

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Phosphate d'amifampridine (Firdapse)

Indication : Dans le traitement du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton chez l'adulte.

Promoteur : KYE Pharmaceuticals

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux Lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Firdapse?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Firdapse dans le traitement du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE), sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Firdapse ne doit être remboursé chez les patients de 18 ans et plus atteints du SMLE.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Le patient doit être suivi par un neurologue possédant une expertise dans la prise en charge du SMLE, et le prix de Firdapse doit être réduit.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Dans deux essais cliniques, les patients atteints du SMLE qui ont poursuivi le traitement par Firdapse ont présenté une progression plus lente de l'incapacité que ceux qui l'ont arrêté.
- À la lumière de l'évaluation menée par l'ACMTS sur les données d'économie de la santé, Firdapse ne représente pas une bonne valeur pour le système de santé au prix courant accessible au public. Le Comité a déterminé qu'une réduction de prix est nécessaire.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Firdapse devrait coûter aux régimes publics d'assurance médicaments environ 8 millions de dollars sur les trois prochaines années; le véritable impact budgétaire présente cependant des incertitudes.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton?

Le SMLE est une maladie rare où le système immunitaire de l'organisme attaque ses propres jonctions neuromusculaires. Les symptômes sont une faiblesse musculaire dans les jambes et les hanches et une diminution des réflexes. À mesure que le SMLE évolue, le patient peut ressentir de la faiblesse dans les bras et le cou et avoir des problèmes de déglutition, une sécheresse de la bouche, une diplopie et des paupières tombantes. Ce syndrome peut se manifester isolément ou en association avec un cancer.

Besoins non comblés en contexte de syndrome myasthénique de Lambert-Eaton

L'amifampridine, le principe actif de Firdapse, est considérée comme le traitement de référence du SMLE, mais elle n'est offerte que dans le cadre du Programme d'accès spécial de Santé Canada. Le manque d'accès au traitement constitue donc la principale entrave pour les patients atteints du SMLE au Canada.

Combien coûte Firdapse?

Au prix indiqué, on s'attend à ce que le traitement par Firdapse coûte environ 51 993 \$ par patient par année.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du phosphate d'amifampridine dans le traitement du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE), sous réserve des conditions énoncées dans le [tableau 1](#).

Justification

Deux études de phase III comparatives contre placebo, à répartition aléatoire et à double insu, LMS-002 (n = 38) et LMS-003 (n = 26), montrent qu'un traitement continu par le phosphate d'amifampridine est associé à une réduction de la progression de l'incapacité par rapport à son remplacement par un placebo. Dans l'étude LMS-002, les patients qui ont interrompu le traitement par le phosphate d'amifampridine ont signalé une progression statistiquement significative de la maladie d'après le principal critère d'évaluation, soit la différence entre les moyennes des moindres carrés (DMMC) à l'échelle QMG (*quantitative myasthenia gravis*) de -1,7 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -3,4 à 0,0; $p = 0,0452$), comparativement à ceux qui ont poursuivi le traitement. De même, dans l'étude LMS-003, les patients ayant arrêté le phosphate d'amifampridine ont rapporté une DMMC statistiquement et cliniquement significative à l'échelle QMG de -6,54 (IC à 95 % de -9,78 à -3,29; $p = 0,0004$).

Les patients et le clinicien expert consulté par l'ACMTS expriment le besoin de traitements permettant d'améliorer l'exécution des activités quotidiennes et la qualité de vie liée à la santé (QVLS). Les études LMS-002 et LMS-003 n'ont pas évalué l'effet de l'amifampridine sur la QVLS et sur la productivité, qui reste donc inconnu.

Le modèle pharmacoéconomique du promoteur compare le coût de l'amifampridine sous ses formes de phosphate et de base. Si l'on se fie au prix fourni par le promoteur pour le phosphate d'amifampridine et aux prix courants accessibles au public pour le coût de tous les autres médicaments, le phosphate d'amifampridine est moins cher que l'amifampridine sous forme de base, et tout aussi efficace.

Le rapport coût/efficacité du phosphate d'amifampridine par rapport au traitement symptomatique optimal (TSO) est inconnu, en raison du manque de données probantes comparatives. L'ACMTS estime qu'il faudrait réduire le prix pour correspondre à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ).

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le phosphate d'amifampridine est remboursé dans le traitement du SMLE chez l'adulte de 18 ans ou plus.	Les essais LMS-002 et LMS-003 montrent un bénéfice clinique chez l'adulte atteint du SMLE. L'indication de Santé Canada précise que l'amifampridine ne doit être administrée que chez les patients âgés de 18 ans et plus.	—

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
Renouvellement		
2. L'évaluation de la réponse à l'amifampridine au moyen du test 3TUG (amélioration > 30 % par rapport au départ ou maintien de la réponse) a lieu dans les 3 mois suivant l'amorce du traitement.	Bien que les études LMS-002 et LMS-003 utilisent le score QMG comme critère d'évaluation principal, les cliniciens experts indiquent que le score 3TUG est l'outil de mesure privilégié dans la pratique clinique et que la détermination de la dose efficace optimale nécessite des ajustements pendant une période de 2 à 3 mois.	<p>Le 3TUG n'est destiné qu'à mesurer la réponse au traitement chez les patients capables de marcher. Étant donné que le SMLE est une affection rare et qu'aucun autre traitement efficace n'est offert, les régimes publics d'assurance médicaments devraient envisager le remboursement au cas par cas pour les patients qui sont alités, et donc incapables d'effectuer le 3TUG. Ces lignes directrices sont fondées sur l'opinion des cliniciens experts et au moment de l'examen, l'ACMTS ne disposait pas de données probantes évaluant la réponse chez les patients qui sont incapables de marcher.</p> <p>Lorsque les patients sont incapables de marcher, les autres mesures peuvent inclure diverses combinaisons d'examen neurologiques (par exemple, un examen des nerfs crâniens, de la force, des réflexes), une exploration électrophysiologique (par exemple, amplitude du PAMC avant et après la contraction volontaire maximale mesurée avant et après traitement), et le score QMG, selon les ressources de la clinique.</p>
Prescription		
3. Le patient est suivi par un neurologue expérimenté dans le traitement du SMLE.	<p>Un diagnostic erroné ou tardif est possible en raison de la rareté du SMLE.</p> <p>Il est important qu'un diagnostic juste soit posé par un clinicien possédant une expérience et une expertise du diagnostic et du traitement du SMLE pour veiller à ce que l'amifampridine soit prescrite aux patients chez lesquels elle est appropriée.</p>	L'accès des patients à un neurologue expérimenté dans le traitement du SMLE peut varier selon la province ou le territoire, en particulier pour les patients vivant en zone rurale. Pour ces patients, une évaluation virtuelle effectuée par un neurologue serait acceptable avant de prescrire l'amifampridine.

Condition de remboursement	Justification	Guide de mise en œuvre
Prix		
4. Une réduction du prix.	<p>L'ACMTS n'a pu estimer l'efficacité comparative du phosphate d'amifampridine et du TSO en raison du manque de données probantes. On ignore donc le rapport cout/efficacité du phosphate d'amifampridine.</p> <p>Si l'on suppose que le phosphate d'amifampridine et l'amifampridine sous forme de base ont une efficacité et une innocuité comparables, il faudrait réduire le prix du phosphate d'amifampridine d'au moins 70 % pour qu'il soit considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ. Cette estimation étant très incertaine, une réduction de prix supplémentaire pourrait être justifiée.</p>	—
Faisabilité de l'adoption		
5. La faisabilité de l'adoption du phosphate d'amifampridine est étudiée.	<p>Au prix indiqué, il faut se pencher sur l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.</p>	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; PAMC = potentiel d'action musculaire composé; QMG = quantitative myasthenia gravis; SMLE = syndrome myasthénique de Lambert-Eaton; 3TUG = Triple Timed-Up-and-Go (test chronométré du lever de chaise de Mathias).

Points de discussion

- Les cliniciens experts indiquent que l'amifampridine sous forme de base est accessible par l'entremise du Programme d'accès spécial de Santé Canada et qu'elle représente le traitement de référence actuel pour tous les patients atteints du SMLE, qui ne disposent d'aucune autre option thérapeutique efficace.
- Le CCEM a discuté de l'absence de différence minimale d'importance clinique détectée au moyen des échelles QMG ou SGI (Subject Global Impression) dans le contexte du SMLE. Le CCEM et l'expert consulté par l'ACMTS font remarquer que l'échelle QMG n'est pas idéale pour mesurer les résultats liés au SMLE, car elle rend compte de symptômes caractéristiques de la myasthénie grave (par exemple, atteinte oculaire et bulbaire) qui ne devraient pas être associés au SMLE. Néanmoins, l'utilisation d'un système de notation moins spécifique, comme l'échelle QMG, présenterait le risque de détecter faussement un bénéfice clinique découlant d'un traitement pharmacologique.
- Le CCEM note que les patients n'ayant jamais reçu de traitement et ceux atteints d'un syndrome paranéoplasique n'ont pas été adéquatement représentés dans les échantillons des études. Selon le clinicien expert, on ne devrait pas observer de différence sensible quant à l'effet du phosphate d'amifampridine dans ces populations de patients, bien que ceux n'ayant jamais été traités puissent éprouver davantage d'effets secondaires pouvant s'atténuer au fil du temps.

- Le CCEM estime que le TSO représente un comparateur plus approprié que l'amifampridine sous forme de base utilisée dans l'analyse pharmacoéconomique, étant donné qu'elle n'est pas commercialisée ou remboursée par les régimes publics d'assurance médicaments au Canada. Le Comité recommande une certaine souplesse dans la mise en œuvre des recommandations de remboursement liées aux deux formes d'amifampridine, afin de s'assurer que les patients ne sont pas pénalisés.

Contexte

Le SMLE est un trouble auto-immun rare de la jonction neuromusculaire. Environ 90 % des cas de SMLE diagnostiqués résultent de la production d'anticorps dirigés contre les canaux calciques sensibles à la tension de type P et Q, ce qui empêche la contraction musculaire. Il existe deux formes de SMLE : le SMLE paranéoplasique et le SMLE auto-immun primaire. De 50 % à 60 % des cas de SMLE sont paranéoplasiques et le plus souvent associés à un cancer du poumon à petites cellules. Lorsque le SMLE est associé à une autre pathologie auto-immune, on parle de SMLE auto-immun primaire. Dans les deux formes de SMLE, les symptômes comprennent une faiblesse musculaire proximale, une dysautonomie et une diminution des réflexes tendineux.

D'après des études publiées au Danemark, aux Pays-Bas et aux États-Unis, l'incidence estimée du SMLE est de 0,2 à 0,5 cas par million de personnes, et sa prévalence, de 2,3 à 2,6 par million de personnes. L'amifampridine, sous forme de base ou de phosphate, est utilisée comme traitement symptomatique de première intention du SMLE paranéoplasique et auto-immun au Canada et à l'étranger depuis plus de 30 ans, bien qu'elle n'ait pas été commercialisée au Canada avant 2020.

Le phosphate d'amifampridine est indiqué dans le traitement symptomatique du SMLE chez l'adulte. Santé Canada a accepté de procéder à un examen prioritaire du médicament et a délivré un avis de conformité (AC) le 31 juillet 2020. Le phosphate d'amifampridine est un inhibiteur des canaux potassiques à large spectre. Il est offert sous forme de comprimés et la dose quotidienne totale maximale recommandée dans la monographie est de 80 mg.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- l'examen des deux études cliniques de phase III, à répartition aléatoire et à double insu, portant sur l'arrêt du traitement, et d'une étude de bioéquivalence, menées chez des adultes atteints du SMLE;
- le témoignage d'un patient;
- les observations des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer qui prennent part au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires d'un clinicien possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement du SMLE;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations de patients

En l'absence d'un exposé présenté par un groupe de défense des intérêts des patients, le témoignage d'une personne canadienne atteinte du SMLE a été accepté dans le cadre de l'examen de l'ACMTS compte tenu de la rareté du SMLE au Canada.

Le témoignage du patient met en évidence les symptômes du SMLE, dont la détérioration de la force musculaire des bras, du tronc et des jambes, la sècheresse buccale, la dysphagie, la faiblesse musculaire et la prédisposition aux chutes. Le patient précise que sa maladie l'a empêché de continuer à travailler.

Le patient a d'abord été traité par la pyridostigmine, puis par l'amifampridine. Le traitement par l'amifampridine a amélioré sa mobilité et son autonomie (p. ex., capacité de se lever sans aide à partir de la position assise et capacité de monter et de descendre des marches en toute sécurité) et atténué ses symptômes (p. ex., amélioration de la sècheresse buccale et de la déglutition).

Le témoignage du patient met en évidence le désir d'améliorer la force musculaire et les fonctions corporelles dans le but d'accomplir les activités quotidiennes en ayant un sentiment de normalité.

Observations de cliniciens

Le principal besoin à combler pour les patients atteints du SMLE est l'accès à l'amifampridine, qui depuis longtemps n'est offerte qu'à titre humanitaire.

L'amifampridine est considérée comme le traitement de première intention du SMLE et il n'existe pas d'autre option pour soulager les symptômes. Malgré le pronostic plus sombre des patients atteints de la forme paranéoplasique, l'amifampridine devrait être accessible à tous les patients atteints du SMLE.

L'amélioration de la QVLS et de l'exécution des activités fonctionnelles du quotidien représente le but ultime du traitement du SMLE. Dans l'idéal, l'évaluation de l'effet du traitement doit comprendre la réponse subjective du patient, l'examen neurologique, le score 3TUG (ou une autre évaluation) et l'exploration électrophysiologique, mais dans la pratique clinique canadienne, on note une variabilité dans l'évaluation de la réponse au traitement.

Le diagnostic et le traitement du SMLE sont supervisés par un neurologue. L'évaluation de la réponse au traitement par l'amifampridine comporte typiquement une évaluation initiale (avant le traitement), une évaluation au cours du premier mois de traitement (généralement après une à deux semaines), et une évaluation tous les 3 mois jusqu'à ce que le médecin traitant estime que les symptômes du patient sont pris en charge de manière appropriée.

Les patients qui répondent à l'amifampridine doivent en principe poursuivre le traitement à vie. Les patients qui l'arrêtent sont ceux qui n'obtiennent pas de réduction des symptômes d'après plusieurs des critères suivants : réponse subjective du patient, examen neurologique, score 3TUG (ou autre évaluation) et exploration électrophysiologique.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions potentielles de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Tableau 2 : Sommaire des observations des régimes d'assurance médicaments et des réponses des cliniciens experts

Questions	Réponse de l'ACMTS
Amorce du traitement	
La recommandation pourrait-elle inclure des conseils sur la mise en œuvre ou des points de discussion portant sur la restriction d'âge afin d'offrir une certaine souplesse permettant d'inclure les enfants?	Selon le clinicien expert, les enfants sont généralement traités de la même manière que les adultes et les deux formes d'amifampridine (phosphate et base) ont un profil semblable. Cependant, Santé Canada n'a autorisé l'emploi du phosphate d'amifampridine que chez l'adulte de 18 ans et plus. Le CCEM n'est donc pas en mesure de formuler une recommandation à l'égard des populations de patients non visées par le présent examen.
Poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement	
Devrait-on limiter l'emploi du test 3TUG aux patients atteints du SMLE qui sont capables de marcher?	Le CCEM indique que le score 3TUG n'a pas été évalué dans l'essai LMS-002 et qu'il s'agissait d'un critère exploratoire dans l'essai LMS-003. Le clinicien expert indique que le test T25WT représente l'autre option la plus proche possible du test 3TUG et que l'on peut utiliser l'un ou l'autre chez les patients capables de marcher. Cependant, le test T25WT qui a été évalué dans l'étude LMS-002 n'a pas donné de résultats différents.
Cessation du traitement	
La perte de réponse sera-t-elle définie autrement que par le test 3TUG? Dans le cas contraire, peut-on définir une réponse au traitement comme une amélioration d'au moins 30 % du score 3TUG? En outre, peut-on recommander le test 3TUG au cas par cas seulement chez les patients qui sont capables de marcher?	Le CCEM reconnaît que le test 3TUG n'est destiné qu'à mesurer la réponse chez les patients capables de marcher. Étant donné que le SMLE est une affection rare et qu'aucun autre traitement efficace n'est offert, les régimes publics d'assurance médicaments devraient envisager le remboursement au cas par cas pour les patients qui sont alités, et donc incapables d'effectuer le 3TUG. Ces recommandations se fondent sur l'opinion des cliniciens experts et au moment de l'examen, l'ACMTS ne disposait pas de données probantes évaluant la réponse chez les patients qui sont incapables de marcher. Les autres évaluations peuvent inclure diverses combinaisons d'examens neurologiques (par exemple, un examen des nerfs crâniens, de la force, des réflexes), une exploration électrophysiologique (par exemple, amplitude du PAMC avant et après la contraction volontaire maximale mesurée avant et après traitement) et le score QMG, selon les ressources de la clinique.
Prescription	
Les patients doivent-ils être suivis par un neurologue possédant une expertise du traitement du SMLE? Veuillez inclure des conseils visant à déterminer si une évaluation virtuelle par un neurologue serait acceptable aux fins de la mise en œuvre.	Le CCEM convient que le patient devrait être suivi par un neurologue possédant une expertise dans la prise en charge du SMLE, et qu'une évaluation virtuelle effectuée par un neurologue serait acceptable.

Questions	Réponse de l'ACMTS
Aspects systémique et économique	
<ul style="list-style-type: none"> • Au cout de 21,90 \$ le comprimé, le traitement par Firdapse (incluant les marges commerciales et les frais d'exécution d'ordonnance) coute annuellement par patient 14 000 \$ de moins que le traitement par Ruzurgi. Ces économies de couts sont dues au prix unitaire inférieur de 20 % du comprimé de Firdapse par rapport au comprimé de Ruzurgi à 10 mg (27,40 \$). • Le cout annuel du traitement par Firdapse est de 55 200 \$ contre 69 000 \$ pour Ruzurgi. • L'annulation possible de l'AC de Ruzurgi pourrait avoir des répercussions sur les négociations menées avec l'APP relativement à Firdapse. • Ruzurgi fait actuellement l'objet de négociations. 	<p>Le CCEM prend acte du cout des médicaments contenant de l'amifampridine et des problèmes liés à l'annulation de l'AC.</p>

AC = avis de conformité; APP = Alliance pancanadienne pharmaceutique; CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; 3TUG = Triple Timed-Up-and-Go (test chronométré du lever de chaise de Mathias); PAMC = potentiel d'action musculaire composé; SMLE = syndrome myasthénique de Lambert-Eaton; QMG = quantitative myasthenia gravis; T25WT = Timed 25 Foot Walk Test (test de marche chronométré sur une distance de 7,6 m).

Données probantes cliniques

Description des études

L'examen systématique de l'ACMTS porte sur deux essais pivots, LMS-002 (N. = 38) et LMS-003 (N. = 26). Il s'agit d'études de phase III comparatives contre placebo, multicentriques, à répartition aléatoire, à période d'interruption du traitement et à double insu, qui évaluent l'innocuité et l'efficacité du phosphate d'amifampridine dans le traitement du SMLE chez l'adulte.

L'essai LMS-002 comportait une phase de sélection initiale suivie de quatre volets. La phase de rodage en mode ouvert, au cours de laquelle tous les patients ont reçu le phosphate d'amifampridine, a permis au chercheur d'ajuster le schéma posologique de chaque patient afin d'atteindre la dose optimale. Les patients qui n'avaient jamais reçu de phosphate d'amifampridine devaient obtenir une amélioration d'au moins 3 points au score QMG par rapport au score enregistré lors de la sélection. Tous les patients devaient avoir reçu l'amifampridine (sous forme de phosphate ou de base) pendant au moins 91 jours et une dose stable de phosphate d'amifampridine pendant au moins 7 jours. Au jour 1 du volet 2, les patients ont été répartis au hasard dans deux groupes, l'un poursuivant le traitement par le phosphate d'amifampridine à la dose établie, l'autre le remplaçant graduellement par le placebo sur une période de 7 jours. Au jour 1 du volet 3, les patients du groupe ayant arrêté le traitement ont reçu uniquement le placebo qu'ils ont continué à prendre pendant 7 jours. Après la période à double insu de 14 jours des volets 2 et 3, tous les patients sont passés à la phase d'évaluation de l'innocuité à long terme en mode ouvert au cours de laquelle ils ont reçu le phosphate d'amifampridine.

L'essai LMS-003 comportait une période d'interruption du traitement à double insu de 4 jours. Tous les patients étaient précédemment inscrits à un programme d'accès élargi et devaient avoir pris une dose stable de phosphate d'amifampridine pendant une semaine avant la répartition aléatoire. Les patients ont été répartis au hasard dans deux groupes,

l'un poursuivant le traitement par le phosphate d'amifampridine à la dose régulière établie, l'autre recevant le placebo du jour 1 au jour 4. L'efficacité a été évaluée aux jours 0 et 4 après l'administration de la dernière dose à l'insu. À la fin de l'étude, les patients pouvaient accéder de nouveau au programme d'accès élargi.

Efficacité

Dans l'essai LMS-002, les patients ayant interrompu le traitement par le phosphate d'amifampridine ont signalé une progression statistiquement significative de la maladie d'après l'un des deux principaux critères d'évaluation, soit le score QMG pour lequel une DMMC de -1,7 (IC à 95 % de 3,4 à 0,0; $p = 0,0452$) a été observée. Bien que ce résultat soit statistiquement significatif, il est inférieur au seuil de signification clinique établi à 2,6 unités dans le cas de la myasthénie grave (aucun seuil de ce type n'a été déterminé pour le SMLE). De même, dans l'essai LMS-003, la DMMC quant au score QMG (critère d'évaluation principal) était de -6,54 (IC à 95 % de -9,78 à -3,29; $p = 0,0004$), soit une différence statistiquement significative et d'importance clinique.

L'autre critère d'évaluation principal des essais LMS-002 et LMS-003 était le score SGI. D'après ce score, on note une progression statistiquement significative de la maladie chez les patients ayant arrêté le phosphate d'amifampridine, la DMMC étant de 1,8 (IC à 95 % de 0,7 à 3,0; $p = 0,0028$) dans l'essai LMS-002, et de 2,95 dans l'essai LMS-003 (IC à 95 % de 1,53 à 4,38; $p = 0,0003$). Bien qu'aucun seuil de signification clinique n'ait été établi pour la mesure du score SGI chez les patients atteints du SMLE, le clinicien expert consulté considère que les résultats sont importants sur le plan clinique.

L'essai LMS-002 comptait deux critères d'évaluation secondaires. Le premier, l'échelle d'impression clinique globale (CGI-I), n'a fait l'objet d'analyses en bonne et due forme que si les deux critères d'évaluation principaux avaient atteint une signification statistique. Une DMMC statistiquement significative de -1,1 (IC à 95 % de -2,1 à -0,1; $p = 0,0267$) a été observée en faveur du phosphate d'amifampridine. La signification statistique ayant été atteinte pour le score à l'échelle CGI-I, le second critère d'évaluation secondaire de l'essai LMS-002, le test Timed 25-Foot Walk, a également été soumis à des analyses en bonne et due forme. Ces analyses ont fait état d'une progression de la maladie chez un nombre légèrement accru de patients ayant arrêté le phosphate d'amifampridine, sans que la différence soit statistiquement significative (DMMC de 8,51; IC à 95 %, de -26,77 à 43,79; $p = 0,6274$).

L'essai LMS-003 ne comptait qu'un seul critère d'évaluation secondaire, mais comme rien n'indique que des méthodes d'ajustement en raison de comparaisons multiples aient été appliquées, il n'est pas possible de tirer des conclusions définitives. Dans cet essai, les scores CGI-I n'ont été rapportés qu'après le début de l'étude et non avant celle-ci, ce qui complique davantage l'interprétation de toute différence apparente entre les traitements. Après le début de l'étude, le score moyen des patients traités par le phosphate d'amifampridine était de 3,8 et celui des patients recevant le placebo, de 5,5; la valeur p nominale calculée au moyen du test de la somme des rangs de Wilcoxon étant de 0,0020.

Innocuité

Dans l'essai LMS-002, les effets indésirables (EI) ont été rapportés séparément au cours des différentes phases. Lors de la phase ouverte de rodage, 53 patients, dont certains se sont par la suite retirés de l'essai, ont présenté des EI. Au total, ■ des patients ayant présenté des EI

n'avaient jamais reçu de traitement et ■ avaient déjà été traités. Les EI les plus fréquents ont été la paresthésie (34,0 %) et la paresthésie buccale (39,6 %).

Au total, 25 % des patients ont présenté des EI graves pendant la phase de prolongation ouverte visant à évaluer l'innocuité. Un de ces EI était un cancer du poumon à petites cellules qui a mené au décès du patient. Tous les EI graves, sauf deux, ont été jugés par le chercheur comme n'étant pas liés au médicament à l'étude. Quant aux EI graves ayant un lien probable avec le médicament à l'étude, ils ont été traités par une réduction de la dose. Dans l'essai LMS-003, des EI se sont produits chez 23,1 % des patients recevant le phosphate d'amifampridine et chez ■ des patients sous placebo. Les EI les plus fréquents ont été la faiblesse musculaire (38,5 %) et la fatigue (30,8 %), bien que ceux-ci soient également survenus dans le groupe placebo et représentent des symptômes fréquemment associés à la progression du SMLE. On ne peut donc déterminer avec certitude si ces symptômes liés à l'innocuité sont des effets secondaires du traitement ou s'ils sont dus à la progression de la maladie.

Évaluation critique

Dans les essais à double insu LMS-002 et LMS-003, diverses stratégies servent à maintenir l'insu des patients, des chercheurs, du personnel des centres et du personnel employé par le promoteur. Cependant, dans le plan d'étude utilisant une stratégie d'enrichissement pour la période d'interruption du traitement, une levée partielle de l'insu était possible en raison de la détérioration anticipée de l'état de santé des patients du groupe placebo avant la reprise du traitement par le phosphate d'amifampridine. Dans les deux essais, si une levée de l'insu a eu lieu, il est possible qu'elle ait faussé les résultats subjectifs évalués par le patient (p. ex. le score SGI) et ceux évalués par le chercheur (p. ex. les scores QMG, CGI-I) en faveur du traitement par le phosphate d'amifampridine.

Les deux critères d'évaluation principaux des essais LMS-002 et LMS-003 étaient les scores aux échelles QMG et SGI. L'échelle QMG est une échelle d'évaluation de la myasthénie grave, car elle mesure des composantes liées à l'atteinte oculaire et bulbaire qui sont plus pertinentes à cette maladie et sur lesquelles le traitement du SMLE ne devrait pas avoir d'effet. Bien que l'échelle QMG, qui a été conçue et validée pour l'évaluation de la myasthénie grave, ne soit pas considérée pour cette raison comme un outil d'évaluation pertinent dans le contexte du SMLE selon le clinicien expert consulté par l'ACMTS, les composantes de l'échelle qui ne sont pas liées au SMLE biaiseraient les résultats en défaveur du phosphate d'amifampridine. Il faudrait en effet que les variations observées aux composantes de l'échelle QMG censées être modifiées par le traitement du SMLE soient plus importantes pour permettre d'atteindre une signification statistique.

Les essais LMS-002 ou LMS-003 n'ont pas procédé à des analyses par sous-groupes en fonction du type de SMLE (paranéoplasique ou auto-immun). Dans l'essai LMS-003, les résultats ont été stratifiés en fonction de la dose : élevée (≥ 60 mg par jour) ou faible (< 60 mg par jour). Selon le clinicien expert, on peut les considérer comme une mesure approximative indirecte de la gravité de la maladie, tout en notant que l'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour détecter des différences entre ces sous-groupes. On ignore donc si l'effet du traitement serait différent dans les sous-groupes considérés comme pertinents dans le protocole d'examen de l'ACMTS (c.-à-d. SMLE auto-immun par rapport à SMLE paranéoplasique).

La stratégie d'enrichissement pour la période d'interruption du traitement utilisée dans les essais LMS-002 et LMS-003 a fortement favorisé la sélection de patients déjà traités par le phosphate d'amifampridine au départ et qui ont répondu au traitement. À cause de certains aspects de la conception de l'essai, l'ampleur de la réponse au traitement pourrait ne pas être généralisable aux patients du Canada n'ayant jamais été traités, y compris ceux nouvellement diagnostiqués. Il convient de noter que le plan d'interruption convient à une population hétérogène de patients atteints du SMLE qui inclut des métaboliseurs « rapides » et « lents » de l'amifampridine, exigeant l'inclusion d'une phase d'ajustement de la dose chez les patients qui n'ont jamais été traités.

Dans l'ensemble, les caractéristiques initiales des patients des essais LMS-002 et LMS-003 sont comparables à celles de la population de patients canadiens actuellement traités par le phosphate d'amifampridine. Toutefois, comme il fallait que les patients atteints d'un syndrome paranéoplasique aient terminé leur traitement anticancéreux au moins trois mois avant la sélection, ces patients ne représentaient que 15,8 % de la population de l'essai LMS-002 et 23,1 % de celle de l'essai LMS-003. Ces pourcentages ne concordent pas avec la proportion estimée de patients atteints d'un syndrome paranéoplasique dans la population clinique, qui oscille entre 50 % et 60 %. Par ailleurs, comme le SMLE paranéoplasique est associé à un pronostic plus défavorable en raison de l'affection néoplasique sous-jacente, les résultats des deux essais pourraient ne pas être représentatifs des patients atteints de cette forme de SMLE. Le clinicien expert ne s'attendait pas à des différences importantes dans l'efficacité du traitement par le phosphate d'amifampridine selon les sous-groupes de patients.

Il existe une incohérence notable dans les deux essais, principalement quant à l'ampleur de la variation du score QMG. Dans l'essai LMS-002, réalisé en 2011, la variation est de 1,7, ce qui est inférieur à la différence minimale d'importance clinique reconnue, bien que ce seuil n'ait pas été validé dans le contexte du SMLE. On constate également un déséquilibre dans le score QMG au moment de l'évaluation de départ (6,4 contre 5,6, soit une différence de 0,8), probablement attribuable à une erreur d'échantillonnage aléatoire amplifiée par la petite taille de l'échantillon. Si l'on tient compte de la faible différence dans le score QMG entre les groupes de traitement, 50 % de la variation observée au jour 14 pourrait s'expliquer par le déséquilibre dans les valeurs initiales. Dans l'essai LMS-003, mené plus récemment, en 2017, la variation du score QMG était beaucoup plus élevée, s'établissant à 6,5, malgré un déséquilibre similaire dans les valeurs initiales. L'incohérence est moins évidente dans le cas du score SGI, où la variation est plus faible dans l'essai LMS-002 que dans l'essai LMS-003 (1,8 contre 3,0). Ces différences empêchent de déterminer avec certitude l'effet du traitement. Cependant, étant donné que l'essai LMS-003 a été mené exclusivement aux États-Unis, où les pratiques peuvent être moins changeantes et plus proches du contexte canadien, et compte tenu des variations possibles des modalités de traitement au cours des dernières décennies, on peut considérer que le plan de cet essai est plus fiable et que ses résultats sont plus facilement généralisables au contexte actuel.

Autres données probantes pertinentes

Le promoteur a évalué la biodisponibilité relative de l'amifampridine sous forme de sel de phosphate (en comprimés) et de l'amifampridine sous forme de base (en capsules) dans le cadre d'un essai croisé à répartition aléatoire (étude DAPSEL) afin de déterminer leur bioéquivalence relative. La surface sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps depuis le temps 0 jusqu'à la dernière concentration mesurable (SSC_{0-t}) et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) ont été calculées au moyen d'une analyse

de variance (ANOVA), ainsi que l'IC à 90 % du rapport entre la préparation de référence (amifampridine sous forme de sel de phosphate) et la préparation étudiée (amifampridine sous forme de base). Le rapport des SSC se situait dans les limites de bioéquivalence prédéfinies (80 % à 125 %). Quant à la C_{max} , la limite inférieure observée était supérieure à 80 % et proche de la limite de 75 % proposée pour des médicaments très différents, ce qui a amené les organismes de réglementation à noter que les profils d'efficacité des préparations ne devraient pas différer.

Données probantes économiques

Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse de minimisation des couts
Population cible	Adultes atteints du SMLE
Traitement	Phosphate d'amifampridine (Firdapse)
Prix indiqué	Phosphate d'amifampridine : 21,90 \$ le comprimé de 10 mg
Cout du traitement	Le cout annuel du traitement par le phosphate d'amifampridine est de 51 993 \$ par patient.
Comparateur	Amifampridine sous forme de base (Ruzurgi)
Perspective	Payeur de soins de santé financé par les fonds publics au Canada
Horizon temporel	Un an
Principales sources de données	Comparaison descriptive du phosphate d'amifampridine (essais LMS-002 et LMS-003) et de l'amifampridine sous forme de base (essai DAPPER) et étude de bioéquivalence (DAPSEL) réalisées par le promoteur
Couts pris en compte	Couts d'acquisition des médicaments, frais d'exécution d'ordonnance et marges commerciales
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • L'efficacité clinique comparative du phosphate d'amifampridine et de l'amifampridine sous forme de base est incertaine, car la comparaison naïve non ajustée n'a pas été évaluée dans le cadre de l'examen clinique en raison du manque de données probantes à l'appui. Les comparaisons naïves sont associées à d'importantes limites méthodologiques. L'ACMTS note, cependant, que les données de bioéquivalence semblent indiquer que le phosphate d'amifampridine et l'amifampridine sous forme de base sont similaires quant à la SSC_{0-t} et à la C_{max}. • Les marges commerciales et les frais d'exécution d'ordonnance ont été estimés de façon inappropriée dans l'analyse du promoteur, entraînant une surestimation des économies associées au phosphate d'amifampridine comparativement à l'amifampridine. L'ACMTS a donc exclu ces couts dans sa réanalyse. • L'amifampridine (sous sa forme de base) a récemment été retirée du marché; par conséquent, le TSO représente le comparateur le plus approprié. Aucun renseignement sur l'efficacité relative ou sur le rapport cout/efficacité du phosphate d'amifampridine et du TSO n'a été présenté à l'ACMTS. En l'absence de données comparatives, le rapport cout/efficacité du phosphate d'amifampridine est très incertain. Si une entente était conclue au sujet de l'amifampridine (sous sa forme de base), l'établissement d'un prix confidentiel aurait une incidence sur n'importe quelle méthode de comparaison des couts.

Aspect	Description
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<p>Selon la réanalyse de l'ACMTS, si on élimine les marges commerciales et les frais d'exécution d'ordonnance, le traitement par le phosphate d'amifampridine permet de réaliser des économies annuelles estimées à 13 058 \$ par patient, par rapport à l'amifampridine.</p> <p>Aucune évaluation comparative du rapport cout/efficacité du phosphate d'amifampridine et du TSO n'a pu être entreprise. Le phosphate d'amifampridine coûte annuellement entre 11 990 \$ et 63 948 \$ par patient.</p>

SSC_{0-t} = surface sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps depuis le temps 0 jusqu'à la dernière concentration mesurable, C_{max} = concentration plasmatique maximale; TSO = traitement symptomatique optimal; SMLE = syndrome myasthénique de Lambert-Eaton.

Impact budgétaire

L'ACMTS indique que l'analyse du promoteur comporte des incertitudes liées aux traitements du SMLE actuellement remboursés, à la pénétration du marché du phosphate d'amifampridine ainsi qu'à l'accessibilité et à la posologie relative de l'amifampridine sous forme de base, qui en limitent la portée.

Elle a donc procédé à une révision du scénario de référence en supprimant toutes les parts de marché de l'amifampridine sous forme de base. Bien que l'analyse d'impact budgétaire du promoteur laisse supposer que le remboursement du phosphate d'amifampridine entraînerait des économies budgétaires, la réanalyse de l'ACMTS indique qu'il aurait un impact budgétaire sur 3 ans de 7 829 989 \$ (2 417 345 \$ la première année; 2 450 841 \$ la deuxième année et 2 961 803 \$ la troisième année).

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, M^{me} Heather Neville et MM. Dan Dunsky et Bob Gagné.

Date de la réunion : Le 27 avril 2022

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.