


Amifampridina (Firdapse®) per al tractament de la síndrome miastènica de Lambert Eaton

CT20/2010
INFORME CAMUH

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

 Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) és una empresa pública, sense ànim de lucre, del Departament de Salut i adscrita al CatSalut, que va ser creada el juny de 2010. La seva missió és generar coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, seguretat i sostenibilitat del sistema de salut, facilitant la presa de decisions als ciutadans, professionals, gestors i planificadors, a través dels àmbits d'actuació i organització de la integració dels sistemes i tecnologies de la informació i les comunicacions, i l'avaluació de les tecnologies, la recerca i la qualitat en l'àmbit de la salut. L'AIAQS és centre col·laborador de l'Organització Mundial de la Salut en avaluació de tecnologies sanitàries, membre fundador de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), membre de la Guidelines International Network (G-I-N), membre del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP) i grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya.

Declaració de conflicte d'interès

Tots els membres del Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Tots els membres de l'òrgan tècnic de coordinació declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

El Dr. Jaume Coll declara no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Amifampridina (Firdapse®) per al tractament de la síndrome miastènica de Lambert Eaton . Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2010.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | directio@aatrm.catsalut.cat | www.aatrm.net

Edita: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. 1a edició, desembre 2010, Barcelona
Correcció: AIAQS
Disseny: AIAQS
Dipòsit legal: B.46908-2010

© Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document, el qual pot ser reproduït, distribuït i comunicat públicament, totalment o parcialment, per qualsevol mitjà, sempre que no se'n faci un ús comercial i se citi explícitament la seva autoria i procedència.

Amifampridina (Firdapse®) per al tractament de la síndrome miastènica de Lambert Eaton

Autoria i col·laboracions

Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH)

President

Oriol de Solà-Morales

Vocals

Joan Albert Arnaiz; Anna Clopés; Rubén Díaz; Adolf Díez;
Eduard Diògene; Pau Ferrer; M^a Antònia Manges; Vicente Ortún

Secretària

Núria Paladio

Òrgan tècnic de coordinació

Núria Paladio

Cari Almazán

Montse Moharra

Expert clínic


Dr. Jaume Coll, metge especialista en neurologia,
Hospital de Can Ruti, Badalona

Col·laborador

Xavier Castells

El contingut final d'aquest document és responsabilitat de l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

 Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut

ÍNDIX

Resum.....	5
English summary.....	7
Introducció.....	9
Objectiu.....	14
Metodologia.....	14
Resultats.....	15
Avaluació comparada.....	22
Conclusions.....	25
Annex 1. La tecnologia.....	26
Annex 2 . Metodologia.....	31
Annex 3 . Taules d'evidència.....	35
Annex 4 . Risc de biaix segons el cochrane risk of bias tool.....	39
Annex 5.Avaluació de la qualitat dels estudis pivotals segons instrument SIGN.....	40
Annex 6. Resultats dels estudis pivotals sobre les variables electrofisiològiques.....	42
Abreviacions.....	43
Bibliografia.....	44

RESUM

Antecedents

L'amifampridina (Firdapse®) és el fosfat de 3,4-diaminopiridina (3,4-DAP). L'amifampridina bloqueja els canals de potassi i allarga la durada del potencial d'acció, facilita l'obertura dels canals del calci i l'alliberament d'acetilcolina. Pel seus efectes sobre la neurotransmissió colinèrgica s'ha investigat per al tractament de la síndrome miastènica de Lambert Eaton (SMLE). Aquesta malaltia és un trastorn autoimmune que es caracteritza per la producció d'autoanticossos contra canals del calci dependents de voltatge localitzats a nivell de la neurona presinàptica de la placa motora i del sistema nerviós autònom, fet que es tradueix en una davallada de l'alliberament d'acetilcolina. Les manifestacions clíniques de l'SMLE són la debilitat muscular i els símptomes de disfunció autonòmica. L'SMLE, habitualment, és una síndrome paraneoplàstica del càncer de pulmó de cèl·lules petites.

El 22 d'octubre de 2009 l'EMA (European Medicines Agency) va emetre un dictamen favorable a la comercialització de l'amifampridina per al tractament de l'SMLE basant-se en estudis publicats amb la base lliure de 3,4-DAP.

Objectius

Avaluar l'eficàcia, seguretat i eficiència de l'amifampridina comparat amb placebo en el tractament de pacients amb SMLLE.

Resultats

S'han identificat 2 assaigs clínics aleatoritzats que comparen l'eficàcia de la 3,4-DAP amb placebo. El primer és un assaig clínic encreuat de 8 dies de durada que compara la 3,4-DAP (fins a 100 mg/dia) amb placebo i que va incloure 12 pacients amb SMLLE. Les variables d'eficàcia van ser la discapacitat neurològica, la força muscular isomètrica i les alteracions electromiogràfiques. El segon estudi és un assaig clínic de grups paral·lels de 6 dies de durada que compara DAP 60 mg/dia (en tres preses) (n=12) amb placebo (n= 14). Es va recollir la gravetat de la simptomatologia miastènica i les alteracions electromiogràfiques.

El primer estudi va mostrar que la 3,4-DAP disminuïa de forma estadísticament significativa la discapacitat neurològica, a més d'augmentar la força muscular isomètrica i millorar el potencial d'acció muscular compost (PAMC).

En el segon estudi, els pacients que van rebre 3,4-DAP van presentar una disminució de la gravetat dels símptomes miastènics més gran que els que van rebre placebo. Així mateix, la proporció de pacients que va experimentar una millora del símptomes miastènics va ser superior entre els que van rebre 3,4-DAP (RR =2,63; IC 95% = 1,08-6,39). La millora de les variables electromiogràfiques també va ser superior entre els pacients que van rebre 3,4-DAP.

Els dos estudis van mostrar que la 3,4-DAP s'associa freqüentment a efectes indesitjats de tipus neurològic, especialment parestèsies.

No s'han identificat avaluacions econòmiques del medicament.

Discussió

La 3,4-DAP sembla un medicament eficaç per al tractament simptomàtic a curt termini de la debilitat muscular en pacients amb SMLE. Es tracta del primer medicament disponible a la Unió Europea per al tractament de la debilitat en pacients amb SMLE. La grandària de l'efecte sobre aquesta variable és notable però a causa del reduït número de pacients inclosos, aquest valor és força imprecís i l'IC 95% és molt ample de manera que el seu límit inferior és proper al valor de no-efecte.

L'eficàcia sobre els símptomes autonòmics és poc clara. A més, no disposem de cap estudi que hagi avaluat l'eficàcia de la 3,4-DAP sobre l'evolució natural de la malaltia.

El desenvolupament d'efectes indesitjats amb DAP és freqüent, especialment de tipus neurològic, com les parestèsies. També s'ha observat un augment del risc de crisis convulsives.

La validesa interna i, especialment, la validesa externa dels assaigs clínics inclosos és baixa.

El benefici de la 3,4-DAP en el seu ús en condicions clíniques reals probablement serà molt menor a l'observat en condicions experimentals perquè, atès que s'ha d'administrar 3-4 cops al dia, és probable que l'adherència terapèutica sigui baixa.

Conclusions

L'aprovació de l'amifampridina en pacients amb SMLE es basa en estudis previs amb 3,4-DAP. No s'han realitzat estudis addicionals per presentar a registre. Els resultats indiquen que la 3,4-DAP és eficaç en el tractament simptomàtic a curt termini.

ENGLISH SUMMARY

Title

Amifampridine (Firdapse®) for the treatment of Lambert Eaton Myasthenic Syndrome

Background

Amifampridine (Firdapse®) is the phosphate of 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP). Amifampridine blocks potassium channels and prolongs the duration of the action potential and facilitates the opening of calcium channels and the release of acetylcholine. Because of its effects on cholinergic neurotransmission, this drug has been investigated for treatment of Lambert Eaton Myasthenic Syndrome (LEMS). This disease is an autoimmune disorder characterised by the production of auto-antibodies against voltage-gated calcium channels located on the presynaptic motor nerve terminal and autonomous nervous system, leading to a decrease in the amount of acetylcholine released. The clinical manifestations of LEMS are muscle weakness and symptoms of autonomic dysfunction. LEMS is a manifestation of paraneoplastic syndrome of small cell lung cancer.

On the 22 October 2009 the EMA granted marketing approval for the treatment of LEMS based on studies published on the free base form of 3,4-DAP.

Objectives

To assess the efficacy, safety and efficiency of amifampridine as compared to placebo in the treatment of patients with LEMS.

Results

Two randomised clinical trials comparing the efficacy of 3,4-DAP and placebo have been identified. The first one is an 8-day, placebo-controlled, cross-sectional study comparing 3,4-DAP (up to a maximum of 100 mg/day) that included 12 patients with LEMS. Efficacy variables were neurological impairment, isometric muscle strength and electromyographic alterations. The second study is a 6-day, parallel-group clinical trial that compares DAP 60 mg/day (3 times a day) (n=12) and placebo (n= 14). The severity of the myasthenic symptomatology and electromyographic alterations were recorded.

The first study showed that 3,4-DAP caused an statistical significant reduction of neurological impairment in addition to increasing isometric muscle strength and improving compound muscle action potential (CMAP).

In the second study, patients who received 3,4-DAP presented a larger reduction in the severity of myasthenic symptoms as compared to placebo. Likewise, the proportion of patients who experienced an improvement of the myasthenic symptoms was higher among those who had received 3,4-DAP (RR =2.63; CI 95% = 1.08-6.39). The improvement of electromyographic variables was also higher among patients who had received 3,4-DAP.

Both studies showed that 3,4-DAP is often associated with unwanted neurological side effects, especially paresthesias.

No economic assessments on the drug have been identified.

Discussion

3,4-DAP appears to be an effective drug for the short-term symptomatic treatment of muscle weakness in patients with LEMS. It is the first drug available in the European Union for the treatment of weakness in patients with LEMS. The effect size on this variable is significant but due to the small number of included patients this value is very inaccurate and the 95% CI is very wide causing its lower limit to be near the non-effect value.

The efficacy on autonomic symptoms is unclear. In addition, there is no study available that has assessed the efficacy of 3,4-DAP on the natural course of the disease.

Unwanted side effects, especially those of a neurological type such as paresthesias, often develop with DAP. An increased risk of seizure episodes has also been observed.

The internal validity and, especially, the external validity of the included clinical trials are low.

The benefit derived from the use of 3,4-DAP under real clinical conditions will probably be much smaller than the one observed under experimental conditions. Since it has to be administered 3-4 times a day, it is likely that adherence to treatment is low.

Conclusions

The approval of amifampridine in patients with LEMS is based on previous studies with 3,4-DAP. No additional studies have been carried out for marketing approval. The results indicate that 3,4-DAP in the symptomatic treatment of LEMS at short-term.

INTRODUCCIÓ

Descripció de la malaltia

La síndrome miastènica de Lambert Eaton (SMLE) és una malaltia autoimmunità caracteritzada per la formació d'immunoglobulines IgG dirigides contra els canals del calci dependents de voltatge localitzats a nivell de la neurona presinàptica de la placa motora i del sistema nerviós autònom. Aquestes immunoglobulines bloquegen els canals i impedeixen l'entrada de calci a l'interior de la terminal sinàptica i el posterior alliberament de neurotransmissors^{1,2}.

No es coneix la causa exacta de l'SMLE, no obstant això, la majoria de casos es presenten en pacients amb una neoplàsia comòrbida, especialment càncer de pulmó de cèl·lules petites. L'SMLE s'ha associat també a malalties limfoproliferatives, carcinoma de mama, còlon, estómac, ronyó o bufeta i adenocarcinoma de pulmó, pàncrees o pròstata². Aproximadament un 25% dels malalts amb SMLE presenten una altra malaltia autoimmunità com tiroïditis, malaltia d'Addison, vitiligen, lupus eritematós sistèmic o artritis reumatoide, entre d'altres².

Pronòstic i factors de risc importants

El pronòstic dels pacients amb SMLE es troba relacionat fonamentalment amb el de la malaltia subjacent que, en la majoria dels casos, com s'ha referit anteriorment, és el càncer de pulmó de cèl·lules petites

Epidemiologia

L'SMLE és una malaltia de prevalença molt baixa, al voltant d'1 cas per cada 100.000 habitants³. En la majoria de malalts (60%) l'SMLE és una síndrome paraneoplàsica del càncer de pulmó, fonamentalment del càncer de pulmó de cèl·lules petites¹. Es calcula que un 1%-3% dels pacients amb aquesta malaltia presenten SMLE^{3,4}. Habitualment l'SMLE apareix després del diagnòstic de càncer però, fins a un 40% dels malalts l'SMLE precedeix al seu diagnòstic. També és freqüent que l'SMLE es trobi acompanyant una altra malaltia autoimmunità².

Afecta principalment a adults d'edat mitjana i avançada però s'han descrit alguns pocs casos en nens³

Clínica

L'SMLE es manifesta de manera insidiosa i en molts casos passen mesos o anys fins que s'arriba al diagnòstic³. Clínicament es caracteritza per la presència de dos grups de símptomes en relació amb els dos sistemes de neurotransmissió afectats; la placa motora i el sistema nerviós autònom².

L'alteració de la neurotransmissió a nivell muscular es manifesta en forma de debilitat d'aparició gradual però progressiva. Els músculs més afectats són els localitzats a nivell proximal de les extremitats. També és freqüent l'afectació dels músculs craniofacials que es tradueix en l'aparició de disfàgia o diplòpia. Ocasionalment els pacients refereixen dolor i

entumiment muscular. L'afectació de la musculatura implicada en la respiració és poc freqüent. L'exploració física es caracteritza per una hiporeflèxia tendinosa dels músculs afectats².

La disfunció autonòmica es manifesta per la presència de disfunció erèctil, boca seca, restrenyiment, incontinència urinària i fecal, hipotensió ortostàtica i alteracions en la sudoració².

Diagnòstic

Davant la sospita clínica d'una SMLE es poden realitzar dues proves per confirmar el diagnòstic².

La determinació de la presència d'anticossos contra els canals del calci dependents de voltatge tipus P/Q és una prova força sensible. Per contra, la presència d'anticossos contra el canals del calci tipus N té una baixa sensibilitat, però la seva positivitat és altament suggestiva de la presència d'una SMLE associada a un càncer de pulmó primari.

L'estudi electrofisiològic és considerat essencial ja que ajuda a fer el diagnòstic diferencial de miastènia gravis i permet fer un seguiment de l'evolució de la malaltia

Tractaments disponibles

Els pacients amb SMLE poden rebre 2 tipus de tractaments. D'una banda, el tractament etiològic, amb finalitats curatives, que consisteix en el tractament del càncer de pulmó. La remissió de l'SMLE sol ser la norma en aquells pacients que responen al tractament del càncer. De l'altra, el tractament simptomàtic de l'SMLE.

Existeixen diverses opcions de tractament simptomàtic per a l'SMLE^{2,5,6}:

- Aminopiridines: Les aminopiridines bloquegen l'entrada de potassi a l'interior del miòcit fet que, indirectament, es tradueix en un augment de l'entrada de calci i de la força muscular. S'han investigat dues aminopiridines: 4-aminopiridina (4-AP) i 3,4-diaminopiridina (3,4-DAP). La 4-AP va ser la primera a ser investigada. Malgrat que els resultats quant a eficàcia eren prometedors a dosis entre 40 i 200 mg/dia, es tractava d'un fàrmac molt mal tolerat, especialment per l'elevada prevalença d'efectes indesitjats de tipus neurològic, fonamentalment quadres confusionals i convulsions, motiu pel qual ha deixat de ser emprada. La 3,4-DAP sembla que presenta millor tolerabilitat atesa la menor penetració en l'SNC. Trobareu més informació sobre la 3,4-DAP més endavant.
- Guanidina: la guanidina impedeix l'entrada de calci a la mitocondria, fet que augmenta la seva concentració a nivell citoplasmàtic i, de retruc, facilita la neurotransmissió catecolaminèrgica a la placa motora. La seva eficàcia és modesta i s'acompanya d'una considerable toxicitat hepàtica, renal, medul·lar, cutània i cardíaca.
- Inhibidors de l'acetilcolinesterasa: en monoteràpia només han demostrat eficàcia marginal. En combinació amb 3,4-DAP o guanidina podrien augmentar l'eficàcia d'aquests fàrmacs.

- Esteroides i immunodepressors: s'han comunicat casos aïllats de pacients que milloren amb prednisona, especialment, en combinació amb azatioprina. No obstant això, no es disposa d'estudis controlats que hagin avaluat l'eficàcia d'aquestes intervencions.
- Plasmafèresi: existeixen algunes comunicacions de casos aïllats de pacients amb SMLE que milloren amb plasmafèresi.

Immunoglobulines I.V.: un estudi encreuat amb pocs pacients va mostrar que les immunoglobulines milloraven la força muscular mesurada amb miometria en comparació amb placebo.

Algorisme de tractament

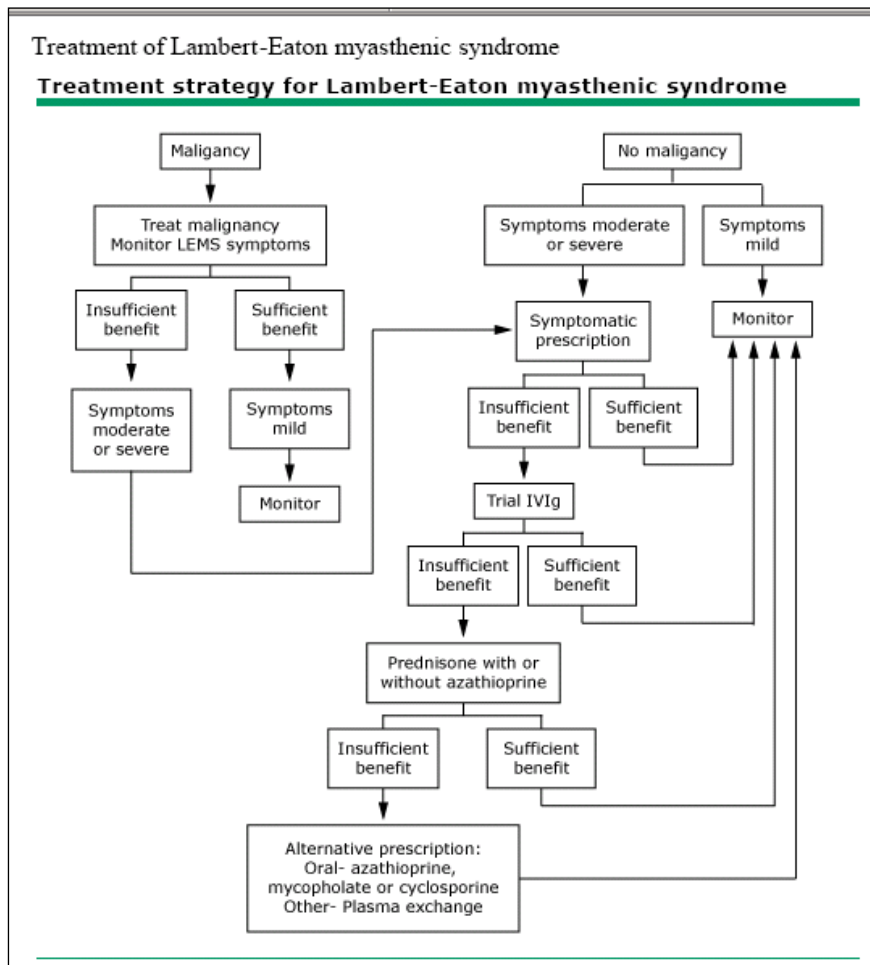
El tractament ha de ser individualitzat en base a la gravetat de la debilitat muscular que presentin els pacients, la presència de malalties concomitants, l'esperança de vida i la resposta a possible tractaments previs.

S'ha publicat una guia de pràctica clínica del tractament simptomàtic de l'SMLE⁶. Aquesta guia recomana com a tractament de primera elecció 3,4-DAP en base a l'evidència disponible de 2 assaigs clínics aleatoritzats (ACA) i controlats amb placebo i una revisió sistemàtica d'acord amb els quals la 3,4-DAP augmenta la força muscular dels pacients amb SMLE.

Aquesta recomanació coincideix amb la de les revisions narratives sobre l'SMLE, que inclouen un apartat de tractament d'aquesta malaltia^{2,3,5,7}. No obstant això, aquestes revisions assenyalen que l'únic tractament definitiu és el tractament etiològic en aquells pacients amb càncer. La Figura 1 il·lustra l'algorisme de tractament proposada recentment per Weinberg⁵.

D'acord amb l'opinió d'experts, tots els pacients amb SMLE haurien de rebre tractament simptomàtic basat en fàrmacs que millorin la transmissió neuromuscular. El fàrmac d'elecció ha estat durant anys la 3,4-DAP a la dosi màxima de 100 mg/d, dividida en 3 o 4 preses. Aquesta s'ha preferit per sobre la 4-AP, ja que els esdeveniments adversos al sistema nerviós central són més freqüents. La guanidina ha estat prèviament utilitzada però s'ha relacionat amb esdeveniments adversos greus que n'han limitat el seu ús. No s'ha establert l'efecte de l'addició de piridostigmina al tractament amb 3,4-DAP.

Figura 1. Estratègia terapèutica de l'SMLE



Descripció del fàrmac avaluat

L'amifampridina és el fosfat de 3,4-DAP. La 3,4-DAP (càpsules, formulació extemporània) s'ha utilitzat en el tractament de l'SMLE des de fa més de 20 anys a Europa per la via de l'ús compassiu.

Tanmateix, a data de 22 d'octubre de 2009, l'EMA va fer pública l'opinió positiva de comercialització en condicions excepcionals de l'amifampridina (Firdapse®). Es troba classificada sota l'epígraf d'"Altres fàrmacs del sistema nerviós central" en la classificació ATC de medicaments amb el codi N07XX05. Prèviament havia estat designada com a medicament orfe per part de l'European Medicines Agency –EMA- (EU/3/02/124).

L'amifampridina actua bloquejant els canals de potassi. Això es tradueix en un augment de la durada del potencial d'acció, fet que facilita l'obertura dels canals del calci i l'entrada de calci a l'interior de la neurona presinàptica. D'aquesta manera es corregeix parcialment el dèficit d'entrada de calci que es produeix com a conseqüència del bloqueig dels canals del calci per part dels autoanticossos que desenvolupen els pacients amb SMLE. L'augment en la disponibilitat de calci citoplasmàtic per part de la neurona presinàptica facilita l'alliberament d'acetilcolina i això es tradueix en una millora de la debilitat muscular i de la disfunció autonòmica que caracteritzen aquesta malaltia des del punt de vista clínic.

Es comercialitza en comprimits de 10 mg. En relació a la farmacocinètica, l'amifampridina presenta una bona absorció per via oral. Té una semivida d'eliminació breu, aproximadament de 2 hores, motiu pel qual s'administra 3-4 cops al dia.

La dosi inicial és de 15 mg/dia i s'incrementa lentament cada 5-6 dies fins a assolir una dosi màxima de 60 mg/dia.

Les característiques del medicament (fitxa tècnica) poden consultar-se en l'**Annex 1**.

Contextualització

A Catalunya la formulació galènica de la 3,4-DAP elaborada *ad hoc* a les farmàcies s'ha utilitzat per al tractament de l'SMLE. La introducció de l'amifampridina implicarà la substitució de la formulació galènica per Firdapse®.

Atès que el nombre d'habitants de Catalunya és d'uns 7.400.000 i que la prevalença de l'SMLE és d'1 cas per cada 100.000 habitants, és d'esperar que uns 74 pacients/any siguin diagnosticats de l'SMLE. S'estima que una mica menys de la meitat dels pacients, uns 30 pacients/any, puguin requerir tractament amb amifampridina.

OBJECTIU

Avaluar l'eficàcia, seguretat i eficiència de l'amifampridina comparat amb qualsevol alternativa de tractament, inclòs el placebo, per al tractament de pacients amb SMLE.

METODOLOGIA

La descripció detallada de mètodes emprats en l'elaboració d'aquest document pot consultar-se en l'**Annex 2**.

Nota: l'aprovació de comercialització de l'amifampridina es basa en estudis publicats no realitzats expressament per presentar a registre. Per aquest motiu s'han modificat els criteris d'inclusió prèviament definits per protocol i s'han inclòs tots els estudis considerats en l'informe públic d'avaluació de l'EMA amb independència del seu disseny.

RESULTATS

Resum de l'evidència clínica

S'han seleccionat 5 assaigs clínics aleatoritzats: 2 estudis pivotals (falten cites) i 3 estudis de suport (falten cites) segons l'informe d'avaluació de l'EMA. S'ha identificat també 1 estudi addicional⁸ no inclòs en l'informe públic d'avaluació de l'EMA (**Taula 1**).

Taula 1. Característiques principals dels estudis inclosos

Estudi	Disseny	Població	Intervenció	Mesura de resultats
Estudis pivotals				
Sanders 2000 ⁹	ACA paral·lel Fase no especificada Comparatiu amb cegament*	N = 26 SMLE i puntuació ≥ 5 en l'escala QMG de símptomes de miastènia. ≥ 18 anys	3,4-DAP (60 mg/d, mitjana de 80 mg/d) vs. placebo	Gravetat de la simptomatologia de miastènia Variables electrofisiològiques Seguretat
McEvoy 1989 ¹⁰	ACA encreuat Fase no especificada Comparatiu Cegament doble	N = 12 SMLE i puntuació ≥ 20 en la subescala de força muscular de l'escala discapacitat neurològica	3,4-DAP (fins a 100 mg/d, mitjana de 80 mg/d) vs. placebo	Gravetat de la discapacitat neurològica Força muscular isomètrica Variables electrofisiològiques Disfunció del sistema nerviós autònom Seguretat
Estudis de suport				
Murray 1984 (no localitzat)	ACA Comparatiu Cegament doble Fase no especificada	N= 6 SMLE	3,4-DAP vs. piridostigmina	Gravetat de la simptomatologia de miastènia Variables electrofisiològiques Seguretat
Sanders 1993 ⁷	ACA encreuat Comparatiu Cegament doble Fase no especificada	N= 10 SMLE	3,4-DAP vs. placebo	Gravetat de la simptomatologia de miastènia
Wirtz 2009 ¹¹	ACA encreuat Comparatiu Cegament doble Fase no especificada	N= 9 SMLE	3,4-DAP (30- 80 mg/d) vs. Piridostigmina (2 mg) vs. 3,4-DAP+Piridostigmina vs. placebo	Força muscular isomètrica Variables electrofisiològiques Variables farmacocinètiques
Altres estudis				
Oh 2009 ⁸	ACA encreuat Comparatiu Cegament doble Fase no especificada	N= 8 SMLE	3,4-DAP (30- 80 mg/d) vs. placebo	Gravetat de la simptomatologia de l'SMLE Debilitat muscular Variables electrofisiològiques

3,4-DAP: 3,4-diaminopiridina; AC: assaig clínic; ACA: assaig clínic aleatoritzat; QMG: quantitative myasthenia gravis; SMLE: síndrome miastènica de Lambert Eaton

* No s'indica si és cegament simple, doble o triple.

Característiques dels estudis

Estudis pivotals

Els estudis de McEvoy 1989¹⁰ i Sanders 2000⁹ es consideren els estudis pivotals d'acord amb la informació de l'informe públic d'avaluació de l'EMA¹². Es tracta de dos assaigs clínics aleatoritzats, amb cegament, comparats amb placebo i de fase desconeguda.

Ambdós estudis pivotals van mesurar els efectes de la 3,4-DAP en pacients amb diagnòstic confirmat de l'SMLE (n=38). En l'estudi de McEvoy¹⁰ (n=12) havien de tenir debilitat estable o progressiva (puntuació de força muscular de 20) i en l'estudi de Sanders 2000⁹ (n=26) una puntuació ≥ 5 en l'escala de gravetat de símptomes de miastènia QMG. La majoria de pacients eren dones (63%) i d'edat compresa entre els 34 anys i 75 anys. Disset (45%) pacients tenien càncer subjacent. Els grups van ser comparables en l'estudi de Sanders si bé aquells que van rebre placebo presentaven símptomes més greus a l'entrada en l'estudi (diferència no estadísticament significativa). No hi ha informació sobre la comparabilitat de grups en l'estudi de McEvoy.

Els estudis van comparar la 3,4-DAP amb placebo durant 15 dies¹⁰ i 6 dies⁹ de seguiment. La 3,4-DAP es va administrar a la dosi màxima tolerada en l'estudi McEvoy^a (màxim 100 mg/dia) i 60 mg/d per via oral en l'estudi de Sanders. Deu pacients del primer estudi havien rebut tractament previ amb inhibidors de l'acetilcolinesterasa i/o immunosupressors.

L'objectiu principal de l'estudi de McEvoy va ser comparar l'eficàcia de la 3,4-DAP enfront a placebo. No s'especifica l'objectiu principal en l'estudi de Sanders (eficàcia o seguretat). La variable principal d'eficàcia va ser la gravetat de la discapacitat neurològica^b, la força isomètrica i proves electrofisiològiques^c mesurades els dies 3 i 6, en l'estudi de McEvoy; i la força muscular avaluada amb el QMG en l'estudi de Sanders. Com a variables de seguretat es van recollir els esdeveniments adversos experimentats pels pacients. En l'estudi de Sanders aquests es van recollir a partir l'autodeclaració de símptomes (determinació subjectiva). Periòdicament es van realitzar també electrocardiogrames, electroencefalogrames, determinacions hematològiques, de funció renal i hepàtica i estudis endocrinològics (determinació objectiva).

Alguns dels pacients d'ambdós estudis van ser posteriorment inclosos en un estudi obert d'extensió sense grup control de 15 mesos (n=11) i 9 mesos (n=25) de seguiment en els quals tots els pacients van rebre 3,4-DAP a dosis variables d'entre 30 i 60 mg/dia. Durant la fase oberta, alguns pacients van rebre també piridistogmina.

Estudis de suport

Tres ACA es consideren estudis de suport segons els revisors de l'EMA. Un dels estudis no ha estat localitzat (Murray et al.) i totes les dades a partir d'ara exposades sobre aquest provenen de l'informe de l'EMA.

^b Puntuació de discapacitat neurològica (recull una col·lecció de símptomes importants en pacients amb SMLE. Vegeu informe públic d'avaluació de l'EMA).

^c Mitjançant estudis electromiogràfics i de conducció nerviosa.

En conjunt, els 3 estudis van incloure un total de 25 pacients amb SMLE. L'estudi de Murray¹² va comparar la 3,4-DAP (20 mg/dia) amb la piridostigmina (120 mg/dia) mentre que l'estudi de Sanders⁷ compara la 3,4-DAP (15-45 mg/dia) amb placebo. L'objectiu d'ambdós estudis fou comparar la gravetat de la simptomatologia i recollir dades de seguretat. L'estudi de Wirtz¹¹ és un estudi farmacodinàmic que va estudiar els efectes de la 3,4-DAP (20 mg per via i.v.) i piridostigmina (1 mg per via i.v.), en monoteràpia o en combinació, en comparació amb placebo.

Altres estudis

A més dels estudis inclosos en l'informe públic de l'EMA s'ha identificat 1 assaig clínic addicional⁸. Es tracta d'un assaig clínic aleatoritzat encreuat amb doble cegament que investiga l'eficàcia de la 3,4-DAP comparat amb placebo en pacients (n=8) amb SMLE confirmat electrofisiològicament. El temps de seguiment planejat inicialment va ser de 8 dies però es va escurçar a 3 dies.

Els pacients van ser assignats a 3,4-DAP (fins a 75-80 mg/dia) o placebo. Aquells amb tractament immunosupressor oral previ van continuar rebent tractament. Tres pacients tenien càncer de pulmó i 6 SMLE de classe I al diagnòstic.

Es va mesurar la gravetat de la simptomatologia de l'SMLE amb una escala *ad hoc* que recull 3 dimensions de la malaltia, la fatiga, la dificultat per caminar i la xerostomia. També es va administrar l'escala Medical Research Council (MRC) i el Quantitative myasthenia gravis (QMG). Com a mesures objectives es van recollir variables electrofisiològiques. Un pacient va ser exclòs de les anàlisis per estar en remissió i un pacient va sortir de l'estudi per intolerància a la 3,4-DAP. Es va comparar el canvi de les variables d'estudi entre la visita basal i el tractament amb placebo respecte del canvi entre la visita basal o el tractament amb placebo i el tractament amb 3,4-DAP.

Finalitzat l'estudi, 4 pacients van seguir rebent tractament amb 3,4-DAP. No s'indica el temps de seguiment.

Qualitat metodològica dels estudis

La validesa interna dels estudis pivotals s'ha avaluat amb dos instruments elaborats per la Cochrane Collaboration i la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Els resultats de l'administració d'aquests 2 instruments als estudis pivotals inclosos es troben l'Annex 4 i Annex 5, respectivament.

Els 2 estudis pivotals presenten un risc de biaix notable, amb independència de l'instrument emprat per avaluar-lo. No obstant això, el risc de biaix és probablement més elevat en l'estudi de McEvoy ja que no queda clar l'emascament de la medicació d'estudi ni l'ocultació de la seqüència d'aleatorització. A més, es tracta d'un ACA encreuat amb un període de rentat molt curt i que no aporta informació respecte si s'ha produït un efecte *carry-over*. Per aquests motius es considera que el nivell d'evidència és 1⁻ a l'estudi McEvoy 1989 i 1⁺ al de Sanders 2000.

Cap dels estudis inclosos no té problemes de maneig de dades perdudes ja que la retenció és del 100%, probablement perquè la durada dels dos estudis és molt breu.

Convé subratllar que les principals limitacions metodològiques dels ACA pivotals inclosos afecten la seva validesa, on presenten greus deficiències, ja que la durada dels estudis és molt breu i les variables de resultat són, en tots els casos, variables subrogades de difícil extrapolació clínica.

L'estudi d'Oh⁸ és també un estudi amb risc elevat de biaix. Tot i tractar-se d'un estudi aleatoritzat, l'aleatorització es va realitzar a la farmàcia de l'únic centre participant per mitjà d'una taula d'aleatorització. El temps de seguiment és igualment molt curt, inclou una mostra molt reduïda de pacients i alguns pacients rebien altres tractaments per al maneig de l'SMLE. El protocol de l'estudi va canviar quan ja s'havia inclòs la meitat de la mostra. L'anàlisi estadística és incorrecta i la gestió de les dades perdudes no és clara.

Eficàcia de l'amifampridina en SMLE

Estudis pivotals

En l'estudi de McEvoy¹⁰ la puntuació mitjana de la gravetat neurològica va disminuir en major grau en els pacients tractats amb 3,4-DAP (-18 punts) comparat amb placebo (-5 punts) ($p < 0,05$). Els autors no proporcionen dades de l'efecte de l'administració de 3,4-DAP comparat amb placebo. Tanmateix, s'ha estimat que la 3,4-DAP disminueix la gravetat neurològica comparat amb placebo de manera estadísticament significativa (DEM = 0,87; IC 95% = 0,02-1,71)^d (**Taula 2**).

La 3,4-DAP també millora la força muscular isomètrica a les extremitats superiors i inferiors però en major grau en les darreres. La millora en tots dos casos va ser estadísticament significativa comparada amb placebo ($p < 0,005$ i $p < 0,001$) (**Taula 2** i **Annex 6**).

^d Les dades disponibles no permeten calcular la diferència de mitjanes per a aquesta variable, ja que manca la DT. No obstant això, s'ha fet una estimació de la DEM imputant la DT a partir de les mitjanes i el valor de p , que sí que proporciona l'article.

Taula 2. Eficàcia de la 3,4-DAP en comparació de placebo en l'estudi MvEvoy 1989

Variable	3,4-DAP	Placebo	DEM ³ [IC 95%]	p
Discapacitat neurològica	N= 12 Mitjana= 35 DT: No disponible	N= 12 Mitjana= 22 DT: No disponible	No disponible	< 0,05
Discapacitat neurològica ¹	N = 12 Mitjana= 35 DT: 14,5	N= 12 Mitjana= 22 DT: 14,5	0,87 [0,02-1,71]	0,04
Força muscular isomètrica extremitats superiors ¹	N= 12 Mitjana= 81% DT: No disponible	N= 12 Mitjana= No disponible DT: No disponible	No disponible	< 0,005
Força muscular isomètrica extremitats inferiors ²	N= 12 Mitjana= 65 DT: No disponible	N= 12 Mitjana= 45 DT: No disponible	No disponible	< 0,001
Força muscular isomètrica extremitats inferiors ^{1, 2}	N= 12 Mitjana= 65 DT: 12,5	N= 12 Mitjana= 45 DT: 12,5	1,54 [0,61- 2,48]	0,001

DEM: desviació estandarditzada de la mitjana; DT: desviació típica

a Les dades disponibles no permeten calcular la diferència de mitjanes per a aquesta variable, ja que manca la DT. No obstant això, s'ha fet una estimació de la DEM imputant la DT a partir de les mitjanes i el valor de p, que sí que proporciona l'article.

1 S'ha imputat la DT a partir de la mitjana i del valor de la p.

2 La força muscular isomètrica s'expressa en % en comparació del valor normal.

3 La DEM s'ha calculat ad hoc per a aquest informe emprant el mètode de Hedges

En relació amb les variables electrofisiològiques, es va observar que l'amplitud mitjana del PAMC (potencial d'acció muscular compost) va augmentar gairebé el doble després del repòs.

Pel que fa als efectes del tractament amb 3,4-DAP sobre la disfunció autonòmica es va observar una millora en la sudoració dels peus però no de l'avantbraç. Tampoc es va observar una millora de la regulació autonòmica de la freqüència cardíaca i de la pressió arterial.

En l'estudi de Sanders⁹ no es van observar diferències estadísticament significatives en la puntuació final de la gravetat de la simptomatologia de miastènia. Aquest fet probablement es va donar perquè els pacients que van rebre placebo estaven més greus a l'inici de l'estudi. No obstant això, una vegada ajustats els valors en funció de la gravetat basal es va observar que la disminució de símptomes de miastènia va ser superior en els pacients tractats amb 3,4-DAP (**Taula 3**). Així mateix, es va observar que la proporció de pacients que van experimentar millores clínicament significatives va ser superior en el grup amb 3,4-DAP. La 3,4-DAP també va ser superior a placebo respecte de les variables electrofisiològiques (**Annex 6**).

Taula 3. Eficàcia de la 3,4-DAP en comparació de placebo en l'estudi Sanders 2000.

Variable	3,4-DAP	Placebo	Risc relatiu	p
Gravetat final de la simptomatologia de miastènia (QMG)	N= 12 Mediana= 6,5 RI: 5,0–14,3	N= 14 Mediana= 13,0 RI: 9,0–13,5	No calculable	0,14
Diferència de gravetat de la simptomatologia de miastènia	N= 12 Mediana = -2,0 RI: -3,0–0,0	N= 14 Mediana= 0,25 RI: -1,0–1,0	No calculable	0,01
Millora de la simptomatologia de miastènia	N= 9	N= 4	2,63 [1,08-6,39]	0,03
Millora de la simptomatologia de miastènia ≥ 2	N= 7	N= 0	17,31 [1,09-274,74]	0,04

QMG: Quantitative myasthenia gravis

A llarg termini (fase oberta d'extensió) els beneficis de la 3,4-DAP observats en les variables electrofisiològiques no disminueixen de manera significativa (amplitud mitjana als 15 mesos de $5,5 \pm 1,2$ mV i $3,2 \pm 0,8$ mV al braç i la cama, respectivament)¹⁰. Val a dir que a partir del tercer mes, 4 pacients de l'estudi van rebre també tractament amb piridostigmina, fet que podria haver contribuït a l'efecte global. Durant aquest període es va observar també la millora de símptomes en 2 pacients amb disfunció erèctil i 6 amb sequedat de boca van experimentar una millora d'aquests problemes, però no del restrenyiment.

En l'estudi de Sanders⁹, la majoria de pacients (96%) van seguir millorant la puntuació QMG. La millora va ser superior quan es va afegir piridostigmina. Un pacient va presentar remissió de l' SMLE durant la fase oberta.

Estudis de suport

En l'estudi de Sanders⁷ es va observar que la 3,4-DAP era eficaç per disminuir la simptomatologia de miastènia i que afegir-hi piridostigmina podia tenir efectes sinèrgics.

L'estudi Wirtz 2009¹¹ va trobar que l'administració de DAP provocava un augment de la força isomètrica i una millora del PAMC en comparació de placebo. Aquests resultats presentaven una bona correlació amb la concentració plasmàtica de 3,4-DAP. La piridostigmina sola no millorava cap de les mesures avaluades en comparació de placebo i la seva combinació amb 3,4-DAP, a diferència de l'estudi de Sanders⁷, no tenia efectes sinèrgics.

Finalment, en l'estudi de Murray¹² es va observar que la 3,4-DAP era més eficaç que la piridostigmina.

Altres estudis

En l'estudi d'Oh⁸ es va observar una millora estadísticament significativa en les puntuacions subjectives de l'estat neurològic ($p=0,01$), la puntuació de la força muscular ($p<0,006$), la puntuació QMG ($p=0,02$) i el PAMC ($p=0,03$).

Seguretat de l'amifampridina en SMLE

En l'estudi de McEvoy¹⁰ no es faciliten dades comparatives d'esdeveniments adversos, motiu pel qual no es pot calcular cap mesura de risc. En general, malgrat que en el grup

actiu es van observar nombrosos esdeveniments adversos, la majoria van ser lleus i van millorar en disminuir la dosi (**Taula 4**).

Taula 4. Esdeveniments adversos durant el tractament amb 3,4-DAP en l'estudi de McEvoy

Esdeveniment advers	N (%)
Parestèsies	10 (83,3%)
Mareig	5 (41,7%)
Fatiga	5 (41,7%)
Dispèpsia	5 (41,7%)
Insomni	3 (25,0%)
Convulsions	1 (8,3%)
Rinorrea	1 (8,3%)
Llagrimeig	1 (8,3%)
Poliúria	1 (8,3%)

En l'estudi de Sanders⁹, les parestèsies van ser els esdeveniments adversos més freqüents (33,4%). L'estudi va incloure un seguiment exhaustiu de les possibles alteracions de la repolarització cardíaca. D'acord amb les dades obtingudes, l'administració de 3,4-DAP no es va associar a allargaments del segment QT. Tampoc es va trobar que la 3,4-DAP provoqués alteracions hematològiques, de la funció renal, hepàtica ni endocrinològiques.

Finalment, en l'estudi d'Oh⁸ un pacient va ser retirat per intolerància a la medicació d'estudi mentre rebia 3,4-DAP i dos pacients van referir parestèsies i altres dos insomni. No es van detectar alteracions electrocardiogràfiques ni analítiques.

Resum de les avaluacions econòmiques

Estudis inclosos i característiques

No s'han localitzat avaluacions econòmiques.

Estimació de l'impacte pressupostari

L'amifampridina s'ha utilitzat a Catalunya durant un temps per la via de l'ús compassiu i les càpsules de 3,4-DAP estaven disponibles coma a fórmula magistral. Tanmateix, en els darrers anys l'amifampridina s'ha adquirit com a medicació estrangera (cost de la capsula de 100 comprimets de 10 mg de 436 € amb tractament disponible per a 2 mesos, aproximadament, segons demanda).

A dia d'avui no s'ha fixat encara el preu del Firdapse®. Assumint que aquest oscil·li entre els 400 € i 500 € per capsula s'estima que el cost del tractament per pacient sigui de 2.400 €-3.000 € per any i de 72.000 € -90.000 € per al total de Catalunya.

AVALUACIÓ COMPARADA

Població

Ambdós estudis pivotals inclouen pacients adults amb diagnòstic de l'SMLE i malaltia moderada/greu, estable o en progressió. Una elevada proporció d'aquests tenien també càncer de pulmó de cèl·lules petites. En l'estudi de Sanders 2000 tots els pacients amb càncer n'havien completat el tractament. Aquest fet no queda clar en l'estudi de McEvoy.

No hi ha dades d'eficàcia de la 3,4-DAP en població pediàtrica ni pacients amb insuficiència renal o hepàtica.

Comparador

Els dos estudis empren el placebo com a comparador. L'elecció de placebo com a comparador sembla adequada atès que no existeix cap tractament farmacològic que hagi demostrat clarament ser eficaç en aquesta indicació.

Eficàcia

L'aprovació de l'amifampridina es basa en dades d'eficàcia obtingudes en pacients tractats amb la base lliure de 3,4-DAP i no amb el fosfat de 3,4-DAP (sal amb què es comercialitza l'amifampridina).

Per tal de demostrar que es tracta de formulacions bioequivalents el laboratori titular va realitzar un estudi de bioequivalència (estudi DAPSEL)¹². Els resultats obtinguts mostren que ambdues molècules són bioequivalents tot i que la 3,4-DAP presenta valors de $C_{màx}$ i la $T_{màx}$ diferents. Aquestes diferències, segons comenten els revisors de l'EMA, no afectarien l'eficàcia de l'amifampridina ja que l'àrea sota la corba (AUC) és similar. Sí, en canvi podrien suposar algun problema en termes de seguretat i per aquest motiu la dosi màxima diària autoritzada d'amifampridina es va reduir de 80 mg/dia a 60 mg/dia.

Les dades disponibles dels dos estudis pivotals semblen indicar que la 3,4-DAP millora la simptomatologia miastènica i augmenta la força muscular dels pacients amb SMLE, així com el potencial d'acció muscular avaluat electromiogràficament.

Part dels resultats d'aquests dos estudis han estat metaanalitzats en una revisió Cochrane¹. Es tracta d'una revisió de bona qualitat, la conclusió de la qual és que els resultats obtinguts amb 3,4-DAP en termes de PAMC eren consistents i homogenis entre els 2 ACA. No obstant això, aquesta revisió conclou que les dades d'eficàcia són insuficients per aconsellar l'ús d'aquesta intervenció.

Les variables d'eficàcia utilitzades no són variables clíniques dures. Tanmateix, atès que es tracta d'una malaltia molt rara, probablement sigui poc realista plantejar estudis que avaluïn l'eficàcia emprant variables com mortalitat, ingrés hospitalari o remissió de la malaltia.

Les dades a llarg termini semblen indicar que l'eficàcia de la 3,4-DAP es manté en el temps. Cal tenir present, però, que en molts pacients l'SMLE millora o remet espontàniament si

també ho fa la malaltia subjacent. Per tant, el fet que els estudis d'extensió trobin una bona resposta dels pacients tractats amb DAP podria deure's a la pròpia evolució natural de la malaltia i no pas a l'efecte del fàrmac. L'única manera de demostrar que l'eficàcia de la 3,4-DAP és sostinguda al llarg del temps seria realitzant estudis controlats amb placebo de durada suficient.

És probable que la principal limitació dels 2 ACA pivotals no sigui de validesa interna sinó de validesa externa. En aquest sentit, ambdós estudis presenten els mateixos problemes. La durada de l'ACA és molt curta, de pocs dies. Aquest fet és especialment rellevant atès que el tractament amb 3,4-DAP és de llarga durada. L'estudi Sanders 2000 té menys validesa externa que el de McEvoy 1989, ja que no avalua l'eficàcia de la 3,4-DAP sobre els símptomes de disfunció autonòmica.

En resum, es tracta de dos estudis amb problemes de biaixos i d'escassa validesa externa. La QMG contempla certs ítems que en general no es veuen afectats en pacients amb SMLE com diplopia, disfàgia o ptosis palpebral. Es tracta d'una escala útil per als assaigs clínics ja que quantifica numèricament l'estat del pacient, però no en la pràctica diària.

A més dels estudis descrits s'han presentat a registre altres estudis de suport amb dades exploratòries d'eficàcia. Es tracta dels estudis de Murray 1984¹², Sanders 1993⁷ i Wirtz¹¹; els seus resultats semblen consistents amb els dels estudis pivotals.

Diverses publicacions descriuen que la combinació de 3,4-DAP amb acelicolinèrgics potencia els efectes de la 3,4-DAP. Malgrat això, no s'han obtingut dades en assaigs clínics aleatoritzats en pacients amb SMLE a favor d'aquesta observació⁴.

Seguretat

El 3,4-DAP és un medicament amb problemes de toxicitat sobre l'SNC. El desenvolupament de parestèsies és habitual. L'insomni és també un efecte indesitjat freqüent.

A més, el 3,4-DAP és un derivat de la 4-aminopiridina que s'ha associat a un important augment del risc de convulsions. La 3,4-DAP és un fàrmac que travessa la barrera hematoencefàlica en menor grau que la 4-aminopiridina i podria tenir menor risc de convulsions. No obstant això, en l'estudi de McEvoy 1989, 1 pacient, de 12 inclosos, va experimentar una crisi convulsiva.

Es disposa de dades de seguretat provinents d'un estudi observacional retrospectiu en 669 pacients amb esclerosi múltiple tractats amb 3,4-DAP durant temps variable fins a 51 mesos¹³. La majoria de pacients va rebre una dosi de 3,4-DAP que oscil·lava entre 20-30 mg/dia. Es varen recollir un total de 164 reaccions adverses medicamentoses (RAM), de les quals quasi la meitat van ser catalogades com probablement causades per la 3,4-DAP. Les RAM que afectaven l'SNC varen ser les més freqüents. Hi descastaven les parestèsies i la cefalea. Dos pacients van experimentar 2 crisis convulsives greus, 1 hemiparestèsia, 2 RAM amb afectació cardiovascular i 1 hepatitis.

Malgrat ser un medicament que modifica el transport de potassi i que podria tenir efectes indesitjats sobre el ritme cardíac, no s'han publicats problemes d'arítmies amb 3,4-DAP. No obstant això, convindria ser prudents respecte a això i realitzar electrocardiogrames (ECG) periòdics als pacients en tractament amb aquest fàrmac. Lundh et al.¹⁴ van descriure la mort d'un pacient de mitjana edat per infart de miocardi una setmana després d'iniciar el tractament amb 3,4-DAP. S'han descrit també 2 RAM amb afectació cardiovascular greu en l'estudi observacional de Flet¹³. Davant dels dubtes dels efectes de la l'amifampridina sobre el transport de potassi, l'EMA ha demanat al laboratori titular un estudi per determinar els efectes d'aquest medicament sobre la repolarització cardíaca.

S'han descrit també augments considerats greus dels enzims hepàtics en 1 pacient de l'estudi DAPSEL de bioequivalència amb resultat de retirada.

No s'han realitzat estudis d'interaccions farmacològiques. Atès que es desconeix el tipus de receptor sobre el que actua, l'EMA ha sol·licitat també al laboratori titular estudis d'interaccions.

Eficiència

No s'han localitzat avaluacions econòmiques de l'ús de l'amifampridina en pacients amb SMLE i encara està pendent de fixació de preus. Les dades més aproximades basades en el preu de Firdapse® obtingut per la via de medicació estrangera i assumint que la capsula de 100 mg conté medicació suficient per a 2 mesos fan pensar que el cost del tractament oscil·larà entre els 2.400€ i 3.000€ per any.

En la pràctica diària la 3,4 DAP s'administra a dosis d'entre 30-80 mg dia repartits en 3 dosis o 4 dosis diàries. El pacient és conscient quan s'acaba l'afecte de la dosi i això es el que determina que la dosi s'administri cada 8 o 6 hores. A l'inici de la malaltia, i quan encara no han fet afecte els corticosteroides, amb o sense immunosupressors (azatioprina), els pacients noten debilitat muscular passades 5 hores des de l'última administració. Quan la malaltia està controlada les dosis s'espaien fins que s'abandona el medicament o l'utilitza només en cas que el pacient senti debilitat a l'hora d'efectuar una determinada activitat física de la mateixa manera que es fa amb pacients amb miastènia gravis controlats.

CONCLUSIONS

- L'SMLE és una malaltia rara que afecta 1 de cada 100.000 habitants. És una malaltia debilitant i progressiva.
- L'amifampridina és el fosfat de 3,4-DAP fins ara disponible com a fórmula magistral. Fou aprovada per l'EMA (Firdapse®) el 22 d'octubre de 2009.
- L'aprovació de comercialització de l'amifampridina es basa en estudis publicats. El laboratori titular no ha realitzat estudis per presentar a registre.
- Les dades d'eficàcia de la 3,4-DAP provenen de 2 assaigs clínics aleatoritzats, amb cegament, controlats amb placebo. Ambdós estudis presenten problemes de validesa interna i fonamentalment de validesa externa.
- La 3,4-DAP sembla un medicament eficaç per al tractament simptomàtic de la debilitat muscular en pacients amb SMLE. La grandària de l'efecte sobre aquesta variable és notable. No obstant això, atès el reduït nombre de pacients inclosos, l'IC 95% és molt ample i el límit inferior és proper al valor de no-efecte.
- L'eficàcia només s'ha demostrat a molt curt termini. A més, disposem de només 3 ACA, que han inclòs en total 46 pacients, per tant, amb un únic estudi negatiu que inclogués uns 50 pacients es podria neutralitzar l'efecte observat en els ACA publicats fins ara.
- L'eficàcia de la 3,4-DAP sobre els símptomes de disfunció autonòmica és poc clara.
- No hi ha estudis que hagin avaluat l'eficàcia de la 3,4-DAP sobre l'evolució natural de la malaltia.
- La 3,4-DAP sovint provoca efectes indesitjats. Es tracta, en la majoria de casos, d'efectes lleus o no-greus i que milloren amb la retirada del medicament.
- La 3,4-DAP pot provocar crisis convulsives amb una freqüència que podria ser elevada.

ANNEX 1. LA TECNOLOGIA

Ficha técnica FIRDAPSE®

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

FIRDAPSE 10 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene fosfato de amifampridina equivalente a 10 mg de amifampridina. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimido blanco, redondo, plano y ranurado por una cara.

Los comprimidos se pueden dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático del síndrome miasténico de Lambert-Eaton (SMLE) en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la enfermedad.

FIRDAPSE debe administrarse en dosis fraccionadas, tres o cuatro veces al día. La dosis inicial recomendada es de 15 mg al día, que podrá incrementarse en 5 mg cada 4 ó 5 días, hasta un máximo de 60 mg al día. Ninguna dosis deberá exceder los 20 mg.

Los comprimidos deben tomarse con alimentos.

Exclusivamente para uso oral.

Población pediátrica y adolescentes

FIRDAPSE no está indicado en este grupo de pacientes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

FIRDAPSE debe utilizarse con prudencia en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Se recomienda una dosis inicial de 5 mg de FIRDAPSE en los pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada o grave. En los pacientes con insuficiencia renal o hepática leve, se recomienda una dosis inicial de 10 mg de FIRDAPSE. En estos pacientes, el ajuste de la dosis debe hacerse más despacio que en los pacientes sin insuficiencia renal o hepática, con incrementos de 5 mg cada 7 días. Si se produce una reacción adversa, deberá interrumpirse el ajuste al alza de la dosis (ver secciones 4.4 y 5.2).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Epilepsia.
- Asma no controlada.
- Uso concomitante de sultoprida (ver secciones 4.5 y 5.1).
- Uso concomitante de medicamentos que tengan un margen terapéutico estrecho (ver sección 4.5).
- Uso concomitante de medicamentos que se sepa que pueden prolongar el QTc.
- Pacientes con síndromes congénitos de QT (ver sección 4.4)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Considerando el riesgo de un marcado incremento de la exposición al medicamento, debe prestarse especial atención a los pacientes con insuficiencia renal o hepática. La dosis de amifampridina debe ajustarse más despacio en los pacientes con insuficiencia renal y hepática que en aquellos con una función renal y hepática normales. El ajuste al alza de la dosis debe suspenderse si se produce una reacción adversa (ver sección 4.2).

La exposición a la amifampridina se asocia a un mayor riesgo de crisis epilépticas. El riesgo de sufrir crisis convulsivas es proporcional a la dosis y se incrementa en los pacientes con factores de riesgo que disminuyen el umbral epiléptico, por ejemplo, cuando se emplea en combinación con otros medicamentos que se sabe que reducen el umbral epiléptico (ver sección 4.5). Si se produce una crisis convulsiva, debe suspenderse el tratamiento.

La amifampridina no se ha evaluado exhaustivamente en modelos de carcinogénesis y no se ha determinado el riesgo de carcinogénesis asociado al tratamiento. El uso de amifampridina en pacientes con la forma no paraneoplásica del SMLE debe iniciarse únicamente después de una valoración cuidadosa de la relación entre riesgo y beneficio para el paciente.

Se recomienda un control clínico y electrocardiográfico (ECG) al iniciarse el tratamiento y posteriormente una vez al año. En presencia de signos y síntomas indicativos de arritmias cardíacas, deberá realizarse un ECG inmediatamente.

Debe indicarse a los pacientes que informen a cualquier médico que les atienda de que están tomando este medicamento, ya que puede ser necesaria una estrecha vigilancia de las enfermedades concomitantes, especialmente el asma.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones in vivo ni in vitro. Además, no se sabe cómo se elimina la amifampridina.

Interacciones farmacocinéticas

Medicamentos que se eliminan por metabolización o excreción activa

No se dispone de datos sobre las enzimas que intervienen en el metabolismo de la amifampridina ni sobre los efectos de la amifampridina en el metabolismo o la secreción activa de otros medicamentos. Por tanto, deben extremarse las precauciones en los pacientes que reciban tratamiento simultáneo con medicamentos que se eliminen por metabolización o secreción activa. Se recomienda la vigilancia de estos pacientes en la medida de lo posible. En caso necesario, se debe ajustar la dosis del medicamento administrado simultáneamente. El uso simultáneo de medicamentos con un margen terapéutico estrecho está contraindicado (ver sección 4.3).

Sustancias que son inhibidores potentes de enzimas metabolizadoras de medicamentos (ver sección 5.2)

Se desconoce el modo de eliminación de la amifampridina. Los inhibidores enzimáticos potentes, como la cimetidina o el ketoconazol, pueden inhibir el metabolismo de la amifampridina y aumentar, por tanto, la exposición a este medicamento. Deberá vigilarse de cerca a los pacientes para detectar reacciones adversas cuando se inicie el tratamiento con un inhibidor enzimático potente. Si se suspende el tratamiento con dicho inhibidor, se hará un control de los pacientes para comprobar la eficacia, pues podría ser necesario aumentar la dosis de la amifampridina.

Sustancias que son inductores potentes de enzimas metabolizadoras de medicamentos (ver sección 5.2)

Los inductores potentes de las enzimas que metabolizan medicamentos, como barbitúricos, carbamazepina o rifamicinas, pueden aumentar la eliminación de amifampridina e incrementar la exposición subterapéutica a este medicamento. Puede que sea necesario un ajuste de la dosis durante las primeras semanas después de iniciar o finalizar dicho tratamiento.

En la actualidad, no se dispone de información sobre la interacción de la amifampridina con el citocromo P450.

Interacciones farmacodinámicas

A la vista de las propiedades farmacodinámicas de FIRDAPSE, debe tenerse en cuenta lo siguiente:

El uso simultáneo con sultoprida está contraindicado, ya que esa combinación puede aumentar el riesgo de taquicardia ventricular, en especial, *torsade de pointes* (ver secciones 4.3 y 5.1).

Combinaciones que requieren precauciones especiales de empleo

Medicamentos que se sabe que reducen el umbral epiléptico

El uso concomitante de FIRDAPSE y sustancias que se sabe que reducen el umbral epiléptico aumenta el riesgo de convulsiones. La decisión de administrar de forma simultánea sustancias que favorecen las convulsiones o que reducen el umbral epiléptico debe sopesarse cuidadosamente habida cuenta de la gravedad de los riesgos asociados. Entre esas sustancias se encuentran la mayoría de los antidepresivos (tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), neurolépticos (fenotiazinas y butirofenonas), mefloquina, bupropión y tramadol (ver secciones 4.4 y 5.1).

Aspectos que deben tenerse en cuenta con las combinaciones

Medicamentos con efectos atropínicos

El uso concomitante de FIRDAPSE y medicamentos con efectos atropínicos puede reducir el efecto de los dos principios activos, lo que debe tenerse en cuenta. Entre los medicamentos con efectos atropínicos están los antidepresivos tricíclicos, la mayoría de los antihistamínicos H1 atropínicos, los anticolinérgicos, los medicamentos antiparkinsonianos, los espasmolíticos atropínicos, la disopiramida, los neurolépticos fenotiazínicos y la clozapina.

Medicamentos con efectos colinérgicos

El uso concomitante de FIRDAPSE y medicamentos con efectos colinérgicos (por ejemplo, inhibidores directos o indirectos de la colinesterasa) puede aumentar el efecto de ambos productos, lo que debe tenerse en cuenta.

Medicamentos con acción miorrelajante no despolarizantes

El uso concomitante de FIRDAPSE y medicamentos con efectos miorrelajantes no despolarizantes (como mivacurio o pipercurio) puede reducir el efecto de ambos productos, lo que debe tenerse en cuenta.

Medicamentos de acción miorrelajante no despolarizantes

El uso concomitante de FIRDAPSE y medicamentos con efectos miorrelajantes despolarizantes (como suxametonio) puede reducir el efecto de ambos medicamentos, lo que debe tenerse en cuenta.

4.6 Embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos suficientes sobre la exposición a la amifampridina durante el embarazo. No se dispone de datos preclínicos sobre seguridad respecto a los efectos de la amifampridina en la función reproductora (ver sección 5.3).

FIRDAPSE no debe utilizarse durante el embarazo.

Tanto los varones como las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con FIRDAPSE.

No se sabe si la amifampridina se excreta en la leche materna humana. No se ha estudiado en animales la excreción de la amifampridina en la leche. FIRDAPSE no debe utilizarse durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, debido a las reacciones adversas, tales como somnolencia, mareos, convulsiones y visión borrosa, la influencia de FIRDAPSE sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas puede ser pequeña o moderada (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

El síndrome miasténico de Lambert-Eaton es una enfermedad genética muy rara. En consecuencia, existe muy poca información acerca de las reacciones adversas del tratamiento con amifampridina debido al escaso número de pacientes afectados.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los estudios publicados son parestesias (como parestesias periféricas y peribucales) y trastornos digestivos (como epigastralgia, diarrea, náuseas y dolor abdominal). La intensidad y la incidencia de la mayoría de las reacciones adversas son proporcionales a la dosis. También se han notificado las siguientes reacciones adversas:

- Trastornos psiquiátricos: trastornos del sueño.
- Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, ansiedad, somnolencia, mareo, debilidad, cansancio, cefalea, corea, mioclonía.
- Trastornos oculares: visión borrosa.
- Trastornos cardíacos: alteraciones del ritmo cardíaco, palpitaciones.
- Trastornos vasculares: síndrome de Raynaud, extremidades frías.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, hipersecreción bronquial, crisis de asma en pacientes asmáticos o con antecedentes de asma.
- Trastornos hepatobiliares: elevación de las enzimas hepáticas (transaminasas).
- Teniendo en cuenta los escasos datos disponibles, no es posible calcular la frecuencia de cada reacción adversa por separado.

4.9 Sobredosis

Se tiene poca experiencia con las sobredosis. Puesto que los efectos son proporcionales a la dosis, las manifestaciones de la sobredosis aguda consistirán probablemente en debilidad general combinada con parestesias difusas, náuseas, vómitos, convulsiones y alteraciones del ritmo cardíaco. El paciente debe suspender el tratamiento en caso de sobredosis. No se conoce ningún antídoto específico. Se debe administrar el tratamiento de apoyo que esté clínicamente indicado, con una vigilancia estrecha de las constantes vitales y el estado cardíaco del paciente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso, código ATC: N07XX05.

La amifampridina bloquea los canales de potasio dependientes del voltaje y, de esa forma, prolonga la despolarización de la membrana celular presináptica. La prolongación del potencial de acción favorece la entrada de calcio en la terminación nerviosa. El aumento consiguiente de las concentraciones intracelulares de calcio facilita la exocitosis de las vesículas que contienen acetilcolina, lo que a su vez aumenta la transmisión neuromuscular.

El resultado es un aumento de la fuerza muscular y las amplitudes del potencial de acción muscular compuesto (PAMC) en reposo, con una diferencia media ponderada total de 1,69 mV (IC del 95%: 0,60 a 2,77).

Se ha estudiado el perfil farmacodinámico de la amifampridina correspondiente a un intervalo de dosis. En un estudio prospectivo, controlado con placebo y aleatorizado en 26 pacientes con síndrome miasténico de Lambert-Eaton (SMLE), se determinó la eficacia clínica de la amifampridina con la dosis máxima habitual recomendada de 60 mg/día (Sanders y cols., 2000). Otros dos estudios realizados en un total de 57 pacientes con SMLE han proporcionado datos obtenidos con dosis más altas de amifampridina. McEvoy y cols., 1989, publicaron los datos de un estudio a corto plazo en 12 pacientes con SMLE que demostraba que la administración de amifampridina en dosis de hasta 100 mg/día durante un período de 3 días era eficaz para el tratamiento de los síntomas neurovegetativos y motores del SMLE. Sanders y cols., 1998, presentaron datos sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento con amifampridina en dosis de hasta 100 mg/día en 45 pacientes con SMLE que recibieron tratamiento durante un promedio de 31 meses. Por consiguiente, en circunstancias excepcionales, la administración de dosis más altas, hasta un máximo de 80 mg/día, puede ser beneficiosa, siempre que los pacientes se sometan a una vigilancia adecuada de la seguridad. Se recomienda que el ajuste de la dosis de 60 mg/día a 80 mg/día se haga en incrementos de 5 mg cada 7 días. El ajuste al alza de la dosis debe suspenderse si se observa algún episodio adverso o alguna anomalía en el ECG.

Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

La amifampridina se absorbe rápidamente y las concentraciones plasmáticas máximas (T_{max}) se alcanzan entre 20 minutos y 1 hora después de su administración. Aún no se ha estudiado el efecto del consumo simultáneo de alimentos en la absorción de la amifampridina.

Distribución:

No se han realizado estudios.

Biotransformación:

No se dispone de datos sobre los metabolitos de la amifampridina, ni se han identificado las enzimas que la metabolizan.

Eliminación:

Se desconoce el modo de eliminación de la amifampridina. Es posible que se elimine principalmente por vía renal.

La semivida de eliminación es de 2 horas aproximadamente. La amifampridina deja de detectarse en el suero 24 horas después de su administración.

Poblaciones especiales:

No se dispone de datos sobre la farmacocinética de la amifampridina en pacientes pediátricos ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver secciones 4.2 y 4.4).

No se han estudiado los efectos de la edad en la farmacocinética de la amifampridina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Sólo se dispone de datos preclínicos limitados sobre la amifampridina.

En los estudios de farmacología de seguridad realizados en ratas, no se observaron efectos relacionados con el sistema nervioso central con dosis de hasta 40 mg/kg.

En los estudios de toxicidad de dosis repetidas realizados en ratas y perros, se observaron efectos en el sistema nervioso central, aumento del peso del hígado y los riñones y efectos cardíacos (bloqueo auriculoventricular de segundo grado). No se obtuvieron márgenes de seguridad para la exposición en seres humanos a partir de los estudios realizados en animales debido a la sensibilidad de los modelos animales utilizados.

No se han realizado estudios de toxicidad a largo plazo de más de 4 semanas de duración.

La amifampridina no fue genotóxica en una serie normalizada de ensayos *in vitro* e *in vivo*, pero no están disponibles los resultados de todos los estudios de carcinogénesis.

No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción ni estudios de carcinogénesis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina

Sílice coloidal anhidra

Estearato de calcio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters termoformados perforados de dosis unitarias (hojas laminadas termoformadas de aluminio-PVC/PVDC) con 10 comprimidos.

Una caja contiene 100 comprimidos en 10 tiras con 10 comprimidos cada una.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EUSA Pharma SAS
3 allée des Séquoias
F-69760 LIMONEST

Francia

Tel.: +33 (0)4 37 49 85 85

Fax: +33 (0)4 37 49 86 01

Correo electrónico: medinfo@eusapharma.com

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/09/601/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

23 de diciembre de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Avaluació eficàcia i seguretat: Revisió sistemàtica

PROTOCOL DE REVISIÓ

El protocol de revisió ha estat elaborat per tècnics de l'AIAQS en col·laboració amb els especialistes clínics consultats.

IDENTIFICACIÓ D'ESTUDIS

S'ha realitzat una cerca bibliogràfica fins a març 2010 en les següents bases de dades bibliogràfiques: Medline/PubMed, Tripdatabase, Scopus, Cochrane Library, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA) i NHS Economic Evaluation Database (EED). S'han dissenyat estratègies de cerca específiques (vegeu pàg. 30).

S'han consultat també els webs d'agències reguladores [European Medicines Agency (EMA); U.S. Food and Drug Administration (FDA)]; agències d'avaluació de tecnologies [Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)]; grups dedicats a l'avaluació de fàrmacs [Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC); Pharmacology & Therapeutics Advisory Committee (PTAC); Scottish Medicines Consortium (SMC); All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG); Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS)] i la National electronic Library for Medicines (NHS NeLM).

S'ha realitzat una cerca manual a partir de les referències bibliogràfiques dels documents identificats i s'ha creat un avís electrònic en les bases de dades bibliogràfiques en relació amb els descriptors d'interès.

S'ha contactat també amb el laboratori responsable de la comercialització del fàrmac per convidar-lo a enviar altra informació d'interès.

Selecció dels estudis

S'han inclòs aquells estudis, redactats en anglès o castellà, que complien els següents criteris:

- **Disseny d'estudi:** assaigs clínics aleatoris de fase II o fase III, anàlisis cost/efectivitat, anàlisis cost/utilitat i anàlisis cost/benefici
- **Tipus de participants:** pacients amb SMLE
- **Tipus d'intervenció:** administració de 3,4-DAP en comparació de qualsevol alternativa de tractament inclòs el placebo

S'han exclòs aquells estudis que complien algun dels següents criteris:

- Estudis preclínics, estudis observacionals
- Revisions sistemàtiques i bibliogràfiques, editorials, articles d'opinió
- Estudis de minimització de costos i anàlisis de costos

Dos avaluadors independents han seleccionat els estudis d'acord amb els criteris definits prèviament en dues fases estructurades de lectura de resums i a text complet. Les discrepàncies s'han resolt per consens.

Extracció de dades

Un avaluador ha extret les dades dels estudis inclosos a partir de formularis d'extracció de dades estandarditzats..

Avaluació de la qualitat metodològica i grau de recomanació

Una avaluador ha realitzat una avaluació crítica dels estudis clínics inclosos a partir dels instruments proposats per la *Cochrane Collaboration* i la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*. El nivell d'evidència i el grau de recomanació s'ha establert a partir de les escales proposades també per la SIGN (Taula A1).

Taula A1. Nivells d'evidència de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*

Nivell d'evidència	Tipus d'evidència
1++	Metanàlisi d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'ACA o ACA amb una probabilitat molt baixa de biaix
1+	Metanàlisi realitzada adequadament, revisions sistemàtiques d'ACA o ACA amb una probabilitat baixa de biaix
1-	Metanàlisi, revisions sistemàtiques d'ACA, o ACA amb una probabilitat molt alta de biaix
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de casos i controls o de cohorts. Estudis de casos i controls o de cohorts d'alta qualitat amb una probabilitat de confusió, biaix o atzar molt baixa, i una alta probabilitat que l'associació sigui causal
2+	Estudis de casos i controls o de cohorts realitzats adequadament amb una probabilitat baixa de confusió, biaix o atzar, i una probabilitat moderada que l'associació sigui causal
2-	Estudis de casos i controls o de cohorts amb alt risc de confusió, biaix o atzar, i una probabilitat important que l'associació no sigui causal
3	Estudis no analítics (per exemple, estudis de casos, sèries de casos)
4	Opinió d'experts, conferència de consens

ACA: assaig clínic aleatoritzat

Estratègies de cerca

PUBMED

#36 Search #32 OR #33 OR #34 OR #35 Sort by: PublicationDate 09:01:30 18
#37 Select 18 document(s) 09:01:17 18
#35 Search #26 AND #31 09:00:02 6
#34 Search #26 AND #30 08:59:46 0
#33 Search #26 AND #29 08:59:26 3
#32 Search #26 AND #28 08:59:12 17
#31 Search Limits: Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, Phase I, Clinical Trial, Phase II, Clinical Trial, Phase III, Clinical Trial, Phase IV 08:58:36 592341
#30 Search costs and cost analysis[MESH] OR cost-benefit analysis[MESH] OR cost allocation[MESH] OR cost control[MESH] OR cost of illness[MESH] OR cost savings[MESH] OR cost sharing[mesh] OR health expenditures[MESH] OR cost[ti] OR costs[ti] OR econom*[ti] OR econom*[sh] OR saving*[ti] OR fees and charges[MESH] OR reimburs*[ti] OR budget*[ti] OR expenditur*[ti] OR price[ti] or prices[ti] or pricing[ti] or pharmaco-economic*[ti] OR finan*[ti] 08:57:08 348839
#29 Search systematic[sb] 08:42:18 131984
#28 Search randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR clinical trial[pt] OR random*[ti] OR placebo*[ti] OR blind[ti] OR blinding[ti] OR trial*[ti] OR outcome*[ti] OR random allocation[mh] OR double blind method[mh] OR single blind method[mh] OR clinical trials as topic[mh] OR placebos[mh] OR outcome assessment[mh] OR efficacy[ti] OR effectiv*[ti] OR outcome*[ti] OR safety[ti] OR security[ti] OR follow up studies[mesh] OR multicenter study[pt] OR OR report*[ti] OR treatment outcome[MESH] OR versus[ti] OR improv*[ti] OR "extension[ti] 07:13:49 2075337
#26 Search #24 OR #25 07:10:15 70
#25 Search #5 AND #23 07:09:51 49
#24 Search #22 AND #23 07:09:16 69
#23 Search #18 OR #20 OR #21 07:08:03 884
#22 Search #1 OR #2 OR #6 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 07:07:27 12693
#21 Search LEMS[ti] OR "eaton-lambert"[ti] OR "lambert-eaton"[ti] 07:06:27 576
#20 Search "Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome"[Mesh] 07:04:18 549
#18 Search lambert-eaton myasthenic syndrome 07:03:40 785
#13 Search aminopyridine potassium 07:01:15 3727
#12 Search aminopyrine OR aminopyridines 07:00:33 8683
#11 Search 3,4-diaminopyridine 06:59:34 466
#10 Search 4-aminopyridine 06:59:01 5277
#6 Search Amifampridin*[ti] OR Zenas[ti] Or FIRDAPSE[ti] OR "3,4-diaminopyridine"[ti] OR diaminopyridin*[ti] 06:57:02 182
#5 Search "Potassium Channel Blockers "[Pharmacological Action] 06:48:31 10179
#2 Search 3,4-diaminopyridine[Substance Name] 06:35:35 293
#1 Search Amifampridin* OR Zenas Or FIRDAPSE OR "3,4-diaminopyridine" OR diaminopyridin* 06:34:48 591

SCOPUS

7. #6 AND #4
6. #1 AND #5
5. #2 OR #3

4. (TITLE(random* OR control* OR trial* OR placebo* OR blind* OR outcome* OR efficacy OR effectiv* OR prospective OR safety OR security OR cohort* OR longitudinal OR prospective OR follow* OR case OR study OR retrospective OR compar* OR multicent* OR observational) OR TITLE(report* OR versus OR improv* OR registr* OR review OR metaanal* OR meta-anal*)) OR (TITLE(costs OR cost OR benefit* OR saving* OR expenditur* OR econom* OR fees OR reimburs* OR budget* OR price* OR pricing OR pharmaco-economic* OR finan*)) 5.583.455
3. TITLE("LEMS" OR "eaton-lambert" OR "lambert-eaton") 619 Edit | Save | Set Alert |
2. TITLE-ABS-KEY(lambert-eaton myasthenic syndrome) 768 Edit | Save | Set Alert |
1. TITLE-ABS-KEY(amifampridin* OR zenas OR firdapse OR "3,4-diaminopyridine" OR diaminopyridin* OR aminopyridine*) 1.322

COCHRANE LIBRARY

- #1 (Amifampridin* OR Zenas OR FIRDAPSE OR "3,4-diaminopyridine" OR diaminopyridin* OR aminopyridine*):ti or (Amifampridin* OR Zenas OR FIRDAPSE OR "3,4-diaminopyridine" OR diaminopyridin* OR aminopyridine*):kw 21 edit delete
- #2 MeSH descriptor Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome explode all trees 6 edit delete
- #3 "LEMS" OR "eaton-lambert" OR "lambert-eaton":ti 8 edit delete
- #4 Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome 14 edit delete
- #5 (#2 OR #3 OR #4) 14 edit delete
- #6 (#1 AND #5) 5 edit delete

TRIP DATABASE

Cerca per termes: Amifampridin* OR Zenas OR FIRDAPSE OR "3,4-diaminopyridine" OR diaminopyridin* OR aminopyridine*
(Title & Text)

CENTRE FOR REVIEWS AND DISSEMINATION (CRD) DATABASE

- # 1 Amifampridin* OR Zenas OR FIRDAPSE OR "3,4-diaminopyridine" OR diaminopyridin* OR aminopyridine*
- # 2 Lambert-Eaton AND Myasthenic AND Syndrome
- # 3 LEMS OR "eaton-lambert" OR "lambert-eaton"
- # 4 "Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome"
- # 5 #2 OR #3 OR #4
- # 6 #1 AND #5

ALTRES FONTS D'INFORMACIÓ UPTODATE

Amifampridin* OR Zenas OR FIRDAPSE OR "3,4-diaminopyridine" OR diaminopyridin* OR aminopyridine*

ANNEX 3 . TAULES D'EVIDÈNCIA

Identificació estudi	McEvoy KM, Windebank AJ, Daube JR, Low PA. 3,4-Diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. N Engl J Med. 1989;321:1567-71.
Títol	3,4-Diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome.
Any publicació	1989

ESTUDI	
Disseny	<p>ACA encreuat precedit d'una fase prealeatorització de cerca de dosi i seguit d'una fase d'extensió de 15 mesos de durada.</p> <p>Període I (dies 1-10): fase prealeatorització d'individualització de la dosi. La dosi de manteniment va ser la màxima tolerada fins a una dosi màxima de 100 mg/d repartits en 4 dosis.</p> <p>Rentat entre fase I i II: temps no descrit.</p> <p>Període II (dies 11-16): ACA amb doble cegament controlat amb placebo i amb disseny encreuat. Cadascuna de les dues fases de l'estudi encreuat tenia una durada de 3 dies. Entre les dues fases hi havia un període de rentat de durada indeterminada i no descrita.</p> <p>Període III: estudi no controlat obert de 15 mesos de durada.</p>
Objectius	Determinar l'eficàcia i la seguretat de l'amifampridina en l'SMLE.
País	Estats Units
Centre	Unicèntric

MÈTODES		
Participants	<p><u>Críteris inclusió:</u> Pacients amb SMLE confirmada amb estudi electrofisiològic. Puntuació ≥ 20 a la subescala de força muscular de l'escala de discapacitat neurològica.</p>	<p><u>Críteris exclusió:</u> No es descriuen</p>
Intervenció	<p>Intervenció d'estudi: 3,4-DAP Dosi: fins a 100 mg/d Pauta: 4 administracions al dia Règim: flexible</p> <p>Intervenció control: placebo</p> <p>Intervencions concomitants: no descrites</p> <p>Aleatorització: taula de números aleatoris</p>	
Període de seguiment	<p>Fase I: estudi obert de cerca de dosi: 10 dies Fase II: ACA encreuat controlat amb placebo: 6 dies (3+3) Fase III: estudi d'extensió obert: 15 mesos</p>	
Mesura de resultats	<p>Mesures d'eficàcia:</p> <p>Gravetat de la discapacitat neurològica: avaluada amb l'escala de discapacitat neurològica. Sembla una escala dissenyada <i>ad hoc</i> per a l'estudi. Consta de 2 subescales. Subescala de força muscular: avalua la força de 20 grups musculars. Subescala de reflexos tendinosos: avalua els reflexos tendinosos en 5 regions. La puntuació de l'escala va de 0 a 110 (0 = normal, 110 = màxima gravetat). La puntuació de la subescala de força muscular va de 0 a 100 i la dels reflexos tendinosos de 0 a 10.</p> <p>Força muscular isomètrica: avaluada a nivell de colze, canell, genoll i turmell.</p> <p>Avaluació electrofisiològica: electromiografia i estudi de conducció nerviosa en repòs i després d'exercici dels nervis ulnar, medià, musculocutani, peroneal i tibial.</p> <p>Disfunció del sistema nerviós autònom: Sudoració: per mitjà de la prova del reflex axonal sudomotor. Resposta tensional amb els canvis posturals: per mitjà del tilt test.</p>	

	<p>Resposta cronotròpica: per mitjà de la prova de Valsalva i del "deep breathing test".</p> <p>Mesures de seguretat:</p> <p>Es recullen els esdeveniments adversos. No s'especifica si es realitza una recollida oberta o dirigida d'esdeveniments adversos.</p> <p>No s'especifica quines variables són principals i quines secundàries.</p>
RESULTATS	
Grandària mostral	N = 12
Flux de participants	<p>Fase I: la completen tots els pacients</p> <p>Fase II: la completen tots els pacients</p> <p>Fase III: la completen 9 pacients</p>
Característiques participants	<p>Edat: mitjana = 65 anys [rang = 34 – 75 anys]</p> <p>Gènere: homes = 4; dones = 8</p> <p>Amb antecedents de càncer: N = 7</p> <p>Amb antecedents de càncer de pulmó de cèl·lules petites: N = 2</p> <p>Amb antecedents de malaltia autoimmunitària: N = 5</p> <p>Gravetat de la discapacitat neurològica a nivell basal: mitjana = 40</p> <p>No hi ha diferències entre els 2 grups d'estudi pel que fa a les característiques basals dels pacients ja que es tracta d'un estudi amb un disseny encreuat on tots els pacients reben totes les intervencions.</p>
Resultats	<p>Resultats d'eficàcia:</p> <p>Es presenten els resultats d'eficàcia obtinguts durant la fase II de l'estudi.</p> <p>Gravetat de la discapacitat neurològica: amb 3,4-DAP mitjana = 35 i amb placebo mitjana = 22, $p < 0,05$.</p> <p>Força muscular isomètrica EESS: amb 3,4-DAP mitjana = 81% i amb placebo mitjana = ND, $p < 0,005$.</p> <p>Força muscular isomètrica EEII: amb 3,4-DAP mitjana = 65% i amb placebo mitjana = 45, $p < 0,001$.</p> <p>PAMC EESS, repòs: amb 3,4-DAP mitjana (SD) = 5,1 (0,9) i amb placebo mitjana (SD) = 2,8 (0,6), DEM [IC 95%] = 2,9 [1,70-4,11], $p < 0,00001$.</p> <p>PAMC EESS, facilitat: amb 3,4-DAP mitjana (SD) = 9,6 (0,8) i amb placebo mitjana (SD) = 7,6 (0,7), DEM [IC 95%] = 2,31 [1,24-3,39], $p < 0,00001$.</p> <p>PAMC EESS, decrement: amb 3,4-DAP mitjana (SD) = 21,6 (2,2) i amb placebo mitjana (SD) = 28,6 (3,0), DEM [IC 95%] = -2,57 [-3,70; -1,44], $p < 0,00001$.</p> <p>PAMC EEII, repòs: amb 3,4-DAP mitjana (SD) = 3,2 (0,7) i amb placebo mitjana (SD) = 1,8 (0,4), DEM [IC 95%] = 2,37 [1,29-3,46], $p < 0,0001$.</p> <p>PAMC EEII, facilitat: amb 3,4-DAP mitjana (SD) = 4,9 (0,9) i amb placebo mitjana (SD) = 3,4 (0,7), DEM [IC 95%] = 1,80 [0,82-2,77], $p < 0,00003$.</p> <p>PAMC EEII, decrement: amb 3,4-DAP mitjana (SD) = 20,4 (2,6) i amb placebo mitjana (SD) = 25,8 (2,3), DEM [IC 95%] = -2,12 [-3,16 -1,09], $p < 0,0001$.</p> <p>No es compara l'eficàcia entre la 3,4-DAP i el placebo pel que fa a les mesures de funcionament del sistema nerviós autònom</p> <p>Retenció en l'estudi: va ser del 100% amb 3,4-DAP i amb placebo</p>
Efectes adversos	<p>Resultats de seguretat:</p> <p>No es compara la seguretat entre 3,4-DAP i placebo i només es proporciona una descripció dels EA apareguts amb 3,4-DAP.</p> <p>Es va observar que un 83,3% dels pacients experimentaven parestèsies, un 41,7% mareig, 41,7% fatiga, 41,7% dispèpsia, 25% insomni, 8,3% rinorrea, llagimeig i poliúria.</p>

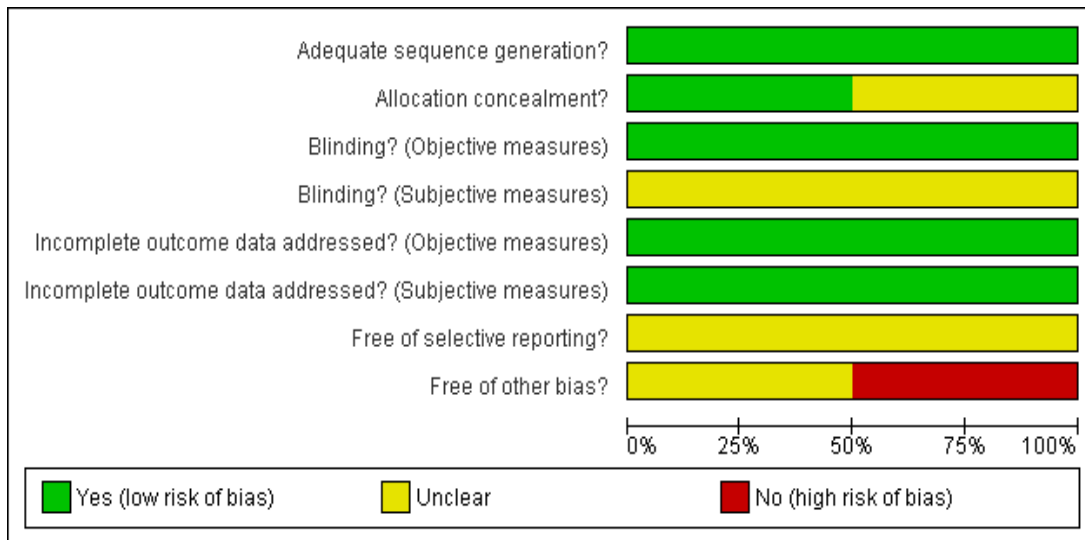
Identificació estudi	Sanders DB, Massey JM, Sanders LL, Edwards LJ. A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. <i>Neurology</i> . 2000;54:603-7.
Títol	A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome.
Any publicació	2000 ⁹

ESTUDI	
Disseny	ACA de grups paral·lels seguit d'una fase d'extensió de 6 mesos de durada. Fase 1 (dies 1-6): ACA doble cegament controlat amb placebo de grups paral·lels. Fase 2: estudi no controlat obert de 9 mesos de durada.
Objectius	Determinar l'eficàcia i la seguretat de l'amifampridina en l'SMLE.
Període	1994-1998
País	Estats Units
Centre	Unicèntric

MÈTODES		
Participants	<u>Criteris inclusió:</u> Adults amb SMLE confirmada amb estudi electrofisiològic Puntuació ≥ 5 a l'escala de gravetat de símptomes de miastènia QMG	<u>Criteris exclusió:</u> Història d'arítmia Convulsions Pacients en què no s'hagi avaluat la presència de càncer subjacent Pacients que no hagin rebut tractament del càncer subjacent Malaltia hepàtica, renal o hematològica Embaràs o lactància.
Intervenció	<p>Període 1: ACA Intervenció d'estudi: 3,4-DAP Dosi: 10-20 mg/8h (càpsules) Règim: fix Durada: 10 dies d'inducció + 6 dies d'avaluació amb un disseny d'ACA amb cegament doble</p> <p>Intervenció control: placebo</p> <p>Intervencions concomitants: no</p> <p>Aleatorització: taula de números aleatoris</p> <p>Període 2: estudi d'extensió Intervenció d'estudi: 3,4-DAP Dosi: 10-20 mg/8h (càpsules) Règim: flexible Durada: 9 mesos Intervencions concomitants: piridostigmina segons criteri mèdic</p>	
Període de seguiment	Període 1: 6 dies Període 2: 9 mesos	
Mesura de resultats	<p>Mesures d'eficàcia: Variable principal: gravetat de la simptomatologia de miastènia (escala QMG) Variables secundàries: electromiografia amb determinació de la CMAP</p> <p>Mesures de seguretat: Qüestionari autoadministrat de símptomes relacionats amb esdeveniments adversos. ECG, EEG, analítiques de sang, estudis endocrinològics.</p>	
RESULTATS		
Grandària mostral	N = 26	
Flux de participants	Fase 1: la completen tots els pacients Fase 2: la inicien 25	

<p>Característiques participants</p>	<p>3,4-DAP vs. placebo</p> <p>Edat: mediana = 56,2 vs. 55,3 Gènere: homes N = 5 vs. 6 Amb antecedents de càncer de pulmó de cèl·lules petites: N = 6 vs. 4 Gravetat dels símptomes de miastènia: mediana = 8,5 vs. 12,3 PAMC: mediana = 1,5 vs. 1,3</p> <p>No hi ha diferències entre els 2 grups d'estudi pel que fa a les característiques basals proporcionades.</p>
<p>Resultats</p>	<p>Resultats d'eficàcia:</p> <p>Fase 1</p> <p>Gravetat final de la simptomatologia de miastènia: amb 3,4-DAP mediana = 6,5; RI: (5,0–14,3) i amb placebo mediana = 13,0; RI: (9,0–13,5); p = 0,14.</p> <p>Diferència de gravetat de la simptomatologia de miastènia: amb 3,4-DAP mediana = -2,0; RI: -3,0–0,0 i amb placebo mediana = 0,25; RI: -1,0–1,0; p = 0,01.</p> <p>PAMC final: amb 3,4-DAP mediana = 3,4; RI = 1,5–5,1 amb placebo mediana = 1,3; RI = 1,1–2,9; p = 0,05.</p> <p>Canvi PAMC amb 3,4-DAP mediana = 1,3; RI = 0,5–2,5 i amb placebo mediana = -0,1; RI = -0,1–0,1; p < 0,001.</p> <p>% de canvi dels PAMC: amb 3,4-DAP Mediana = 64,0; RI = 32,6–301,3 i amb placebo mediana = -3,2; RI = -13,1–7,5.</p> <p>Millora de la simptomatologia de miastènia: amb 3,4-DAP N = 9 (75%) i amb placebo N = 4 (28,6%), RR = 2,63 [1,08-6,39]; p = 0,03.</p> <p>Millora de la simptomatologia de miastènia ≥ 2: amb 3,4-DAP N = 7 (58,3%) i amb placebo N = 0 (0%); RR = 17,31 [1,09-274,74]; p = 0,04</p> <p>Fase 2</p> <p>La dosi de manteniment de 3,4-DAP va ser de 30-40 mg/d (3 cops al dia) per a la majoria de pacients. 23 (92%) pacients presenten una davallada de la simptomatologia de miastènia de com a mínim 2 punts en l'escala QMG. En molts casos es va administrar piridostigmina com a tractament adjuvant.</p>
<p>Efectes adversos</p>	<p>Resultats de seguretat:</p> <p>El 83,3% dels pacients experimentaven parestèsies, un 41,7% mareig, 41,7% fatiga, 41,7% dispèpsia, 25% insomni, 8,3% rinorrea, llagimeig i poliúria.</p> <p>No es compara la seguretat entre 3,4-DAP i placebo i només es proporciona una descripció dels EA apareguts amb 3,4-DAP.</p>

ANNEX 4 . RISC DE BIAIX SEGONS EL COCHRANE RISK OF BIAS TOOL



Gràfic de la qualitat metodològica: puntuació de cada ítem de l'escala Cochrane de risc de biaix i es presenta com a % del total d'estudis inclosos (2).

	Adequate sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding? (Objective measures)	Blinding? (Subjective measures)	Incomplete outcome data addressed? (Objective measures)	Incomplete outcome data addressed? (Subjective measures)	Free of selective reporting?	Free of other bias?
McEvoy 1989	+	?	+	?	+	+	?	-
Sanders 2000	+	+	+	?	+	+	?	?

Resum de la qualitat metodològica (a baix): puntuació de cada ítem de l'escala Cochrane de risc de biaix per cada estudi

ANNEX 5.AVALUACIÓ DE LA QUALITAT DELS ESTUDIS PIOTALS SEGONS INSTRUMENT SIGN

McEvoy KM, Windebank AJ, Daube JR, Low PA. 3,4-Diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. <i>New England Journal of Medicine</i> 1989;321(23):1567-71.			
Section 1: Internal validity			
In a well conducted RCT study...		In this study this criterion is:	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.3	<i>An adequate concealment method is used</i>	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.4	Subjects and investigators are kept 'blind' about treatment allocation	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	0%	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis)	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
Section 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY			
2.1	<i>How well was the study done to minimise bias?</i> Code ++, +, or -	-	
2.2	If coded as +, or - what is the likely direction in which bias might affect the study results?	No queda del tot clar el procés d'ocultació de la seqüència d'aleatorització. L'estudi és encruat i no disposa de les característiques basals en cada període ni d'un període de <i>wash-out</i> .	

Sanders DB, Massey JM, Sanders LL, Edwards LIJ. A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2000;54:603

Section 1: Internal validity

<i>In a well conducted RCT study...</i>		In this study this criterion is:	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.2	The assignment of subjects to treatment groups is randomised	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.3	<i>An adequate concealment method is used</i>	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.4	Subjects and investigators are kept 'blind' about treatment allocation	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.5	The treatment and control groups are similar at the start of the trial	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.6	The only difference between groups is the treatment under investigation	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.7	All relevant outcomes are measured in a standard, valid and reliable way	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.8	What percentage of the individuals or clusters recruited into each treatment arm of the study dropped out before the study was completed?	0%	
1.9	All the subjects are analysed in the groups to which they were randomly allocated (often referred to as intention to treat analysis)	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.10	Where the study is carried out at more than one site, results are comparable for all sites	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
Section 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY			
2.1	<i>How well was the study done to minimise bias?</i> Code ++, +, or -	+	
2.2	If coded as +, or - what is the likely direction in which bias might affect the study results?	<p>No queda del tot clar el procés d'ocultació de la seqüència d'aleatorització com tampoc que els avaluadors fossin cecs a la intervenció (malgrat que les intervencions eren idèntiques en aparença, no aclareix explícitament el caràcter doble-cegament).</p> <p>Els dos grups difereixen quant a la gravetat basal de l'SMLE mesurada amb l'escala QMG (més greus entre els que reben placebo), que és a més la variable principal. No obstant això, aquesta diferència no és estadísticament significativa.</p>	

ANNEX 6. RESULTATS DELS ESTUDIS PIVOTALS SOBRE LES VARIABLES ELECTROFISIOLÒGIQUES

Taula A6.1. Eficàcia de la 3,4-DAP en comparació de placebo en l'estudi McEvoy 1989.

Variable	3,4-DAP	Placebo	DEM3 [IC 95%]	p
PAMC EESS, repòs	N = 12 Mitjana = 5,1 DT = 0,9	N = 12 Mitjana = 2,8 DT =	2,90 [1,70; 4,11]	< 0,00001
PAMC EESS, facilitat	N = 12 Mitjana = 9,6 DT = 0,8	N = 12 Mitjana = 7,6 DT = 0,7	2,31 [1,24; 3,39]	< 0,00001
PAMC EESS, decrement	N = 12 Mitjana = 21,6 DT = 2,2	N = 12 Mitjana = 28,6 DT = 3,0	-2,57 [-3,70; -1,44]	< 0,00001
PAMC EEII, repòs	N = 12 Mitjana = 3,2 DT = 0,7	N = 12 Mitjana = 1,8 DT = 0,4	2,37 [1,29; 3,46]	< 0,0001
PAMC EEII, facilitat	N = 12 Mitjana = 4,9 DT = 0,9	N = 12 Mitjana = 3,4 DT = 0,7	1,80 [0,82; 2,77]	< 0,0003
PAMC EEII, decrement	N = 12 Mitjana = 20,4 DT = 2,6	N = 12 Mitjana = 25,8 DT = 2,3	-2,12 [-3,16; -1,09]	< 0,0001

PAMC: potencial d'acció muscular compost; EESS: extremitats superiors, EEII: extremitats inferiors; DT: desviació típica

T

Taula A6.2. Eficàcia de la 3,4-DAP en comparació de placebo en l'estudi Sanders 2000.

Variable	DAP	Placebo	p
PAMC final	N = 12 Mediana = 3,4 RI = 1,5–5,1	N = 14 Mediana = 1,3 RI = 1,1–2,9	0,05
Canvi PAMC	N = 12 Mediana = 1,3 RI = 0,5–2,5	N = 14 Mediana = -0,1 RI = -0,1–0,1	< 0,001
% de Canvi PAMC	N = 12 Mediana = 64,0 RI = 32,6–301,3	N = 14 Mediana = -3,2 RI = -13,1–7,5	< 0,001

PAMC: potencial d'acció muscular compost

ABREVIACIONS

AIAQS:	Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut
ACA	Assaig clínic aleatoritzat
DAP	3,4-diaminopiridina
DEM	Diferència estandarditzada de mitjanes
DT	Desviació típica
EA	Esdeveniment advers
ECG	Electrocardiograma
EEG	Electroencefalograma
EEII	Extremitats inferiors
EESS	Extremitats superiors
EMA	European Medicines Agency
EMG	Electromiografia
IC 95%	Interval de confiança al 95%
NP	No procedeix
PAMC	Potencial d'acció muscular compost
QMG	Quantitative myasthenia gravis
RI	Rang interquartílic
RAM	Reacció adversa medicamentosa
SMLE	Síndrome miastènica de Lambert Eaton
EU	Unió Europea

BIBLIOGRAFIA

1. Maddison P, Newsom-Davis J. Tratamiento para el síndrome miasténico de Lambert-Eaton (revisión Cochrane traducida). En: La biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
2. Seneviratne U, de Silva R. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Postgrad Med J*. 1999;75(887):516-20.
3. Sanders DB. Lambert-eaton myasthenic syndrome: diagnosis and treatment. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;998:500-8.
4. Verschuuren JJ, Wirtz PW, Titulaer MJ, Willems LN, van Gerven J. Available treatment options for the management of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7(10):1323-36.
5. Weinberg DH. Treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Waltham, MA (US): UpToDate; 2009.
6. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Hart IK, Harms L, et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*. 2006;13(7):691-9.
7. Sanders DB, Howard JF Jr, Massey JM. 3,4-Diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;681:588-90.
8. Oh SJ, Claussen GG, Hatanaka Y, Morgan MB. 3,4-Diaminopyridine is more effective than placebo in a randomized, double-blind, cross-over drug study in LEMS. *Muscle Nerve*. 2009;40(5):795-800.
9. Sanders DB, Massey JM, Sanders LL, Edwards LJ. A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*. 2000;54(3):603-7.
10. McEvoy KM, Windebank AJ, Daube JR, Low PA. 3,4-Diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *N Engl J Med*. 1989;321(23):1567-71.
11. Wirtz PW, Verschuuren JJ, van Dijk JG, de Kam ML, Schoemaker RC, van Hasselt JG, et al. Efficacy of 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86(1):44-8.
12. Amifampridine. European Public Assessment Report (EPAR) [monografía a Internet]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2009 [citad Mar 2010]. Disponible a: www.ema.europa.eu
13. Flet L, Polard E, Guillard O, Leray E, Allain H, Javaudin L, et al. 3,4-Diaminopyridine safety in clinical practice: an observational, retrospective cohort study. *J Neurol*. 2010;257(6):937-46.

14. Lundh H, Nilsson O, Rosen I, Johansson S. Practical aspects of 3,4-diaminopyridine treatment of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Acta Neurol Scand.* 1993;88(2):136-40.



World Health Organization
Collaborating Centre for
Health Technology Assessment



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu