



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 juin 2010

FIRDAPSE 10 mg, comprimé (CIP 3471556)
Boîte de 100 comprimés

BIOMARIN EUROPE Ltd

amifampridine

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en neurologie ou en médecine interne. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Statut de médicament orphelin (18 décembre 2002)

Date de l'AMM (centralisée) sous circonstances exceptionnelles¹ : 23 décembre 2009

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

¹ Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes sur cette spécialité pharmaceutique. L'Agence européenne du médicament (EMA) réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et si nécessaire le RCP sera mis à jour.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

amifampridine

1.2. Originalité

L'amifampridine bloque les canaux potassiques voltage-dépendants, prolongeant ainsi la dépolarisation de la membrane des cellules présynaptiques. Le prolongement du potentiel d'action augmente le transport du calcium vers les terminaisons nerveuses. L'augmentation des concentrations intracellulaires en calcium qui en découle facilite l'exocytose des vésicules contenant de l'acétylcholine qui, à son tour, augmente la transmission neuromusculaire.

1.3. Indication

« Traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton chez l'adulte. »

1.4. Posologie

« FIRDAPSE doit être administré en doses divisées, trois ou quatre fois par jour. La dose initiale recommandée est de 15 mg par jour. Elle peut être augmentée par paliers de 5 mg tous les quatre à cinq jours, jusqu'à un maximum de 60 mg par jour. Une dose unique ne doit pas dépasser 20 mg. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

N	Système nerveux
N07	Autres médicaments du système nerveux
N07X	Autres médicaments du système nerveux
N07XX	Autres médicaments du système nerveux
N07XX05	Amifampridine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

FIRDAPSE (amifampridine) possède le même principe actif que la diaminopyridine phosphate (3,4 DAP-base) fabriqué par l'AGEPS sous forme de préparation hospitalière depuis 1996. La 3,4 DAP-base est utilisée depuis 1977 dans le traitement du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (LEMS). Son emploi dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives dans différentes indications dont le LEMS a été instauré en 2006.

Le dossier s'appuie sur deux études pivots : McEvoy et al 1989, et Sanders et al 2000 réalisées avec la préparation hospitalière. Trois autres études sont disponibles uniquement sous forme de résumés de congrès (Murray et al 1984, Wirtz et al 2002, Sanders et al 1993). Elles ne seront donc pas analysées dans ce document.

Les données de la littérature font état de la publication en 2009 d'une étude randomisée versus placebo (étude Oh et al).

3.1. Efficacité

Etude de McEvoy et al 1989²

Etude croisée randomisée versus placebo ayant inclus 12 patients atteints de LEMS.

Les objectifs de l'étude n'ont pas été clairement définis.

Les critères d'efficacité utilisés étaient le NDS « Neurological Disability Score » (mesure d'indices de force musculaire et de réflexe sur les deux côtés droit et gauche), la force isométrique et des mesures électrophysiologiques.

Les mesures électrophysiologiques à l'inclusion étaient déterminées par électromyographie et des études de conduction nerveuse des extrémités supérieures et inférieures, en utilisant une stimulation répétitive de 2Hz des nerfs cubital, médian, musculocutané, sciatique et tibial à la fois au repos et après exercice. La combinaison nerf-muscle, PAMC (Potentiel d'action musculaire composé) a été utilisée pour les stimulations répétées suivantes à J3, J5, J12 et J15.

Les tests de force isométrique ont été réalisés à J1, J3, J5, J9, J12 et J15. Ceux-ci incluaient les mesures des forces générées par la flexion bilatérale des coudes et poignets, l'extension des genoux et la dorsiflexion de la hanche. Les scores NDS ont été déterminés dans les mêmes intervalles.

Des mesures des fonctions du système nerveux autonome ont également été réalisées. Celles-ci comprenaient la production de transpiration (test quantitatif du réflexe sudorimoteur d'axone), de salivation, le tilt table test et la manœuvre de Valsalva corrigés en fonction de l'âge. Des électroencéphalographies et des électrocardiographies ont été réalisées à l'inclusion et à J3, J5, J8 et J15.

Méthode :

L'étude s'est déroulée en deux étapes :

- étape 1 : pendant les 8 premiers jours de traitement, les patients recevaient la 3,4 DAP du jour 2 à 9 en ouvert. La dose orale était augmentée progressivement jusqu'à obtenir la dose maximale tolérable pour un individu ou un maximum de 25 mg quatre fois par jour.
- étape 2 : ensuite, les patients entraient dans la phase de cross-over en double aveugle. Ils étaient alors randomisés pour recevoir de façon successive la 3,4 DAP et le placebo. A la fin de l'étude, les patients avaient la possibilité s'ils le souhaitaient de continuer le traitement par 3,4 DAP au cours d'une phase en ouvert.

On ne dispose pas de précision sur les critères de sélection des patients.

² McEvoy K, Windembank A, Daube J, Low P. 3,4 Diaminopyridine in the Treatment of Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. The New England Journal of Medicine. 1989; 321: 1567-71.

Résultats :

Sur les 12 patients inclus, 8 étaient des femmes et 4 des hommes. Leur âge était compris entre 34 et 75 ans. Sept de ces patients avaient des cancers et cinq des troubles auto-immuns. Dix de ces patients avaient été préalablement traités par des inhibiteurs d'acétylcholinestérase. Quatre avaient été traités avec la prednisolone, quatre avec la guanidine, trois par plasmaphérèse et deux avec de l'azathioprine.

L'ensemble des patients inclus a complété les 2 phases de l'étude.

Dix patients ont toléré la dose maximale de 25 mg quatre fois par jour. Un patient a été maintenu sous 15 mg et un autre sous 10 mg en raison d'effets indésirables.

Les résultats de NDS ont diminué, passant d'une ligne de base moyenne de 40 à 22 sous traitement par 3,4 DAP versus 40 à 35 sous placebo ($p < 0,05$).

La force musculaire pour les membres supérieurs, en moyenne de 70% par rapport à la normale à l'inclusion, s'est améliorée sous traitement jusqu'à 81% ($p < 0,005$ par rapport au placebo). La force musculaire des membres inférieures s'est améliorée de 45 à 65% ($p < 0,001$ par rapport au placebo). On ne dispose pas des résultats sur la force isométrique observés dans le groupe placebo.

L'amplitude de repos moyenne du PAMC pour le membre supérieur a été de $5,1 \pm 0,9$ mV dans le groupe 3,4 DAP et de $2,8 \pm 0,6$ mV dans le groupe placebo. L'amplitude de repos moyenne du PAMC pour le membre inférieur a été de $3,2 \pm 0,7$ mV dans le groupe 3,4 DAP et de $1,8 \pm 0,4$ mV dans le groupe placebo. Les valeurs de base pour chacun des groupes ne sont pas disponibles.

Une augmentation de la transpiration des pieds a été observée chez 10 des 12 patients ($p < 0,05$) mais celle-ci n'a pas différée au niveau des avant bras.

Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes pour la pression artérielle et la fréquence cardiaque mesurée à la fois lors des respirations profondes et lors de la manœuvre de Valsalva.

Des données sur la période en ouvert sont disponibles sur une durée de 3 mois pour l'ensemble des patients et sur une durée de 9 mois pour 11 patients (1 patient étant décédé des suites d'un cancer préexistant).

Aucune diminution significative de l'efficacité du traitement n'a été constatée, l'amplitude de repos moyenne du PAMC à 9 mois a été de $5,1 \pm 1,0$ mV pour le membre supérieur et $3,1 \pm 0,7$ mV pour le membre inférieur. Des valeurs similaires ont été notées à 15 mois ($5,5 \pm 1,2$ mV pour le membre supérieur et de $3,2 \pm 0,8$ mV pour le membre inférieur).

Après la période initiale de 3 mois, 4 patients ont reçu en plus de la 3,4 DAP la pyridostigmine. L'interprétation de ces résultats est difficile du fait qu'un effet additif à l'effet global de la pyridostigmine ne peut être écarté.

Etude de Sanders D et al 2000³.

Etude croisée randomisée versus placebo ayant inclus 26 patients atteints de LEMS.

Critère de jugement principal : le score de myasthénie aiguë quantitatif (QMG) qui correspond à un critère composite permettant de mesurer la modification globale de la force musculaire.

Pour chaque patient inclus dans l'étude, une comparaison des scores QMG moyens sur 2 jours consécutifs avant le début de l'étude et de ceux des 5 et 6ème jours de traitement a été réalisée.

Critère de jugement secondaire : les modifications d'amplitude du PAMC (Potentiel d'action musculaire composé) provoquées par la stimulation du nerf ; La moyenne des PAMC obtenus pendant 2 jours consécutifs avant le début de l'étude a été utilisée comme la

³ Sanders D, Massey J, Sanders L, Edwards L. A Randomised trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Neurology* 2000;54:603-607.

référence d'amplitude du PAMC et la moyenne des PAMC obtenus les 5 et 6èmes jours de traitement comme valeur finale. La différence entre ces deux valeurs a été calculée pour chaque patient.

Les tests concernant les scores QMG et les stimulations nerveuses ont été réalisés à l'inclusion et répétés les 5 et 6ème jours de traitement. Le 6ème jour, un ECG, EEG et des tests sanguins étaient réitérés.

Les patients prenaient une gélule du traitement de l'étude ou du placebo trois fois par jour pendant 6 jours.

Résultats :

Tous les patients randomisés (n=26) ont terminé l'étude. Il s'agissait de 15 femmes et 11 hommes âgés entre 41 et 68 ans ; 10 de ces patients avaient un cancer. Quatorze patients ont reçu un traitement placebo et 12 de la 3,4 DAP.

La différence de l'évolution du score QMG par rapport à l'inclusion a été en faveur de la 3,4 DAP : -2,0 versus 0,25, p=0,01.

Tableau 1 : Résultats sur le score QMG

QMG (points)	Placebo n=14	DAP n=12	p
Inclusion	12,3 (9,0 - 13,5)	8,5 (7,3 - 17,0)	0,62
Fin traitement	13,0 (9,0 - 13,5)	6,5 (5,0 - 14,3)	0,14
différence	0,25 (-1,0 - 1,0)	-2,0 (-3,0 - 0,0)	0,01

L'amplitude médiane du PAMC a augmenté de 1,30mV chez les patients traités par 3,4 DAP comparativement à une diminution médiane de 0,1mV chez les patients du groupe placebo (p<0,001).

Tableau 2 : Résultats sur le score PAMC

PAM (mV)	Placebo n=14	DAP n=12	p
Inclusion	1,3 (0,8 - 2,2)	1,5 (0,6 - 2,6)	0,79
Fin traitement	1,3 (1,1 - 2,9)	3,4 (1,5 - 5,1)	0,05
différence	-0,1 (-0,1 - 0,1)	1,3 (0,5 - 2,5)	<0,001

Données du suivi en ouvert :

Durant cette phase les patients ont reçu en plus de la 3,4 DAP la pyridostigmine. L'interprétation de ces résultats est difficile du fait qu'un effet additif à l'effet global de la pyridostigmine ne peut être écarté.

Etude Oh et al 2009⁴

Etude croisée randomisée versus placebo ayant inclus 8 patients atteints de LEMS.

Les objectifs de l'étude n'ont pas été clairement définis.

Les critères d'efficacité étudiés ont été les suivants:

L'état neurologique était évalué en utilisant un score de symptômes subjectifs et 3 scores objectifs.

Le score de symptômes subjectifs (score SS) utilisait des termes généraux descriptifs (sévère = 3 ; modéré = 2, léger = 1 ; aucun = 0) dans les 3 domaines suivants : fatigabilité générale, difficulté à la marche et sécheresse buccale.

Les scores objectifs étaient : la classification LEMS, le score MRC (*Medical Research Council*) et le score QMG. Pour la classification LEMS, comme la faiblesse de la ceinture pelvienne est uniformément observée dans le LEMS, la sévérité de la maladie était basée sur le grade MRC des muscles de la ceinture pelvienne suivant : 0 (asymptomatique) = 5 ; I (léger) = 4 ; II (modéré) = 3 ; III (sévère) = 0-2. Pour le score MRC, la force musculaire était examinée sur 22 muscles (ainsi, le score total MRC pour un individu à force musculaire normale est de 110).

⁴ Oh SJ et al. 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

La durée de traitement par 3,4 DAP ou par placebo initialement de 8 jours, a été ultérieurement réduite à 3 jours afin de diminuer la durée de l'étude. Trois comprimés de 3,4 DAP (30mg) étaient administrés le premier jour. La dose était ensuite augmentée jusqu'au maximum de 75 mg/jour pendant 3 jours pour la durée de 3 jours et jusqu'à 80 mg/jour pour la durée de 8 jours.

Résultats :

Huit patients atteints de LEMS (7 hommes et 1 femme) ont été recrutés sur une période de 12 ans, entre 1996 et 2008.

Tous les patients présentaient une faiblesse proximale des jambes et une diminution ou une absence de réflexes au moment du diagnostic.

Trois patients avaient un cancer du poumon à petites cellules associé. Des anticorps dirigés contre les canaux calciques voltage-dépendant (Ac-VGCC) ont été retrouvés chez 4 des 6 patients testés.

Tableau 3 : Comparaison des variations sous placebo et 3,4 DAP

	Variation Placebo (N = 7)	Variation 3,4 DAP (N= 13)	p
Score SS	0,50 ± 0.84	-0,69 ± 0.86	0,011
Classe LEMS	0,33 ± 0.52	-0,85 ± 0,69	0,001
Score MRC	-0,12 ± 0,50	1,23 ± 1,00	0,006
Score QMG	0,40 ± 1,14 (n=6)	-2,36 ± 2,25 (n=11)	0,022
PAMC	-0,90 ± 1,78 (n=6)	1,79 ± 2,05 (n=11)	0,024

Seuls 3 patients ont eu une amélioration du score subjectif sous 3,4 DAP.

Une amélioration du score MRC a été observée chez 6 patients dont 4 ont atteint un score de 110, score normal. La différence de la valeur moyenne des scores MRC entre 3,4 DAP et placebo était de 2,8 points. Une amélioration >3 points a été observée chez 3 patients.

Une amélioration du score QMG a été observée chez 4 patients avec la 3,4 DAP. Trois patients ont eu une amélioration supérieure à 3 points avec la 3,4 DAP et aucun avec le placebo.

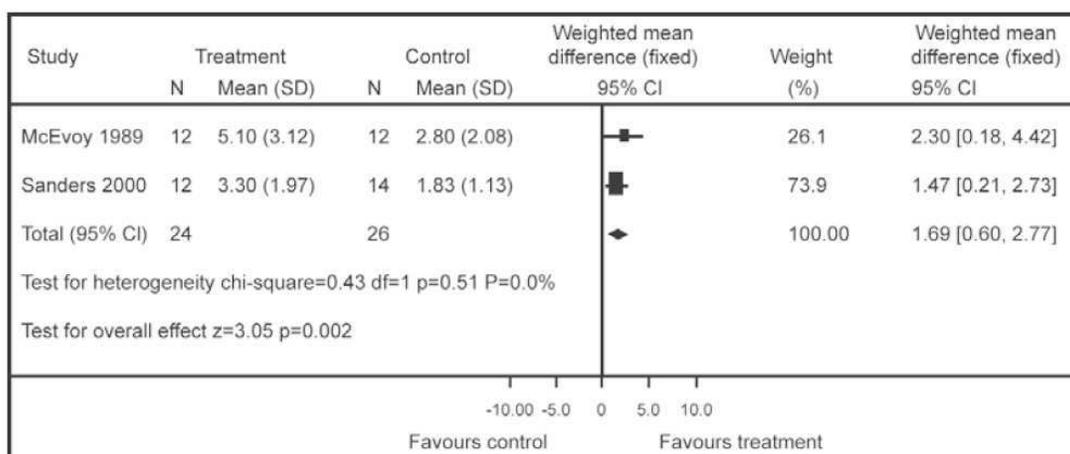
Autres données :

Les deux études pivots (McEvoy et Sanders) ont été incluses dans une revue Cochrane sur le traitement du LEMS publiée en 2005⁵. Les critères principaux de ces études étant différents, la méta-analyse a dû être réalisée sur le PAMC, critère secondaire dans les deux études.

La différence moyenne pondérée globale des PAMC a été de 1,69 mV IC95% [0,60 - 2,77] en faveur du traitement par 3,4 DAP.

⁵ Maddison P et al. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Apr 18;(2):CD003279.

Tableau 3: Différence moyenne pondérée globale des PAMC, Cochrane Review



3.2. Effets indésirables

La 3,4 DAP étant utilisée depuis de nombreuses années sous forme de préparations magistrales et hospitalières, depuis 2006 dans le cadre d'ATU nominatives en France dans plusieurs indications, les données de tolérance de la 3,4 DAP ont été recueillies sur une large population comparativement à la population de l'indication.

Les paresthésies sont l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré. Chez certains patients des vertiges transitoires, des étourdissements ou de la fatigue ont été observés après la prise de 3,4 DAP. Les convulsions sont l'événement indésirable grave le plus fréquent.

Compte tenu du nombre très limité de données, il n'est pas possible de déterminer les fréquences de chacun des effets indésirables dans cette indication.

3.3. Conclusion

FIRDAPSE (amifampridine) possède le même principe actif que la diaminopyridine phosphate (3,4 DAP-base) fabriqué par l'AGEPS sous forme de préparation hospitalière depuis 1996.

La démonstration de l'efficacité de 3,4 DAP dans le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton s'appuie sur deux études comparatives versus placebo (étude McEvoy et al 1989 et Sanders et al 2000) réalisées avec la forme hospitalière et considérées comme les études pivot par l'EMA. Ces études sont cependant anciennes et de faible rigueur méthodologique.

L'évaluation de l'efficacité de la 3,4 DAP s'appuie sur des examens permettant d'évaluer la faiblesse musculaire et le déficit moteur notamment le potentiel d'action musculaire composé (PAMC), le score QMG (score de myasthénie aiguë quantitatif), le score NDS « Neurological Disability Score » (mesure d'indices de force musculaire et de réflexe sur les deux côtés droit et gauche).

Dans l'étude de McEvoy de faible effectif (n=12), le 3,4-DAP base a été supérieur au placebo sur la force musculaire des membres supérieurs et inférieurs. Dans l'étude de Sanders (n=26) la différence de l'évolution du score de myasthénie aiguë quantitatif (QMG) par rapport à l'inclusion (-2,0 vs 0,25, p=0,01) et l'amplitude médiane du PAMC (Potentiel d'action musculaire composé) ont été en faveur de la 3,4 DAP (+1,30mV vs - 0,1mV p<0,001).

Les deux études pivots ont été poolées dans une revue Cochrane sur la base de leur critère secondaire commun, le PAMC (Potentiel d'action musculaire composé). La différence moyenne pondérée globale des PAMC a été de 1,69 mV IC95% [0,60 - 2,77] en faveur du traitement par 3,4 DAP.

La commission regrette l'absence de données de qualité de vie dans les études disponibles.

En matière de tolérance, les paresthésies sont l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré. Chez certains patients des vertiges transitoires, des étourdissements ou de l'asthénie ont été observés après la prise de 3,4 DAP. Les convulsions sont l'événement indésirable grave le plus fréquent.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton est une affection neurologique rare. Elle se manifeste par une faiblesse musculaire touchant de façon prédominante les membres inférieurs et le tronc. Elle se caractérise par une évolution vers un handicap moteur et peut engager le pronostic vital en cas d'atteinte des muscles respiratoires ;

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique ;

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen ;

Intérêt de santé publique attendu :

Le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (LEMS) de l'adulte est une affection grave, invalidante, pouvant mettre en jeu le pronostic vital mais qui constitue un fardeau de santé publique faible du fait de sa rareté (maladie orpheline).

L'amélioration de la prise en charge des maladies orphelines étant une des priorités identifiées (GTNDO, Plan Maladies Rares), le traitement de cette affection est un besoin de santé publique.

Au vu des données cliniques disponibles limitées et en l'absence de données sur la qualité de vie, l'impact attendu de la spécialité FIRDAPSE, en termes de morbidité et de qualité de vie n'est pas quantifiable.

La réponse au besoin de santé publique identifié apportée par la spécialité FIRDAPSE n'est pas assurée.

En conséquence et compte tenu de la taille restreinte de la population concernée, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique de la mise à disposition sur le marché de la spécialité FIRDAPSE dans cette indication.

Il s'agit d'un traitement de première intention ;

Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse validée dans cette indication ;

Le service médical rendu par FIRDAPSE est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En dépit de la faible qualité méthodologique des études mais considérant d'une part l'absence d'alternative thérapeutique validée et d'autre part l'effet observé par rapport à la prise en charge actuelle, la Commission de la Transparence attribue à FIRDAPSE une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) dans le traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (LEMS) repose sur des molécules prolongeant la durée de la dépolarisation membranaire de la terminaison synaptique.

En 2006, l'*European Federation of Neurological Societies* (EFNS) a recommandé la 3,4 DAP comme traitement symptomatique de 1^{ère} ligne du LEMS.

La guanidine n'est plus aujourd'hui couramment utilisée en raison de ses risques potentiels (néphrotoxicité, hépatotoxicité, myélotoxicité et cardiotoxicité). Mais d'autres produits, comme la pyridostigmine, sont utilisés hors AMM. Dans des cas plus sévères, la

plasmaphérèse ou l'injection d'immunoglobulines par voie IV peuvent apporter des résultats rapides mais n'entraînent qu'une amélioration temporaire des symptômes. Le traitement étiologique du LEMS consiste en un traitement du cancer sous-jacent s'il est présent. Dans les cas non paranéoplasiques, souvent associés à d'autres maladies auto-immunes, le traitement fait appel aux immunosuppresseurs.

4.4. Population cible

La prévalence du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton est estimée en Europe entre 1/100 000⁶ et 1/400 000⁷ selon les publications, soit une population estimée en France entre 160 à 640 patients.

Selon les experts, le nombre de patients atteints de LEMS ne dépasse pas 300 en France.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans ces deux extensions d'indication.

1.1.1. Conditionnement :

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

1.1.2. Taux de remboursement : 100%

⁶ Orphanet, http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=EN&Expert=43393, consulté le 5 février 2010

⁷ Verschuuren JJ et al. Available treatment options for the management of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Expert Opin Pharmacother. 2006 Jul;7(10):1323-36.