



Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

NOTA TÉCNICA DE NÚMERO 414/2020

Solicitante: Exmo. Sr. Juiz Dr. Emilio Medeiros de Viana da 15ª. Vara da Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza

Número do processo: 0163757-09.2015.8.06.0001

Data: 22 de Junho de 2020.

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág.
1) Tema -----	02
2) Considerações teóricas sobre a doença -----	02
3) Evidências científicas e eficácia do medicamento -----	03
4) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	05
5) Sobre a liberação pela ANVISA -----	05
6) Sobre a incorporação pela CONITEC -----	05
7) Do fornecimento da medicação pelo SUS -----	06
8) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público -----	06
9) Custo da medicação -----	06
10) Conclusões -----	07
11) Referências -----	10

NOTA TÉCNICA 414

1) Tema

Uso do Fampyra para tratamento de sintomas motores da esclerose múltipla.

2) Considerações teóricas sobre a doença

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença cuja taxa de prevalência é de aproximadamente 15 casos por cada 100.000 habitantes no Brasil. Trata-se de uma patologia inflamatória desmielinizante do sistema nervoso central e de natureza autoimune. Isto significa que, nesta condição, ocorrem danos à mielina do sistema nervoso central provocados pelo próprio sistema imunológico do indivíduo.

A mielina permite que os neurônios transmitam seus impulsos mais rapidamente. A velocidade e a eficiência com que estes impulsos são conduzidos permitem que movimentos suaves, rápidos e coordenados sejam realizados com pouco esforço consciente.

Na EM, a desmielinização de áreas do sistema nervoso central é acompanhada por uma limitação da capacidade dos neurônios em conduzir os impulsos elétricos. Isto produz vários dos sintomas da EM. O termo esclerose múltipla significa "múltiplas cicatrizes", o que se deve ao fato de que os locais onde a mielina é perdida (placas ou lesões) parecerem com verdadeiras "cicatrizes" (em diferentes momentos) em diferentes áreas do encéfalo e da medula espinhal.

O quadro clínico se manifesta, na maior parte das vezes, por surtos (ataques agudos), podendo a doença entrar em remissão de forma espontânea ou com o uso de corticosteroides (pulsoterapia) ou agentes imunossupressores. Os sintomas mais comuns são neurite óptica, parestesia ou parésia de membros, disfunções da coordenação e do equilíbrio, mielites, disfunções esfíncterianas e disfunções cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação.

Cerca de três quartos das pessoas com EM têm problemas relacionados à deambulação, sendo esta morbidade uma das limitações mais desafiadoras desta condição.

O gerenciamento de problemas de marcha na EM consiste principalmente em terapia física, juntamente com o uso de auxílios à mobilidade, quando eles se tornam necessários. Estes auxílios incluem órtese de tornozelo para auxiliar na dorsiflexão, bengalas, muletas de antebraço, andadores e cadeiras de rodas. Medidas para tratar a espasticidade e a fadiga também podem ser úteis.

Neste contexto, surge a Fampridina, um fármaco voltado para a melhoria da marcha, que ajuda alguns dos portadores de EM a se locomover com mais facilidade.

3) Evidências científicas e eficácia do medicamento

Fampyra é o nome comercial da dalfampridina (4-aminopiridina, fampridina), um fármaco que atua através do bloqueio dos canais de potássio. Este medicamento age impedindo a saída do potássio das células nervosas que foram danificadas pela esclerose múltipla. É uma droga comercializada no Brasil pela empresa **Biogen Idec Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.**

O seu efeito, observado na prática clínica, é o de uma melhoria na habilidade de caminhar, proporcionada a alguns pacientes com EM. Ao contrário de outros tratamentos de EM, a fampridina não alterará a sobrevida ou a história natural da doença, sendo sua atuação (não menos importante) restrita a ganhos relevantes na qualidade de vida do indivíduo, melhorando o desempenho de sua deambulação em determinados casos. Por razões que não são compreendidas, apenas algumas pessoas (cerca de 1/3 dos portadores de EM) respondem bem à fampridina e experimentam uma melhoria clinicamente relevante na mobilidade.

O principal estudo sobre a eficácia deste fármaco distribuiu aleatoriamente 301 adultos em tratamento ambulatorial (não internados) portadores de EM para que recebessem tratamento com a dalfampridina oral (10

mg duas vezes ao dia) ou placebo¹. O objetivo primário do estudo foi o de avaliar a proporção de respondedores nos grupos fampridina e placebo. O estudo definiu como respondedor aqueles pacientes que alcançaram velocidades de caminhada mais elevadas que a maior velocidade atingida pelo próprio paciente no período que precedeu o início do uso do fármaco (isto em pelo menos três das quatro visitas realizadas durante o período do estudo).

Foram observados os seguintes achados¹:

- Na 14^a semana do estudo, o grupo tratado com a dalfampridina apresentou uma proporção significativamente maior de pacientes que atendiam ao critério de resposta do que o grupo placebo (35% versus 8%, odds ratio 4.75, 95% CI 2.08-10.86). No subconjunto de pacientes que responderam, a melhora na velocidade de caminhada foi considerada clinicamente significativa.

- Dois eventos adversos (ansiedade e convulsão focal) foram provavelmente relacionados à dalfampridina.

Resultados semelhantes evidenciando o benefício clínico com o uso dalfampridina foram obtidos em dois outros estudos realizados subsequentemente ao estudo principal.^{2,3}

Um outro estudo realizado em 633 pacientes com esclerose múltipla aferiu melhorias na capacidade de caminhar ao longo de 24 semanas usando uma escala de classificação conhecida como escala de caminhada de esclerose múltipla (MSWS), na qual os pacientes avaliaram sua capacidade de realizar várias atividades, como caminhar, correr ou subir escadas. Neste estudo, 43% dos pacientes que tomaram Fampyra tiveram uma melhora de pelo menos 8 pontos em sua pontuação no MSWS, em comparação com 34% daqueles em uso de placebo (uma melhora de 8 pontos é considerada clinicamente significativa nesta escala, que varia de 0 a 100).⁴

Em que pese o seu efeito terapêutico constatado em múltiplos estudos, a dalfampridina parece atuar de forma satisfatória apenas num subconjunto de pacientes com EM, levando a uma elevação da velocidade de caminhada em apenas um quarto dos pacientes e da capacidade de caminhar de forma mais autônoma em cerca um terço deles.⁵

Ademais, as recomendações sobre o tratamento com fampridina de liberação prolongada na prática clínica ainda permanecem vagas uma vez que os preditores de resposta clínica adequada permanecem incertos.

Um pequeno estudo duplo-cego e placebo controlado envolvendo 55 pacientes sugeriu que o comprometimento inicial da marcha, avaliado pelo teste de caminhada de 6 minutos, poderia ser um bom preditor de resposta terapêutica à PR-fampridina.^{6,7}

Assim sendo, uma estratégia razoável seria a de avaliar o efeito clínico do tratamento de forma precoce – talvez com triagem prévia ao uso do fármaco pelo teste de caminhada de 6 minutos - devendo o tratamento ser descontinuado em pacientes que não apresentem benefício após cerca de duas semanas de uso da medicação.⁶

A dalfampridina aumenta o risco de convulsões, pelo que este medicamento não deve ser utilizado em pacientes com transtorno convulsivo preexistente. Além disso, este medicamento pode desencadear ou exacerbar a neuralgia do trigêmeo preexistente em pacientes com EM.

4) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Embora o SUS disponibilize inúmeros fármacos para o tratamento da esclerose múltipla, nenhum deles atua especificamente na melhoria dos sintomas motores (melhoria da marcha) dos pacientes.

5) Sobre a liberação pela ANVISA

Sim. Este fármaco é liberado pela ANVISA para uso no Brasil.

MEDICAMENTO SOLICITADO NA AÇÃO	
Nome Comercial	Fampyra® 10 mg
Princípio Ativo	Fampridina
Registro	169930003
Laboratório	BIOGEN BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA
Situação	Válido
Vencimento	05/2028

6) Sobre a incorporação pela CONITEC

Não há protocolo para a incorporação deste medicamento pelo SUS em análise na CONITEC.

7) Do fornecimento da medicação pelo SUS

Este fármaco não é fornecido pelo SUS.

8) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

O Ministério da Saúde atualizou o seu PCDT para o tratamento da esclerose múltipla em Julho de 2019. Este fármaco, entretanto, não é citado nesta diretriz.

9) Custo da medicação

Tabela de preços da medicação Fampyra.

Preço máximo ao governo (ICMS 0%)	Custo médio estimado do tratamento mensal:
- Caixa com 28 comprimidos R\$ 480,66.	R\$ 1.047,40
- Caixa com 56 comprimidos R\$ 961,55.	

10) Conclusões

A seguir as respostas aos quesitos de “a” a “j” especificados nas folhas de números 126 e 127 deste processo:

- a) Sim, o medicamento apresenta evidências científicas de efeito terapêutico satisfatório num subconjunto de pacientes com EM, levando a uma elevação da velocidade de caminhada em um quarto dos pacientes e da capacidade de caminhar de forma mais autônoma em cerca um terço deles.⁵ (vide item 3).

Sim, o medicamento fora desenvolvido para a patologia em questão.

Segundo sua bula:

“FAMPYRA® (fampridina) é indicado no tratamento de incapacidade de deambulação (caminhada) em pacientes com Esclerose Múltipla, para melhorar a capacidade de deambulação (caminhada).”

A esclerose múltipla é uma doença até o momento incurável, sendo o objetivo do tratamento proposto a melhoria da qualidade de vida do paciente.

Segundo as orientações de bula:

“FAMPYRA® (fampridina) é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade à fampridina, ou a qualquer outro componente da fórmula. Também não é indicado o tratamento concomitante com outros medicamentos que contenham fampridina (4-aminopiridina). FAMPYRA® (fampridina) é contraindicado para pacientes com histórico de convulsões. FAMPYRA® (fampridina) é contraindicado para pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou severa (clearance de creatinina < 80 mL/min.). O uso de FAMPYRA® (fampridina) também não é indicado concomitantemente ao uso de medicamentos inibidores do transportador de cátion orgânico 2 (OCT2), como por exemplo, cimetidina. Este

medicamento é contraindicado para menores de 18 anos. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.”

Não é possível saber, com base nos dados apresentados neste processo, se algum dos pacientes que pleiteiam o fármaco possui alguma destas contraindicações.

- b) O medicamento em questão não aumenta a expectativa de vida dos pacientes com esclerose múltipla. O seu efeito consiste na melhora da marcha em alguns dos pacientes com dificuldade de deambulação (ou seja, na melhoria da qualidade de vida), não sendo possível, entretanto, se afirmar que todos os pacientes que farão uso deste fármaco necessariamente melhorarão. A melhoria depende da resposta individual de cada paciente ao fármaco, devendo pois ser analisada caso a caso.
- c) Sim, o SUS fornece alguns tratamentos destinados a esta enfermidade. Não obstante, nenhum deles pode substituir o medicamento pleiteado uma vez que nenhum dos fármacos ofertados no âmbito do SUS produzem o mesmo efeito terapêutico do fármaco prescrito (vide item 4).
- d) O fármaco prescrito não prolonga a sobrevida dos pacientes, mas tem o potencial de impactar significativamente na qualidade de vida de alguns deles. Cerca de $\frac{3}{4}$ dos pacientes com esclerose múltipla apresentam alguma dificuldade de locomoção. Por razões que não são bem compreendidas, algumas pessoas portadoras de esclerose múltipla com dificuldades de locomoção respondem bem à terapia com a fampridina, experimentando uma melhoria clinicamente relevante na mobilidade. Isto ocorre em cerca de $\frac{1}{3}$ destes pacientes. É possível que os pacientes que impetraram a ação coletiva estejam entre os que supostamente apresentaram melhora clínica relevante com a medicação (conforme atestado por seus respectivos médicos assistentes). Não obstante, a fampridina provavelmente não alterará a sobrevida ou a história natural da doença nestes pacientes. Sua atuação (não menos relevante) muito

provavelmente se restringirá a ganhos importantes na **qualidade de vida** do indivíduo, melhorando sua forma de caminhar e aumentando sua velocidade de deambulação.

- e) O fármaco prescrito tem registro na ANVISA mas não faz parte de nenhum dos componentes da assistência farmacêutica do SUS. (vide itens 5 e 7)
- f) O SUS fornece alguns tratamentos destinados a esta enfermidade. Não obstante, nenhum deles pode substituir o medicamento pleiteado uma vez que nenhum dos fármacos ofertados no âmbito do SUS produzem o mesmo efeito terapêutico do fármaco prescrito (vide item 4).
- g) Não existem fármacos com a mesma eficiência e/ou eficácia que o fármaco pleiteado para o tratamento da esclerose múltipla.
- h) O tratamento oficial disponibilizado pelo SUS não possui a mesma eficácia da terapia proposta para a melhoria da qualidade da marcha.
- i) Vide item 9.
- j) O fármaco em questão pode sim ser importante para o tratamento do quadro de esclerose múltiplas de alguns pacientes selecionados, com potencial de melhoria da qualidade de vida de alguns dos mesmos. Não obstante, a resposta individual de cada paciente ao fármaco proposto é heterogênea, devendo ser monitorada caso a caso (vide item 3).

11) Referências

1. Goodman, A. D. *et al.* Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet (London, England)* **373**, 732–8 (2009).
2. Safety and Efficacy Study of Oral Fampridine-SR in Patients With Multiple Sclerosis - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00053417>. (Acessado: 26º outubro 2017)
3. Goodman, A. D. *et al.* A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* **68**, 494–502 (2010).
4. 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).
5. Lugaresi, A. Pharmacology and clinical efficacy of dalfampridine for treating multiple sclerosis. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* **11**, 295–306 (2015).
6. Filli, L. *et al.* Predicting responsiveness to fampridine in gait-impaired patients with multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* **26**, 281–289 (2019).
7. European Medicines Agency. Fampyra. *Fampyra* (2019). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fampyra>. (Acessado: 22º junho 2020)

Outras referências:

<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351346618201173/?nomeProduto=Fampyra>

<http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ESCLEROSE-MLTIPLA.pdf>

ANVISA, Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED Secretaria Executiva. PMGV (Preço Máximo de Venda ao Governo). Disponível em:

< <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos> >. Acesso em 08.05.2020.

ANVISA, Consultas. Medicamentos Disponível em:

<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351472680200612/?nomeProduto=lucentis>>. Acesso em 08.05.2020.

ANVISA, Consultas. Medicamentos Disponível em:

<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351541054201146/?nomeProduto=eylia>>. Acesso em 08.05.2020.

CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Perguntas e Respostas, atualizada em 07.2019. Disponível em:

< <http://conitec.gov.br/perguntas-e-respostas-v2>>. Acesso em 08.05.2020.

CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Tecnologias demandadas, atualizada em 06.04.2020.

Disponível em: < <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em 08.05.2020.

Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas Degeneração Macular Relacionada Com A Idade (Forma Neovascular) - A Portaria Conjunta nº 18, de 02 de julho de 2018. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT-DMRI.pdf>>.

Acesso em: 08.05.2020.

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2020/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 08.05.2020.