

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

: Mejuto B, Castellano P, Castro C, López LM. Assessment of the efficacy and safety of fampridine. Farm Hosp. 2017;41(2):283-291.

: Mejuto B, Castellano P, Castro C, López LM. Evaluación de la efectividad y seguridad de fampridina. Farm Hosp. 2017;41(2):283-291.



COMUNICACIÓN BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

Assessment of the efficacy and safety of fampridine

Evaluación de la efectividad y seguridad de fampridina

Beatriz Mejuto¹, Paloma Castellano¹, Concepción Castro¹ and Luis Manuel López²

¹Pharmacy Unit. ²Neurology Unit. Hospital da Costa. EOXI Lugo, Monforte e Cervo. Spain.

Abstract

Objective: Assessment of the efficacy and safety of fampridine for walking improvement in adult patients with multiple sclerosis.

Method: A descriptive retrospective study of all patients who initiated treatment with fampridine between March, 2014 and February, 2015. Efficacy was assessed through the 25-foot walk test and the 12-item walking scale for multiple sclerosis. It was reviewed whether patients had suffered any of the most frequent adverse effects described in the pivotal clinical trial.

Results: Six patients were included, with a 66.7% response rate. At 3-6 months, the mean change in walking speed (compared to baseline) was 39.32% and there was a mean improvement of 15 points in the walking scale. Only one patient presented adverse effects.

Conclusions: The results obtained are encouraging, particularly when fampridine is the only drug currently approved to control such a disabling symptom as instability while walking.

Resumen

Objetivo: Evaluación de la efectividad y seguridad de la fampridina en la mejora de la marcha de pacientes adultos con esclerosis múltiple.

Método: Estudio descriptivo retrospectivo de todos los pacientes que iniciaron tratamiento con fampridina entre marzo de 2014 y febrero de 2015. Se evaluó la efectividad utilizando el test de marcha de los 25 pies y la escala de movilidad de 12 ítems de la esclerosis múltiple. Se revisó si los pacientes habían sufrido alguno de los efectos adversos más frecuentes descritos en el ensayo pivotal.

Resultados: Se incluyeron 6 pacientes, con una tasa de respuesta del 66,7%. A los 3-6 meses, el cambio medio en la velocidad de la marcha (comparado con el basal) fue del 39,32% y hubo una mejora media de 15 puntos en la escala de movilidad. Solo uno de los pacientes presentó efectos adversos.

Conclusiones: Los resultados obtenidos son esperanzadores, sobre todo cuando la fampridina es el único fármaco autorizado actualmente para controlar un síntoma tan discapacitante como es la inestabilidad de la marcha.

KEYWORDS

Fampridine; Multiple sclerosis; Efficacy; Safety

Farm Hosp. 2017;41(2):283-291

PALABRAS CLAVE

Fampridina; Esclerosis múltiple; Efectividad; Seguridad

Farm Hosp. 2017;41(2):283-291

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beatriz.mejuto.perez.del.molino@sergas.es (Beatriz Mejuto).

Recibido el 28 de julio de 2016; aceptado el 16 de noviembre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.2.10615



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Introduction

Multiple Sclerosis (MS) is a demyelinating disease of the Central Nervous System (CNS), which will typically present initially as flares with different symptoms that vary based on the location and extent of the episode. Over the years, in approximately half of the patients, the disease evolves from flares to a progressive stage which causes an increasing level of disability, with a major impact in the quality of life and productive capacity of patients¹.

Symptoms are very diverse, because the nerves in any part of the brain or the bone marrow can be affected; therefore, there can be visual disorders, walking alterations, sensitive disorders, and urinary problems, among others¹. This condition is one of the most frequent causes for disability in young adults. It presents numerous consequences, and mobility reduction is one of the most negative aspects both at psychological and physical level.

During the past 20 years, researchers have made great advances in MS treatment, due to their increased knowledge about the immune system and the ability of using Magnetic Resonance Imaging (MRI) to monitor the disease. Until some years ago, the therapies approved by the European Union Agency (EMA) for MS treatment were disease modifying medications (immunomodulators and immunosuppressants). In recent years, the pharmaceutical industry has conducted research for the development of new molecules that can improve the symptoms caused by MS, and thus improve the quality of life of patients². The new drugs for the improvement of MS symptoms (tetrahydrocannabinol / cannabidiol and fampridine) are some of the latest achievements for patients with this disease. Fampridine represents a major advance: it is the first drug marketed for improving one of the most disabling symptoms presented by MS patients: walking disability, which over 70% of patients report as a symptom of their disease. The Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS) authorized its marketing in 2012.

Fampridine (4-aminopyridine) acts by blocking potassium channels, reducing the leakage of the ion flow through these channels, and thereby prolonging repolarization and enhancing action potential formation in demyelinated axons and neurological function. Presumably, by enhancing action potential formation, more impulses might be conducted in the central nervous system, thus improving walking speed, and at the same time reducing the sensation of rigidity and spasticity³.

The objective of this study was to evaluate the efficacy and safety in adult patients who initiated treatment with fampridine for walking improvement, through the 25-foot walk test (T25FW) and the 12-item multiple sclerosis walking scale (MSWS-12).

Methods

A descriptive retrospective study was conducted, including all patients diagnosed with MS who presented walk impairment and had initiated treatment with fampridine between March, 2014 and February, 2015. The dose was administered according to the product specifications: one 10mg tablet every 12 hours (one tablet in the morning and one tablet at night).

The inclusion criteria established in the protocol were: Relapsing-Remitting MS (RR-MS), Secondary Progressive MS (SP-MS) or Primary Progressive MS (PP-MS), presenting walk disability; >18-year-old patients, with creatinine clearance > 80 ml/min, without previous history of epileptic episodes, and no treatment with inhibitors of type 2 organic anion transporters (OATs-2).

Walk disability was evaluated through the Expanded Disability Status Scale (EDSS), and those patients with a final score from 4 to 7 were included.

The following variables for each patient were collected, after review of the electronic clinical record from SERGAS (IANUS®): gender, age, type of MS, concomitant immunomodulator therapy (interferon beta, glatiramer acetate, or natalizumab), disease duration, EDSS score, T25FW test and MSWS-12 scale. These two latter items were evaluated before treatment initiation, at 14 days and at 3 or 6 months in patients who had completed this period at the time of data analysis.

The T25FW test quantifies lower limb function and mobility, and consists in walking a 25-foot (7,625 m) course and timing it. The patient is placed in one end of the course, and must walk as quickly as possible, but safely. The time is calculated from the initiation of the instruction to start and ends when the patient has reached the 25-foot mark⁴. The MSWS-12 questionnaire consists of 12 questions about the walking limitations caused by MS during the last two weeks, and patients must answer on a 1 to 5 score, where 1 is not at all, 2 is a little, 3 is moderately, 4 is quite a lot, and 5 is extremely.

The efficacy criteria considered were: $\geq 20\%$ increase in speed in the T25FW test, and ≥ 6 point reduction in the MSWS-12 scale. These clinical benefits had to be observed in the first visit after treatment initiation (week 2); in this case, patients were considered responders, and fampridine treatment was continued. There was a new evaluation at month 3 or 6, and if this clinical improvement was not present, patients were considered non-responders, and treatment had to be discontinued.

Regarding safety, it was reviewed if patients had suffered any of the most frequent adverse effects described in the pivotal phase III clinical trial: urinary tract infection, falls, insomnia, headache, asthenia, dizziness, nausea, backache, balance disorders, upper respiratory tract infection, arthralgia, nasopharyngitis, and paresthesias⁵.

The SPSS® program was used for the statistical study, conducting a descriptive analysis for all variables. Qualitative variables were analyzed by calculating absolute and relative frequencies (number and percentage), and quantitative variables were studied through mean and standard deviation.

Outcomes

The number of patients who met the inclusion criteria for the study was of 6. Table 1 shows their demographical data, as well as diagnosis and treatment data and variables associated with the disease, and the breakdown of outcomes into responder and non-responder patients.

RR-MS was the most prevalent type; on the other hand, none of the patients had a PP-MS diagnosis. Three of the patients were receiving concomitant immunomodulator treatment; this number only represents 6.7% of those MS patients on immunomodulator treatment who are monitored in our Pharmacy Care Unit.

The first evaluation of drug efficacy was conducted for all patients at 14 days of treatment initiation. The response rate to treatment with fampridine according to protocol has been 66.7% (4 out of 6 patients). The second test was conducted in the four responder patients at 3 or 6 months since treatment initiation according to visit. The improvement obtained in the first review was sustained in the MSWS-12 scale, and even improved in the T25FW test (Table 2).

Regarding safety, only one patient presented adverse effects of mild intensity and without any impact on him, who did not need to discontinue treatment for this reason; three of these adverse effects had been described in the pivotal clinical trial (nausea, headache and nasopharyngitis), and another one had not been collected (diarrhoea).

Discussion

MS affects more women than men; with an approximate 2:1 incidence ratio, though some data suggest that this ratio is even higher⁶. This proportion has been found in our study population, and both the mean 55-year-age of patients and the proportion by gender (33.3% men vs. 66.7% women) is similar to the data obtained in the clinical trials used for the authorization of fampridine by the EMA^{5,7}.

Disease progression is a typical characteristic in PP-MS and SP-MS⁶. In our case, the percentage of patients differs from those in the pivotal clinical trials MS-F203⁵ and MS-F204⁷, with a higher number of patients with RR-MS (83.3% vs. 27% and 35.8%) and a lower number of patients with SP-MS (16.6% vs. 55% and 51.7%). However, the time of evolution of the disease since diagnosis is quite similar (11.5 years vs. 13.4 and 14.4 years). In our series, only 50% of patients were on treatment with some disease modifying drug, and this is lower than the 66% and 69.2% from the pivotal clinical trials and higher than the 30.8% in a German study⁸.

Currently, the most widely used way to evaluate walk in clinical practice is the T25FW test, included since 1994 within the Multiple Sclerosis Functional Composite to evaluate functionality in MS⁹. One of the questions we must ask is whether this test, used to assess the efficacy of fampridine both in clinical trials and in our case, has sufficient clinical relevance for its outcomes to be associated with an improvement in the ability to walk, quality of walk, resistance, and duration of effect. According to different studies, a $\geq 20\%$ improvement in walking speed is considered clinically relevant, and correlates with improvements in the perception of the ability to walk (MSWS-12)¹⁰.

In the clinical trials conducted by Goodman et al., fampridine has demonstrated an improvement of

Table 1. Demographic, diagnostic and treatment data, and variables associated with the disease

	Total	Responders	Non-responders
Age in years mean \pm SD	55.5 \pm 9.22	56.5 \pm 11.56	53.5 \pm 3.53
Gender in No. (%)			
Men	2 (33.3)	2	0
Women	4 (66.7)	2	2
MS Type in No. (%)			
RR	5 (83.3)	4	1
SP	1 (16.6)	0	1
Concomitant immunomodulator treatment	3 (50%)	3	0
Duration of the disease in years Mean \pm SD	11.47 \pm 6.06	11.7 \pm 7.09	11.0 \pm 5.65
EDSS Scale Mean \pm SD	5.75 \pm 0.88	5.62 \pm 1.11	6 \pm 0.0

MS: Multiple Sclerosis; SD: Standard Deviation.

Table 2. Results in the T25FW test and MSWS-12 scale at baseline, at 14 days and at 3-6 months

	Total	Responders	Non-responders
Basal T25FW (s)* mean±SD	18.72 ± 5.07	21.00 ± 4.08	14.15 ± 4.03
T25FW at 14 days (s) mean±SD	12.41± 3.64	11.75 ± 0.35	12.75 ± 4.64
% mean change in walk speed (vs. baseline)	33%	44%	9.89%
T25FW at 3 months / 6 months (s) mean±SD	12.75 ± 1.26	12.75 ± 1.26	NA
% mean change in walk speed (vs. baseline)	32.0%	39.29%	
Basal MSWS-12 (scores) mean±SD	53.66 ± 5.01	54.5 ± 6.02	52.0 ± 2.83
MSWS-12 at 14 days (scores) mean±SD	44.5±7.20	40.75 ± 5.5	52.0
MSWS-12 at 3 months / 6 months (scores) mean±SD	39.5 ± 8.18	39.5 ± 8.18	N/A

T25FW: 25-foot walk test; MSWS-12: 12-item mobility scale; *s=seconds; SD: standard deviation; N/A: not applicable

around 25% in walking speed according to the T25FW test, in those patients with response to the drug^{5,7}. In our case, outcomes were slightly superior, with a 44% improvement at 14 days, and 39.6% at 3-6 months. In the timed test, those patients without response at 14 days presented a better basal outcome ($14.15 \text{ s} \pm 4.03$ vs. $21.00 \text{ s} \pm 4.08$).

In pivotal clinical trials^{5,7}, the "ad hoc" analysis of aggregated data showed that those patients with response at the T25FW test ($\geq 20\%$) also presented response at the MSWS-12 (≥ 6). In our study, responder patients for the T25FW test criterion were also responder for the MSWS-12 questionnaire, because they achieved an improvement of 13.75 ± 0.52 points at the first control, and 15.5 ± 2.16 at their second and third visit; these outcomes were quite higher than the 6 points required as the cut-off point to consider that there was response to treatment. The score in the MSWS-12 questionnaire at the initial visit of our patients was slightly inferior than that from patients included in pivotal clinical trials (53.66 ± 5.01 vs. 70.7 ± 18.6 and 73.8 ± 17.8). These data are interesting, because in our study there were worse basal outcomes in the T25FW test than in the studies conducted by Goodman⁵ (1.3 feet/s vs. 2.1 feet/s); however, the results from the MSWS-12 questionnaire were better. The perception of improvement in daily life that had been observed in pivotal studies was also achieved in our patients, with an approximate reduction by 6 and 14 points, respectively, in the group of responder patients, and 0.45 and 0 in non-responders.

Prugger and Berger conducted a study in 67 patients with MS¹¹, previous to the requirement by the EMA to

re-evaluate at 2 weeks. They obtained a 32.8% efficacy in the T25FW test at 4 weeks of treatment, and 16.4% at 6 months; in both cases, their data are lower than ours. On the contrary, a French study conducted with 112 patients with MS¹², and a Slovenian study conducted with 30 patients¹³, obtained a 50.9% and 56.7% response rate, respectively, in the T25FW test at 14 days of treatment initiation; these data are superior to those obtained in our study. In other Spanish studies not published but presented as communications in national congresses, the efficacy of fampridine measured by the T25FW test at 14 days of treatment is quite dissimilar, with response rates from 68% to 100%¹⁴⁻¹⁸; in all cases with response rates very superior to those obtained in pivotal clinical trials (34.2% and 42.9%); however, all the sample sizes in these studies were < 30 patients.

Regarding drug safety, only one patient presented adverse effects, and none of them was serious: three had been described in the pivotal clinical trial (nausea, headache and nasopharyngitis), and another one not described (diarrhoea). Finally, this patient discontinued treatment of his own free will, and after completing the study, even though he met all criteria for continuing treatment at all control visits, because he reported that he did not notice any real improvement. In the study by Prugger and Berger¹¹, three patients experienced adverse effects that led them to treatment discontinuation, two for nausea and one for insomnia. In the French study¹², 65 patients presented at least one adverse effect, though the researchers did not consider that they were severe, and seven patients discontinued their treatment.

The authorization for fampridine marketing in Spain is on conditional approval; this means that more information is expected about this medication, specifically about its benefits beyond its effects on walk speed, and about an early identification of responder patients, therefore it is important to continue analyzing the data obtained in real clinical practice³.

The main limitation in our study is its reduced sample size. The outcomes achieved are hopeful, both in efficacy and in safety, particularly because fampridine is the only drug currently authorized by the AEMPS and the EMA for controlling such a disabling symptom as instability while walking.

References

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-17.
2. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Esclerosis múltiple: Esperanza en la investigación (Consultado 05 noviembre 2015). Disponible en: http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/esclerosis_multiple.htm.
3. Ficha técnica Fampyra®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (Consultado 10 septiembre 2015). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002097/WC500109956.pdf
4. Cadavid D, Tang Y, O'Neill G. Sensibilidad de la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) a la progresión de la enfermedad y la intervención terapéutica en las formas progresivas de la EM. *Rev Neurol* 2010; 51 (6): 321-329.
5. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2009; 373: 732-38.
6. Olek MJ, Mowry E. Pathogenesis and epidemiology of multiplesclerosis. Revision Up to Date 2015. (Consultado 05 noviembre 2015). Disponible en: http://www.uptodate.com.mergullador.sergas.es:2048/contents/pathogenesis-and-epidemiology-of-multiple-sclerosis?source=search_result&search=Pathogenesis+and+epidemiology+of+multiplesclerosis&selected-Title=1%7E150
7. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;68:494-502.
8. Ruck T, Bittner S, Simon OJ, et al. Long-term effects of dalfampridine in patients with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2014;337(1):18-24.
9. Hochsprung A, Heredia-Camacho B, Castillo M, Izquierdo G, Escudero-Urbe S. Validez clínica de las variables cuantitativas de la marcha en pacientes con esclerosis múltiple. Comparativa entre el test de los 25 pies y el sistema electrónico de marcha GAITRite®. *Rev Neurol*. 2014;59 (1): 8-12.
10. Hobart J, Blight AR, Goodman A, Lynn F, Putzki N. Timed 25-Foot Walk Direct evidence that improving 20% or greater is clinically meaningful in MS. *Neurology*. 2013;80(16):1509-17.
11. Prugger M, Berger T. Assessing the long-term clinical benefit of prolonged-release fampridine tablets in a real-world setting: a review of 67 cases. *Patient Relat Outcome Meas*. 2013;4:75-85.
12. Allart E, Benoit A, Blanchard-Dauphin A, Tiffreau V, Thevenon A, Zephir H et al. Sustained-released fampridine in multiple sclerosis: effects on gait parameters, arm function, fatigue, and quality of life. *J Neurol*. 2015;262(8):1936-1945.
13. Pavsic K, Pelicon K, Ledinek AH, Segs S. Short-term impact of fampridine on motor and cognitive functions, mood and quality of life among multiple sclerosis patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;28(139):35-40
14. Díaz Gómez E, Martínez Nieto C, Ramírez Herraiz E, Deben Tiscar E, Ibáñez Zurriaga A, Morell Baladrón A. Evaluación de la efectividad de fampridina [poster nº701]. *Farm Hosp*. 2014 Oct;38 Suppl 1:1-455. doi: 10.7399/FH.2014.38.sup1.8063

VERSIÓN ESPAÑOLA

Introducción

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante del Sistema Nervioso Central (SNC), que generalmente se manifiesta por un inicio en brotes con diversos síntomas que varían en función de la localización y magnitud del ataque. Al cabo de los años, en aproximadamente la mitad de los pacientes la enfermedad evoluciona de una forma en brotes a una fase progresiva que produce un grado creciente de discapacidad, con importantes repercusiones en la calidad de vida y productividad de los pacientes¹.

Los síntomas son muy diversos ya que se pueden ver afectados los nervios de cualquier parte del cerebro o la médula espinal, por ello, pueden aparecer trastornos visuales, alteraciones de la deambulación, trastornos sensitivos, problemas urinarios entre otros¹. Esta patología es una de las causas más frecuente de discapacidad en los adultos jóvenes. Produce numerosas secuelas, de las cuales la reducción de la movilidad es uno de los aspectos más negativos tanto a nivel psíquico como a nivel físico.

Durante los últimos 20 años, los investigadores han hecho grandes adelantos en el tratamiento de la EM debido al nuevo conocimiento sobre el sistema inmunita-

rio y la capacidad de usar la resonancia magnética (RM) para monitorizar la enfermedad. Hasta hace unos años las terapias aprobadas por la European Union Agency (EMA) para el tratamiento de la EM eran medicamentos moduladores de la enfermedad (fármacos inmunomoduladores e inmunosupresores). En los últimos años la industria farmacéutica ha investigado en el desarrollo de nuevas moléculas que puedan mejorar los síntomas que produce la EM y mejorar la calidad de vida de los pacientes². Los nuevos fármacos para la mejoría de los síntomas de la EM (tetrahidrocannabinol/cannabidiol y fampridina) son uno de los últimos logros para los pacientes que padecen esta enfermedad. Fampridina representa un avance importante, es el primer fármaco comercializado para mejorar uno de los síntomas más incapacitantes que presentan los pacientes con EM, la alteración de la marcha; más del 70% de los pacientes refieren impedimento de la marcha como síntoma de la enfermedad. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) autorizó en el año 2012 su comercialización.

Fampridina (4-aminopiridina) actúa bloqueando los canales de potasio, reduciendo la fuga de corriente ión-

nica 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, mejorando la velocidad de la marcha, al tiempo que disminuye la sensación de rigidez y espasticidad³.

El objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad y seguridad en los pacientes adultos que iniciaron tratamiento con fampridina en la mejoría de la marcha, a través del test de marcha de los 25 pies (T25FW) y escala de movilidad de 12 ítems de la EM (MSWS-12).

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de EM con afectación de la marcha, que iniciaron tratamiento con fampridina, entre marzo de 2014 y febrero de 2015. La dosis administrada fue la recogida en ficha técnica, un comprimido de 10 mg cada 12 horas (un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche).

Los criterios de inclusión establecidos en el protocolo fueron: diagnóstico de EM Remitente-Recidivante (EM-RR), EM Secundaria Progresiva (EM-SP) o EM Primaria Progresiva (EM-PP) acompañado de discapacidad de la marcha; edad mayor de 18 años, aclaramiento de creatinina mayor de 80 ml/min, sin historia previa de crisis epilépticas y sin tratamiento con medicamentos inhibidores de cationes orgánicos tipo 2 (OCT-2).

La alteración de la marcha se evaluó mediante la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS), incluyendo a aquellos pacientes con puntuación final entre 4 y 7.

Se registraron las siguientes variables para cada paciente tras la revisión de la historia clínica electrónica del SERGAS (IANUS®): sexo, edad, tipo de EM, terapéutica concomitante inmunomoduladora (interferón beta, acetato de glatirámico o natalizumab), duración de la enfermedad, puntuación de la EDSS, prueba T25FW y escala MSWS-12. Estos dos últimos ítems se evaluaron antes de iniciar el tratamiento, a los 14 días y a los 3 ó 6 meses en los pacientes que llegaron a completar este periodo en el momento del análisis de los datos.

La prueba T25FW cuantifica la función de los miembros inferiores y la movilidad, y consiste en recorrer una distancia de 25 pies (7,625 m) cronometrando el tiempo. El paciente se sitúa en el extremo del recorrido y debe caminar esa distancia tan rápidamente como pueda, pero de forma segura. El tiempo comienza a contar desde la señal de inicio y concluye cuando se alcanza la marca de los 25 pies⁴. El cuestionario MSWS-12 consta de 12 preguntas sobre las limitaciones para caminar que le ha producido la EM en las dos últimas semanas, y que

los pacientes deben contestar puntuando de 1 a 5, donde 1 es nada, 2 un poco, 3 moderadamente, 4 bastante y 5 extremadamente.

Los criterios de efectividad que se consideraron fueron: aumento de la velocidad en el test T25FW \geq 20% y disminución \geq 6 puntos en la escala MSWS-12. Estos beneficios clínicos debían ser observados en la primera visita tras el inicio del tratamiento (semana 2), en cuyo caso se consideraban respondedores y se mantenía el tratamiento con fampridina. En el mes 3 o 6 se volvían a evaluar y si no presentaban esta mejoría clínica los pacientes eran considerados no respondedores y el tratamiento se debía suspender.

En cuanto a la seguridad se revisó si los pacientes habían sufrido alguno de los efectos adversos más frecuentes que se describieron en el ensayo clínico fase III pivotal: infección del tracto urinario, caída, insomnio, dolor de cabeza, astenia, mareos, náuseas, dolor de espalda, trastornos del equilibrio, infección del tracto respiratorio superior, artralgia, nasofaringitis y parestesias⁵.

Para el estudio estadístico se utilizó el programa SPSS®, realizándose un análisis descriptivo para todas las variables. Las variables cualitativas se analizaron calculando frecuencias absolutas y relativas (n y porcentaje) y las variables cuantitativas se estudiaron a través de la media y desviación estándar.

Resultados

El número de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión del estudio fue de 6. En la tabla 1 se recogen los datos demográficos, de diagnóstico, tratamiento y variables asociadas a la enfermedad, así como el desglose de los resultados en pacientes respondedores y no respondedores.

La EM-RR fue el tipo más prevalente mientras que ninguno de los pacientes tenía diagnóstico de EM-PP. Recibían tratamiento inmunomodulador de manera concomitante 3 de los pacientes; este número sólo supone el 6,7% de los pacientes con EM que están con tratamiento inmunomodulador a seguimiento en nuestra consulta de atención farmacéutica.

La primera evaluación de efectividad del fármaco se realizó en todos los pacientes a los 14 días del inicio. La tasa de respuesta al tratamiento con fampridina según el protocolo ha sido del 66,7% (4 de los 6 pacientes). El segundo test se realizó en los cuatro pacientes respondedores a los 3 ó 6 meses desde el inicio según consulta. La mejora obtenida en la primera revisión se mantuvo en la escala MSWS-12 e incluso se mejoró en la prueba T25FW (Tabla 2).

En cuanto a la seguridad, sólo uno de los pacientes presentó efectos adversos, todos de intensidad leve y sin repercusión en el paciente, que no tuvo que discontinuar el tratamiento por este motivo. Tres de ellos descritos en el ensayo pivotal (náuseas, cefalea y nasofaringitis) y otro no recogido (diarrea).

Tabla 1. Datos demográficos, de diagnóstico, tratamiento y variables asociadas a la enfermedad

	Total	Respondedores	No respondedores
Edad en años media±SD	55,5 ± 9,22	56,5 ± 11,56	53,5 ± 3,53
Género n° (%)			
Hombres	2 (33,3)	2	0
Mujeres	4 (66,7)	2	2
Tipo EM n° (%)			
RR	5 (83,3)	4	1
SP	1 (16,6)	0	1
Tratamiento inmunomodulador concomitante	3 (50%)	3	0
Duración de la enfermedad en años Media±SD	11,47± 6,06	11,7 ± 7,09	11,0 ± 5,65
Escala EDSS Media±SD	5,75 ± 0,88	5,62 ± 1,11	6 ± 0,0

EM: esclerosis múltiple; SD: desviación estándar

Tabla 2. Resultados de la pruebas T25FW y escala MSWS-12 basales, a los 14 días y a los 3-6 meses

	Total	Respondedores	No respondedores
T25FW basal (s)* media±SD	18,72 ± 5,07	21,00 ± 4,08	14,15 ± 4,03
T25FW 14 días (s) media±SD	12,41± 3,64	11,75 ± 0,35	12,75 ± 4,64
% cambio medio en la velocidad de la marcha (comparado con el basal)	33%	44%	9,89%
T25FW 3 meses/6 meses (s) media±SD	12,75 ± 1,26	12,75 ± 1,26	NA
% cambio medio en la velocidad de la marcha (comparado con el basal)	32,0%	39,29%	
MSWS-12 basal (puntos) media±SD	53,66 ± 5,01	54,5 ± 6,02	52,0 ± 2,83
MSWS-12 14 días (puntos) media±SD	44,5±7,20	40,75 ± 5,5	52,0
MSWS-12 3 meses/6 meses (puntos) media±SD	39,5 ± 8,18	39,5 ± 8,18	N/A

T25FW: test de marcha de los 25 pies; MSWS-12: escala de movilidad de 12 ítems; *s=segundos; SD: desviación estándar; NA: no aplica

Discusión

La EM afecta más a mujeres que a hombres, el ratio de incidencia mujeres-hombres es de aproximadamente 2:1; aunque algunos datos sugieren que este ratio es incluso mayor⁶. Esta proporción es la que encontramos en la población de nuestro estudio, y tanto la edad media de los pacientes, 55 años, como el porcentaje por sexos (33,3% hombres vs 66,7% mujeres) es similar a los datos obtenidos en los ensayos clínicos que sirvieron para la autorización de fampridina por parte de la EMA^{5,7}.

La progresión de la enfermedad es característico de la EM-PP y EM-SP⁶. El porcentaje de pacientes en nuestro

caso si difiere del de los estudios pivotaes MS-F203⁵ y MS-F204⁷, siendo más elevado el número de pacientes con EE-RR (83,3% vs 27% y 35,8%) y más bajo el de pacientes con EM-SP (16,6% vs 55% y 51,7%). Sin embargo el tiempo de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico es bastante similar (11,5 años vs 13,4 y 14,4 años). En nuestra serie sólo el 50% de los pacientes están a tratamiento con algún fármaco modulador de la enfermedad, dato inferior al 66% y 69,2% de los ensayos pivotaes y superior al 30,8% de un estudio alemán⁸.

En la actualidad, la manera de valorar la marcha más extendida en la práctica clínica es la prueba T25FW, en-

marcada desde 1994 en la Multiple Sclerosis Functional Composite, para evaluar la funcionalidad en EM⁹. Una de las cuestiones que debemos responder es si esta prueba, utilizada para evaluar la efectividad de fampridina, tanto en los ensayos clínicos como en nuestro caso, posee la relevancia clínica suficiente para que sus resultados se relacionen con la mejora de la habilidad para caminar, calidad de la marcha, resistencia y duración del efecto. Según diversos estudios, a partir de un 20% de mejora en la velocidad de la marcha, es clínicamente relevante y se correlaciona con mejoras en la percepción de la capacidad de andar (MSWS-12)¹⁰.

La fampridina ha demostrado en los ensayos realizados por Goodman et al. una mejora en torno al 25% de la velocidad de la marcha en la prueba T25FW, en pacientes respondedores al fármaco^{5,7}. En nuestro caso los resultados son ligeramente superiores siendo la mejora a los 14 días del 44% y a los 3/6 meses del 39,6%. En la prueba cronometrada son los pacientes no respondedores a los 14 días los que tienen un mejor resultado basal (14,15 s ± 4,03 vs 21,00 s ± 4,08).

En los ensayos pivotales^{5,7} el análisis "ad hoc" de datos agrupados, mostró que los sujetos con respuesta en la prueba T25FW (≥20%) también presentaron respuesta en la MSWS-12 (≥6). Los pacientes respondedores en nuestro estudio para el criterio de la prueba T25FW lo fueron también para el cuestionario MSWS-12, ya que obtuvieron una mejora de 13,75 ± 0,52 puntos en el primer control y de 15,5 ± 2,16 en la segunda y tercera visita, resultados bastante por encima de los 6 puntos que se exigían como corte para considerar que había respuesta al tratamiento. La puntuación del cuestionario MSWS-12 en la visita de inicio de nuestros pacientes fue ligeramente inferior a la que tenían los pacientes incluidos en los ensayos pivotales (53,66 ± 5,01 vs 70,7 ± 18,6 y 73,8 ± 17,8). Estos datos son interesantes ya que en nuestro estudio se obtuvieron peores resultados basales en la prueba T25FW que en los ensayos realizados por Goodman⁵ (1,3 pies/s vs 2,1 pies/s) sin embargo, los resultados del cuestionario MSWS-12 fueron mejores. La percepción de mejora para la vida diaria que se veía en los ensayos pivotales se obtuvo también en nuestros pacientes, con una disminución de aproximadamente 6 y 14 puntos respectivamente en el grupo de los pacientes respondedores y de 0,45 y 0 en los no respondedores.

Prugger y Berger llevaron a cabo un estudio en 67 pacientes con EM¹¹, realizado previo al requisito de la EMA de reevaluar a las 2 semanas, en el que obtuvieron una efectividad del 32,8% en el test T25FW a las 4 semanas de tratamiento y del 16,4% a los 6 meses, datos inferiores a los nuestros en ambos casos. Por el contrario, en un estudio francés realizado en 112 pacientes con EM¹² y otro esloveno realizado en 30 pacientes¹³, obtuvieron una tasa de respuesta en la prueba de T25FW a los 14 días de iniciar el tratamiento del 50,9% y del 56,7% respectivamente, datos superiores al obtenido en nuestro

trabajo. La efectividad de la fampridina en otros estudios españoles no publicados presentados como comunicaciones a congresos nacionales, medida por la prueba T25FW a los 14 días de tratamiento, es bastante dispar, con porcentajes de respuesta que van del 68% hasta el 100%¹⁴⁻¹⁸; todos ellos con tasas de respuesta muy superiores a las obtenidas en los ensayos pivotales (34,2% y 42,9%), si bien los tamaños muestrales de estos estudios son en todos los casos inferiores a 30 pacientes.

En cuanto a la seguridad del fármaco sólo uno de los pacientes presentó efectos adversos, ninguno de ellos serio, tres descritos en el ensayo pivotal (náuseas, cefalea y nasofaringitis) y otro no recogido (diarrea). Finalmente este paciente abandonó el tratamiento por voluntad propia, y después de finalizado el estudio, a pesar de cumplir en todos los controles con los criterios de mantenimiento del tratamiento, porque refería que no notaba mejoría real. En el estudio de Prugger y Berger¹¹ tres pacientes experimentaron efectos adversos que les hicieron abandonar el tratamiento, dos por náuseas y otro por insomnio. En el estudio francés¹², 65 de los pacientes presentaron al menos un efecto adverso, aunque los investigadores no consideraron severo ninguno de ellos y 7 pacientes discontinuaron su tratamiento.

La autorización de comercialización de fampridina en Europa se trata de una aprobación condicional, lo que significa que se espera obtener más información sobre este medicamento, en concreto sobre sus beneficios más allá de los efectos en la velocidad de la marcha y sobre la identificación temprana de los pacientes respondedores, por lo que es importante seguir analizando los datos obtenidos en la práctica clínica real³.

Como principal limitación de nuestro estudio se encuentra el bajo tamaño muestral. Los resultados obtenidos, tanto en eficacia como en seguridad, son esperanzadores, sobre todo cuando fampridina es el único fármaco autorizado actualmente por la AEMPS y EMA para controlar un síntoma tan discapacitante como es la inestabilidad de la marcha.

Referencias

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-17.
2. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Esclerosis múltiple: Esperanza en la investigación (Consultado 05 noviembre 2015). Disponible en: http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/esclerosis_multiple.htm.
3. Ficha técnica Fampyra®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (Consultado 10 septiembre 2015). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002097/WC500109956.pdf
4. Cadavid D, Tang Y, O'Neill G. Sensibilidad de la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) a la progresión de la enfermedad y la intervención terapéutica en las formas progresivas de la EM. *Rev Neurol* 2010; 51 (6): 321-329.
5. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2009; 373: 732-38.

6. Olek MJ, Mowry E. Pathogenesis and epidemiology of multiplesclerosis. Revision Up to Date 2015. (Consultado 05 noviembre 2015). Disponible en: http://www.uptodate.com.mergullador.sergas.es:2048/contents/pathogenesis-and-epidemiology-of-multiple-sclerosis?source=search_result&search=Pathogenesis+and+epidemiology+of+multiplesclerosis&selected-Title=1%7E150
7. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;68:494–502.
8. Ruck T, Bittner S, Simon OJ, et al. Long-term effects of dalfampridine in patients with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2014;337(1):18–24.
9. Hochsprung A, Heredia-Camacho B, Castillo M, Izquierdo G, Escudero-Uribe S. Validez clínica de las variables cuantitativas de la marcha en pacientes con esclerosis múltiple. Comparativa entre el test de los 25 pies y el sistema electrónico de marcha GAITRite®. *Rev Neurol*. 2014;59 (1): 8-12.
10. Hobart J, Blight AR, Goodman A, Lynn F, Putzki N. Timed 25-Foot Walk Direct evidence that improving 20% or greater is clinically meaningful in MS. *Neurology*. 2013;80(16):1509-17.
11. Prugger M, Berger T. Assessing the long-term clinical benefit of prolonged-release fampridine tablets in a real-world setting: a review of 67 cases. *Patient Relat Outcome Meas*. 2013;4:75–85.
12. Allart E, Benoit A, Blanchard-Dauphin A, Tiffreau V, Thevenon A, Zephir H et al. Sustained-released fampridine in multiple sclerosis: effects on gait parameters, arm function, fatigue, and quality of life. *J Neurol*. 2015;262(8):1936–1945.
13. Pavsic K, Pelicon K, Ledinek AH, Segal S. Short-term impact of fampridine on motor and cognitive functions, mood and quality of life among multiple sclerosis patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;28(139):35–40
14. Díaz Gómez E, Martínez Nieto C, Ramírez Herraiz E, Deben Tiscar E, Ibáñez Zurriaga A, Morell Baladrón A. Evaluación de la efectividad de fampridina [poster nº701]. *Farm Hosp*. 2014 Oct;38 Suppl 1:1-455. doi: 10.7399/FH.2014.38.sup1.8063