

## O que há de novo?

### Fampridina para pacientes com esclerose múltipla

Esclerose múltipla (EM) é uma doença neurológica inflamatória, caracterizada por destruição autoimune das bainhas de mielina e axônios no sistema nervoso central<sup>1,2</sup>. Suas manifestações podem variar desde alterações benignas (20% dos casos) a quadro progressivo e incapacitante<sup>3</sup>. A exposição dos canais de potássio e o efluxo desse íon pela membrana axonal parecem relacionar-se ao prejuízo na condução dos impulsos elétricos, característico da doença<sup>4</sup>.

No Brasil, estima-se a prevalência de 15 indivíduos por 100.000 habitantes<sup>1</sup>.

Neurite óptica, paresia ou parestesia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, disfunções cognitivo-comportamentais<sup>1</sup>, fadiga, fraqueza muscular, dor e disfunção da bexiga são as manifestações mais comumente associadas à EM<sup>4</sup>. Cerca de 80% dos pacientes apresentam limitação funcional, e 33% a 50% precisam de auxílio para deambulação, quinze anos após o diagnóstico<sup>3</sup>.

A terapia farmacológica de pacientes com EM visa a melhorar a qualidade de vida, retardando a progressão da doença e reduzindo recidivas<sup>1,5,6</sup>. Segundo o Ministério da Saúde, betainterferona e glatirâmer são as opções de primeira linha para controlar recidivas<sup>1</sup>. Os corticosteroides, em pulsoterapia, podem ser utilizados nos surtos ou ataques agudos<sup>1</sup>. Terapias não farmacológicas, incluindo fonoaudiologia, fisioterapia, terapia ocupacional e psicoterapia, podem ser utilizadas em substituição ou associação à farmacoterapia, para promover melhora sintomática e controle dos aspectos emocionais e sociais da doença<sup>5</sup>.

Atualmente, fampridina é o único bloqueador dos canais de potássio que aumenta a

condução nos axônios desmielinizados<sup>7</sup> e, dessa forma, melhora sintomas na deambulação de pacientes com EM. A fampridina controla sintomas sem interferir na progressão da doença e é utilizada isoladamente ou em associação a outros tratamentos<sup>6,7</sup>.

O tempo necessário para que o indivíduo percorra uma distância de 7,6 metros (25 pés - T25FW) é um desfecho usualmente empregado em estudos para avaliar melhora na deambulação de pacientes com EM. Sugere-se que uma melhora de pelo menos 20% no T25FW seja clinicamente relevante<sup>4</sup>, embora esta medida não seja usual na prática clínica e não esteja diretamente relacionada com a habilidade dos pacientes para a realização de atividades de rotina<sup>10</sup>. A escala MSWS-12, que capta as perspectivas dos pacientes sobre sua incapacidade de deambulação, e a impressão global do sujeito (SGI), podem ser instrumentos mais relevantes para os pacientes com EM<sup>10</sup>.

Dois ensaios clínicos randomizados duplos-cegos fase III, MS-F203 (n = 301; 14 semanas)<sup>8</sup> e MS-F204 (n = 239; 9 semanas)<sup>9</sup>, avaliaram a segurança e a eficácia da fampridina de liberação prolongada (10 mg, 2 vezes ao dia, por via oral), *versus* placebo. Em ambos os estudos, a melhora no T25FW foi empregada como desfecho primário. O MSWS-12 e o SGI foram considerados desfechos secundários. Ambos os estudos foram patrocinados pela companhia farmacêutica Acorda Therapeutics Inc.

Nos dois estudos, a proporção de pacientes que alcançou o desfecho primário foi maior no grupo tratado com fampridina do que no submetido ao placebo, com mudança média na velocidade de caminhada de 25,2%

versus 4,7% (MS-F203) e 24,7% versus 7,7% (MS-F204), respectivamente<sup>8-10</sup>.

Segundo avaliação independente de agência canadense<sup>10</sup>, em ambos os estudos houve pouca diferença estatisticamente significativa ou clinicamente relevante entre fampridina e placebo para os desfechos MSWS-12 e o SGI, até porque estes ensaios clínicos não foram desenhados para detectar diferenças relevantes para os mesmos. Além disso, o número de pacientes que abandonou o tratamento foi superior com o uso da fampridina do que do placebo nos dois estudos<sup>9,10</sup>. Os efeitos adversos relatados com maior frequência foram insônia, fadiga, desequilíbrio, dor nas costas, tontura, cefaleia, astenia, náusea e infecção do trato urinário<sup>8,9</sup>.

São necessários estudos de longo prazo que avaliem desfechos associados à melhora da qualidade de vida para se obter informações mais conclusivas sobre a eficácia e segurança da fampridina em pacientes com esclerose múltipla.

### Referências bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria N<sup>o</sup> 1.323, de 25 de novembro de 2013. Ementa: Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esclerose Múltipla.
2. Clegg A, Bryant J, Milne R. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technology Assessment* 2000; 4(9).
3. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison: Medicina Interna*. 17 ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2008.
4. Acorda Therapeutics, Inc. Fampridine - SR Advisory Committee Briefing Document, NDA 22-250. Fampridine-SR Tablets For Improvement in Walking Ability in Patients with Multiple Sclerosis. Peripheral & Central Nervous System Drugs Advisory Committee Meeting 2009. [acesso em 19 Dez 2013] Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PeripheralandCentralNervousSystemDrugsAdvisoryCommittee/UCM185664.pdf>
5. U.K. National Institute for Health Research. National Horizon Scanning Centre (NHSC). Fampridine-PR for multiple sclerosis: impaired mobility - first line. University of Birmingham 2010. [acesso em 19 Dez 2013] Disponível em: <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/fampridine-pr-for-multiple-sclerosis-impaired-mobi/>
6. Miravalle AA. Guidelines and Best Practices for Appropriate use of Dalfampridine in Managed Care Populations. *Am J Manag Care* 2011;17:154-160. [acesso em 19 Dez 2013] Disponível em: [http://www.ajmc.com/publications/supplement/2011/A344\\_may11/Guidelines-and-Best-Practices-for-Appropriate-Use-of-Dalfampridine-in-Managed-Care-Populations/](http://www.ajmc.com/publications/supplement/2011/A344_may11/Guidelines-and-Best-Practices-for-Appropriate-Use-of-Dalfampridine-in-Managed-Care-Populations/)
7. Anônimo. New Drugs: Fampridine. *Australian Prescriber* 2011;34(4):119-123. [acesso em 19 Dez 2013]. Disponível em: <http://www.australianprescriber.com/magazine/34/4/article/1209.pdf>.
8. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Marinucci LN, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, controlled trial. *The Lancet* 2009; 373:732-38.
9. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, Schapiro RT, Cohen R, et al. A Phase 3 Trial of Extended Release Oral Dalfampridine in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68:494-502.
10. Canada. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Canadian Drug Expert Committee (CDEC). CDEC Final Recommendation. Fampridine (Fampyra - Biogen Idec Canada Inc.) Indication: Multiple Sclerosis - Improve Walking Disability. *Common Drug Review* 2012. [acesso em 19 Dez 2013] Disponível em: [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).