με 126 συμμετέχοντες σε κάθε ομάδα.

Στατιστική επεξεργασία δεδομένων

Η ανάλυση βασίστηκε στο τροποποιημένο δείγμα πρόθεσης για θεραπεία (modifiedIntentiontotreatsample), το οποίο περιελάμβανε τυχαιοποιημένους συμμετέχοντες που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του υπό μελέτη φαρμάκου και είχαν τουλάχιστον μία επίσκεψη αξιολόγησης μετά την έναρξη της μελέτης.

Για τη δοκιμασία T25FW , θα ζητηθεί από τους συμμετέχοντες να περπατήσουν 8 μέτρα όσο πιο γρήγορα μπορούν αλλά με ασφάλεια. Ο χρόνος που θα απαιτηθεί για αυτό θα καταγραφεί. Στη συνέχεια θα τους ζητηθεί να επαναλάβουν άμεσα τη δοκιμασία περπατώντας την ίδια απόσταση πίσω. Η τιμή που θα χρησιμοποιηθεί για τη στατιστική ανάλυση θα είναι η μέση τιμή των δύο κατεγγραμμένων χρόνων.

Το MSWS-12 περιέχει 12 ερωτήσεις που ο ασθενής βαθμολογεί από 1 (καθόλου) έως 5 (εξαιρετικά). Η συνολική βαθμολογία θα μετατραπεί σε κλίμακα 1-100, όπου η υψηλότερη τιμή δείχνει μεγαλύτερη δυσκολία στο περπάτημα.

Η στατιστική ανάλυση θα πραγματοποιηθεί με το πρόγραμμα SPSS. Η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση θα υπολογιστούν για τα δύο μέτρα έκβασης (T25FW και MSWS-12) σε κάθε επίσκεψη αξιολόγησης και οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα παρουσιαστούν σε ένα πίνακα ως ποσοστά.

Αρχικά θα εφαρμοστεί T- test για εξαρτημένα δείγματα (ή το μη παραμετρικό Wilcoxon test για μη κανονική κατανομή) στις μετρήσεις που λήφθηκαν πριν την έναρξη της θεραπείας και σε αυτές στο τέλος της μελέτης. Στη συνέχεια θα εφαρμοστεί T-test για ανεξάρτητα δείγματα ή το αντίστοιχο μη-παραμετρικό Mann-WhitneyUtest, ανάλογα με την κανονικότητα της κατανομής, έτσι ώστε να συγκριθούν τα αποτελέσματα της ομάδας που έλαβε Fampridine με αυτά της ομάδας που έλαβε το placebo.

Τέλος, θα εφαρμοστεί χ^2 -test για τη σύγκριση του ποσοστού των ατόμων της ομάδας του Fampridine που σημείωσαν βελτίωση στην ταχύτητα βάδισης σύμφωνα με το T25FW σε σχέση με τα άτομα της ομάδας του placebo. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις θα πραγματοποιηθούν σε στάθμη σημαντικότητας 5%.

ΗΘΙΚΗ ΚΑΙ ΕΜΠΙΣΤΕΥΤΙΚΟΤΗΤΑ

Κανόνες Ηθικής και Δεοντολογίας

Η μελέτη αυτή θα διεξαχθεί σύμφωνα με το πρωτόκολλο, τις αρχές ηθικής δεοντολογίας που ορίζονται στη Διακήρυξη του Ελσίνκι, την ορθή κλινική πρακτική(GCP) και τις ισχύουσες ρυθμιστικές απαιτήσεις. Η ορθή κλινική πρακτική (GCP) είναι ένα διεθνές ηθικό και επιστημονικό πρότυπο ποιότητας για το σχεδιασμό, τη διεξαγωγή, την καταγραφή και την αναφορά ερευνητικών μελετών που περιλαμβάνουν τη συμμετοχή ανθρώπων. Η συμμόρφωση με το παρόν πρότυπο παρέχει τη δημόσια διαβεβαίωση ότι προστατεύονται τα δικαιώματα, η ασφάλεια και η ευημερία των συμμετεχόντων, σύμφωνα με τις αρχές που έχουν την προέλευσή τους στη Διακήρυξη του Ελσίνκι.

Θεσμικό Συμβούλιο Αναθεώρησης / Ανεξάρτητη Επιτροπή Δεοντολογίας

Το πρωτόκολλο και οι τυχόν τροποποιήσεις του, το φυλλάδιο του ερευνητή, η γραπτή δήλωση συγκατάθεσης μετά από ενημέρωση των συμμετεχόντων και κάθεπληροφορία σχετικά με την αποζημίωση για τραυματισμούς που σχετίζονται με τη μελέτη θα λάβουν έγκριση από το Θεσμικό Συμβούλιο Αναθεώρησης και την Ανεξάρτητη Επιτροπή Δεοντολογίας πριν από την έναρξη της μελέτης. Κατά τη διάρκεια της μελέτης ο ερευνητής θα αποστέλλει στις προαναφερθείσες αρχές οποιοσδήποτε αναφορές σχετικά με ανεπιθύμητες ενέργειες που είναι σοβαρές, μη καταχωρημένες και σχετίζονται με την ερευνητική τεχνική και τυχόν νέες πληροφορίες που ενδέχεται να επηρεάσουν δυσμενώς την ασφάλεια των συμμετεχόντων ή τη διεξαγωγή της μελέτης. Το προσωπικό που θα συμμετέχει στη διεξαγωγή της μελέτης αυτής θα διαθέτει τα προσόντα εκπαίδευσης, κατάρτισης και πείρας για την εκτέλεση των καθηκόντων του.

Ενημέρωση και Συγκατάθεση του συμμετέχοντος

Πριν από τη συμμετοχή ενός ασθενούς στη μελέτη, είναι ευθύνη του ερευνητή να λάβει οικιοθελώς τη συγκατάθεσή του, γραπτώς, από τον ίδιο ή τον νόμιμα αποδεκτό αντιπρόσωπο του ασθενούς, μετά από επαρκή εξήγηση των στόχων, των μεθόδων, των αναμενόμενων οφελών και των πιθανών κινδύνων της μελέτης. Το έντυπο συγκατάθεσης θα ληφθεί από τα κύριο ερευνητή κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση. Ο ερευνητής πρέπει επίσης να εξηγήσει ότι ο ασθενής είναι εντελώς ελεύθερος να αρνηθεί να εισέλθει στη μελέτη ή να αποσυρθεί από αυτήν ανά πάσα στιγμή, για οποιοδήποτε λόγο και χωρίς να χάσει το όφελος οποιασδήποτε ιατρικής περίθαλψης που δικαιούται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Twelve Item MS Walking Scale (MSWS-12)

Record form

Subject ID Number Subject Initials Date Questionnaire Completed Day Month Year

If you cannot walk at all, please tick this box ☐

In the past two weeks, how much has your MS...	Not at all	A little	Moderately	Quite a lot	Extremely
1. Limited your ability to walk?	1	2	3	4	5
2. Limited your ability to run?	1	2	3	4	5
3. Limited your ability to climb up and down stairs?	1	2	3	4	5
4. Made standing when doing things more difficult?	1	2	3	4	5
5. Limited your balance when standing or walking?	1	2	3	4	5
6. Limited how far you are able to walk?	1	2	3	4	5
7. Increased the effort needed for you to walk?	1	2	3	4	5
8. Made it necessary for you to use support when walking indoors (eg holding on to furniture, using a stick, etc)?	1	2	3	4	5
9. Made it necessary for you to use support when walking outdoors (eg using a stick, a frame, etc)?	1	2	3	4	5
10. Slowed down your walking?	1	2	3	4	5
11. Affected how smoothly you walk?	1	2	3	4	5
12. Made you concentrate on your walking?	1	2	3	4	5

From the numbers you circle against these questions, your healthcare professional can calculate your MSWS-12 score. This is done by adding the numbers you have circled, giving a total out of 60, and then transforming this to a scale with a range from 0 to 100. Higher scores indicate a greater impact on walking than lower scores.

To be completed by the healthcare professional

Total score _____ out of 60

Percentage _____ %

biogen idec © 2010 Biogen idec GmbH
 Date of preparation: February 2011

biogen idec © 2010 Biogen idec GmbH
 Date of preparation: February 2011



REFERENCES

1. Goodman, A. D. *et al.* A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.***68**, 494–502 (2010).
2. Kieseier, B. C. & Pozzilli, C. Assessing walking disability in multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.***18**, 914–924 (2012).
3. Hupperts, R. *et al.* Prolonged-release fampridine and walking and balance in MS: Randomised controlled MOBILE trial. *Mult. Scler.***22**, 212–221 (2016).
4. Blight, A. R. Treatment of walking impairment in multiple sclerosis with dalfampridine. *Ther. Adv. Neurol. Disord.***4**, 99–109 (2011).
5. Mejuto, B., Castellano, P., Castro, C. & López, L. M. Assessment of the efficacy and safety of fampridine. *Farm. Hosp.***41**, 283–291 (2017).
6. Goodman, A. D. *et al.* Long-term safety and efficacy of dalfampridine for walking impairment in patients with multiple sclerosis: Results of open-label extensions of two Phase 3 clinical trials. *Mult. Scler.***21**, 1322–1331 (2015).
7. Hayes, K. C. Impact of extended-release dalfampridine on walking ability in patients with multiple sclerosis. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.***7**, 229–239 (2011).
8. Hobart, J., Blight, A. R., Goodman, A., Lynn, F. & Putzki, N. Timed 25-Foot Walk meaningful in MS. *Neurology***80**, 1509–1517 (2013).
9. Bethoux, F. A., Palfy, D. M. & Plow, M. A. Correlates of the timed 25 foot walk in a multiple sclerosis outpatient rehabilitation clinic. *Int. J. Rehabil. Res.***39**, 134–139 (2016).
10. Blight, A. R., Henney, H. R. & Cohen, R. Development of dalfampridine, a novel pharmacologic approach for treating walking impairment in multiple sclerosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.***1329**, 33–44 (2014).
11. Filli, L. *et al.* Monitoring long-term efficacy of fampridine in gait-impaired patients with multiple sclerosis. *Neurology***88**, 832–841 (2017).
12. Albrecht, P. *et al.* Prolonged-release fampridine in multiple sclerosis: clinical data and real-world experience. Report of an expert meeting. *Ther. Adv. Neurol. Disord.***11**, 1–8 (2018).
13. Souza, A. *et al.* Multiple sclerosis and mobility-related assistive technology: Systematic review of literature. *J. Rehabil. Res. Dev.***47**, 213–224 (2010).
14. Goodman, A. D. *et al.* Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet***373**, 732–738 (2009).
15. Costa-Arpín, E. *et al.* Clinical response and tolerability of fampridine in clinical practice. *Neurodegener. Dis. Manag.***6**, 99–105 (2016).

16. Jeffery, D. R. & Pharr, E. P. Dalfampridine sustained-release for symptomatic improvement of walking speed in patients with multiple sclerosis. *Core Evid.***5**, 107–112 (2010).
17. Hobart, J. *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 Fampridine. *CNS Drugs***33**, 61–79 (2019).
18. MacDonell, R. *et al.* Improved patient-reported health impact of multiple sclerosis: The ENABLE study of PR-fampridine. *Mult. Scler.***22**, 944–954 (2016).
19. Hersh, C. & Rae Grant, A. Extended-release dalfampridine in the management of multiple-sclerosis-related walking impairment. *Ther. Adv. Neurol. Disord.***5**, 199–204 (2012).
20. Goodman, A. D. *et al.* Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis. *Neurology***71**, 1134–1141 (2008).
- 21.

https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2017/20170522137724/anx_137724_el.pdf