

RUZURGI^{MC}

Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton

Avis transmis au ministre en avril 2021

Marque de commerce : Ruzurgi

Dénomination commune : Amifampridine

Fabricant : Médunik

Forme : Comprimé

Teneur : 10 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Ruzurgi^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE), si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ pour le traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton, chez les patients ayant un diagnostic confirmé et dont les manifestations sont associées à une atteinte fonctionnelle.

À l'instauration du traitement, la personne :

- doit avoir un diagnostic de SMLE confirmé par :
 - les résultats d'une électromyographie
 - ou
 - la détection d'anticorps dirigés contre les canaux calciques voltage-dépendants;
- et
- une faiblesse musculaire interférant avec la qualité de vie documentée avant l'instauration du traitement.

La demande initiale est autorisée pour une période maximale de 4 mois, à moins de fournir la preuve que le patient reçoit déjà un traitement à base d'amifampridine, auquel cas la demande initiale est autorisée pour une période maximale de 12 mois.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Lors des demandes pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir la preuve d'un effet bénéfique par l'amélioration ou la stabilisation de la force musculaire et documenter les bénéfices fonctionnels procurés par le traitement.

Les demandes de poursuite de traitement sont autorisées pour une période maximale de 12 mois.

Les autorisations sont données pour une dose maximale de 80 mg par jour.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'amifampridine ou 3,4-diaminopyridine est un inhibiteur des canaux potassiques. Le mécanisme par lequel elle exerce son effet thérapeutique n'est pas complètement élucidé. Il est probable que le blocage des canaux potassiques augmente la durée de la dépolarisation, et donc prolonge l'ouverture des canaux calciques. Par l'afflux de calcium qui en découle, l'amifampridine augmenterait la libération d'acétylcholine et, par conséquent, la contractilité musculaire. Elle est indiquée « pour le traitement du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE) symptomatique chez les patients âgés de 6 ans et plus ». Il s'agit de la première évaluation de Ruzurgi^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le SMLE est une maladie auto-immune rare caractérisée par une altération de la transmission neuromusculaire. Aucune donnée épidémiologique spécifique au Canada n'est disponible; il est toutefois estimé que le SMLE y touche 1 personne sur 2,3 millions. Cette approximation est probablement sous-estimée considérant la fréquence des mauvais diagnostics, liés notamment à la méconnaissance de la maladie. Au regard de ces symptômes évocateurs, le diagnostic du SMLE repose sur la détection des anticorps dirigés contre les canaux calciques voltage-dépendants (anti-CCVD), canaux responsables de la libération d'acétylcholine au niveau des terminaisons présynaptiques et sur la mise en évidence d'anomalies caractéristiques aux tests électrophysiologiques. Jusqu'à 90 % des patients présenteraient des anticorps anti-CCVD. Dans 50 à 60 % des cas, ces anticorps sont liés à la présence d'un cancer sous-jacent, le plus souvent un cancer du poumon à petites cellules (CPPC). Chez cette catégorie de patients, le SMLE est davantage diagnostiqué chez des hommes âgés de 60 ans ou plus. Les patients sans syndrome paranéoplasique reçoivent généralement leur diagnostic avant l'âge de 40 ans.

Le SMLE provoque une faiblesse musculaire fluctuante ainsi qu'une grande fatigue, des dysfonctionnements du système nerveux autonome (bouche sèche, constipation, hypotension orthostatique, incontinence urinaire, notamment) et une diminution des réflexes tendineux. La force musculaire peut transitoirement s'améliorer après avoir sollicité les muscles de façon importante, mais finit inévitablement par s'affaiblir. Le SMLE altère la capacité des patients à réaliser leurs activités de la vie quotidienne, leur autonomie et donc leur qualité de vie. Une majorité de patients sont dans l'impossibilité d'utiliser les escaliers. Cela nuit inévitablement à leur vie familiale, sociale et professionnelle. Certains patients finissent par être alités la majorité du temps. Lors de crises myasthéniques, généralement provoquées par une infection ou la prise de médicaments influant sur la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

jonction neuromusculaire, l'affaiblissement des muscles pharyngés et respiratoires peuvent faire en sorte que le patient peut aller jusqu'à nécessiter une sonde naso-gastrique ou une ventilation mécanique. En l'absence de cancer, l'espérance de vie est toutefois généralement normale. Comme le CPPC est très agressif, le pronostic des patients ayant un SMLE associé à ce cancer est défavorable. La majorité des personnes atteintes d'un CPPC sont diagnostiquées à un stade avancé; leur durée de survie médiane est de 17 à 24 mois et leur taux de survie à 5 ans inférieur à 2 %. Toutefois, chez les patients atteints d'un CPPC, la durée de survie semble plus importante chez ceux qui ont également un SMLE (Wirtz 2005, Maddison 1999, Maddison 2017), probablement en raison d'un diagnostic plus précoce à la suite de la recherche de cancer réalisée d'emblée lors de la découverte du SMLE.

L'amifampridine est le traitement symptomatique de première intention du SMLE; elle est généralement introduite dès la confirmation du diagnostic pour limiter les répercussions de la fatigue et de la perte d'endurance sur la vie des patients. Bien que ce médicament était jusqu'à récemment non commercialisé au Canada, il pouvait être obtenu par le biais du Programme d'accès spécial (PAS) de Santé Canada. Chez une minorité de patients, l'ajout de la pyridostigmine (Mestinon^{MC}) permet d'accroître le contrôle des symptômes. Faute d'une maîtrise adéquate des manifestations du SMLE, des corticostéroïdes à court terme puis des immunosuppresseurs comme l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil à long terme sont souvent ajoutés chez les patients non atteints d'un cancer afin de diminuer la production des anticorps en cause. Chez les patients présentant un syndrome paranéoplasique, le traitement du cancer sous-jacent constitue la priorité bien que la prise en charge concomitante des symptômes du SMLE soit parfois appropriée. Lorsque l'état des patients nécessite une hospitalisation, un recours à la plasmaphérese ou aux immunoglobulines intraveineuses permet de rétablir le contrôle des symptômes de la maladie et de palier les situations où la santé des patients est considérablement affectée (ex. dysphagie ou affaiblissement très importants).

Besoin de santé

La faiblesse musculaire provoquée par le SMLE fait en sorte que les patients éprouvent de la difficulté à se déplacer et à réaliser de simples activités de la vie quotidienne. L'amélioration de la capacité des patients à réaliser ces activités et donc, la préservation de leur autonomie et de leur qualité de vie est l'objectif premier du traitement. Il existe un besoin pour des options de traitement permettant de réduire les symptômes du SMLE ou d'empêcher la formation des anticorps à leur origine.

Analyse des données

Parmi les publications analysées pour l'évaluation de la valeur thérapeutique, les études DUKE (Sanders 2000) et DAPPER (Sanders 2018) ont été retenues.

L'essai DUKE est une étude de phase II à répartition aléatoire contrôlée par placebo réalisée à double insu et en groupes parallèles. Elle a pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'amifampridine chez des patients atteints du SMLE et de déterminer ses effets à court et à long termes. Les patients ont été répartis pour recevoir l'amifampridine à raison de 20 mg trois fois par jour ou un placebo pendant six jours. Par la suite, les patients ont tous reçu une dose optimisée d'amifampridine à devis ouvert, aussi longtemps qu'une amélioration des symptômes était ressentie. Le paramètre principal évalué est la variation du *Quantitative Myasthenia Gravis Score* (score QMG) aux jours 5 et 6 par rapport au début de l'étude. Les principaux résultats, selon l'analyse en intention de traiter, sont les suivants :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats de l'étude DUKE (Sanders 2000)

Paramètre d'efficacité	Amifampridine (n = 12)	Placebo (n = 14)
Score QMG ^a	Score de base	12,3
	Variation ^b	+0,25
	Valeur p	p = 0,01
PAMC	Valeur de base (milliVolts)	1,3
	Variation ^b	-3,2 %
	Valeur p	p < 0,001 ^c

- a Le score QMG (*Quantitative Myasthenia Gravis Score*) évalue la faiblesse des groupes musculaires généralement en cause dans la myasthénie grave et le LEMS, avec un score compris entre 0 et 39. Des scores plus élevés indiquent une faiblesse plus importante.
- b Moyenne des évaluations réalisées aux jours 5 et 6 par rapport à celles précédant la répartition aléatoire.
- c Le potentiel d'action musculaire composé (PAMC) mesure le niveau d'activité électrique dans un muscle lorsqu'il est stimulé par son nerf; son enregistrement reflète l'intensité de l'altération de la transmission neuromusculaire.
- d Ce résultat est considéré comme exploratoire puisqu'il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses.

Les principaux éléments relevés durant l'analyse sont les suivants :

- Sa qualité méthodologique est jugée adéquate malgré certaines limites. Le nombre de patients inclus est très faible, bien qu'il puisse être expliqué par la rareté du SMLE, et la durée de la période à double insu très courte.
- Les caractéristiques des patients ne sont pas très détaillées, il est donc difficile d'apprécier l'intensité, la durée et les implications de leur atteinte et de leur prise en charge. Il s'agit en majorité de femmes dont l'âge moyen est de 56 ans. Un déséquilibre important dans les scores QMG de départ est par ailleurs noté. Le sens dans lequel ce déséquilibre pourrait influencer les résultats observés n'est toutefois pas clair.
- Le score QMG est un test standardisé permettant une évaluation quantitative de la fonction de groupes musculaires typiquement en cause dans la myasthénie grave, dont la plupart sont communs au SMLE (ceux des mains, des membres inférieurs et supérieurs, du cou, du visage ainsi que ceux qui participent à la déglutition, notamment). Il est donc jugé pertinent. Toutefois, certains éléments qu'il évalue portent sur les symptômes oculaires (vision double, ptose), qui sont plus rares chez les patients souffrant du SMLE. De l'avis des experts consultés, l'évaluation ponctuelle du QMG pourrait également ne pas déceler tous les effets du traitement sur la fatigue et l'endurance, qui sont des composantes centrales du SMLE.
- En l'absence d'un autre traitement symptomatique généralement accepté, le placebo constitue un choix de comparateur approprié.

La différence de 2,25 points dans le score QMG entre les deux groupes est statistiquement significative ($p = 0,01$) bien qu'elle soit inférieure au déséquilibre de départ entre les groupes (3,8 points). Un résultat compris entre 2 et 3 points est considéré comme cliniquement significatif chez les patients atteints de myasthénie grave (Katzberg 2014). Considérant la pondération accrue accordée aux symptômes visuels dans ce score, la différence de 2,25 points pourrait être considérée comme cliniquement significative pour le SMLE, bien que cela demeure incertain. Par ailleurs, 7 des 12 patients ayant reçu l'amifampridine ont eu une amélioration d'au moins 2 points de leur score QMG. Le potentiel d'action musculaire composé

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

(PAMC) mesure le niveau d'activité électrique dans un muscle lorsqu'il est stimulé par son nerf; son enregistrement reflète l'intensité de l'altération de la transmission neuromusculaire. Après six jours de traitement, l'amplitude du PAMC médian a augmenté de 64 % chez les patients ayant reçu l'amifampridine par rapport à une diminution médiane de 3 % dans le groupe placebo. Cette différence importante n'atteint pas le seuil de signification établi par les auteurs à une augmentation d'au moins 100 % sur la base des résultats d'une étude antérieure (McEvoy 1989). Parmi les 12 patients ayant reçu l'amifampridine, 5 ont atteint une amélioration de cette amplitude, alors qu'aucun changement en la matière n'a été observé dans le groupe placebo. Sur les 25 patients ayant intégré la phase de traitement à devis ouvert, 22 ont eu une amélioration de leur score QMG de plus de 2 points. Du point de vue de l'innocuité, les principaux effets indésirables rapportés sont des paresthésies aux doigts et au pourtour de la bouche et des crampes abdominales, particulièrement lors de l'ajout de la pyridostigmine. Aucun allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme ou changement attribuable au traitement n'a été décelé tant au niveau hépatique, rénal, hématologique qu'endocrinien après 6 mois de traitement à devis ouvert.

L'étude DAPPER est un essai multicentrique de phase II, contrôlé, à répartition aléatoire, réalisé à double insu et comportant une phase de sevrage. D'une durée de sept jours, il a pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'amifampridine chez des patients ayant un diagnostic de SMLE. Pour être inclus, ces derniers devaient notamment recevoir un traitement continu et stable d'amifampridine depuis au moins 3 mois et ressentir une amélioration sans équivoque de leurs symptômes dans les 30 minutes suivant leur première dose quotidienne. Après une première phase active de traitement d'environ 2,5 jours, au cours de laquelle ils recevaient leur dose habituelle d'amifampridine (étape 1), les patients ont été répartis pour poursuivre leur traitement ou pour passer progressivement au placebo sur une période de 3,5 jours, avec un maximum de 16 heures sans traitement actif (étape 2). Les patients recevant le placebo ont ensuite repris leur traitement d'amifampridine à leur dose usuelle (étape 3). Le paramètre principal d'efficacité était la proportion de patients ayant une détérioration de plus de 30 % du délai pour réaliser le *Triple Timed Up and Go* (3TUG), une version modifiée du test chronométré du lever de chaise de Mathias. Ce dernier était évalué à la fin de la période de sevrage (étape 2) par rapport à la moyenne des deux résultats appariés réalisés au début de l'étude. Les principaux résultats, selon l'analyse en intention de traiter, sont les suivants :

Principaux résultats de l'étude DAPPER (Sanders 2018)

Paramètre d'efficacité	Amifampridine (n = 14)	Sevrage puis placebo (n = 18)
Variation des résultats du 3TUG^a		
Détérioration > 30 %	0	13 (72,2 %)
Aucun changement significatif ^b	14 (100 %)	5 (27,8 %)
Valeur p	p < 0,0001	

a Le *Triple Timed Up and Go* (3TUG) est un test permettant de mesurer le temps qu'il faut à une personne pour se lever d'une chaise, marcher sur 3 mètres et revenir s'asseoir. Le résultat est la moyenne des 3 temps pour réaliser un tour. Résultat exprimé en nombre (proportion) de patients. Il s'appuie sur la moyenne des deux résultats appariés réalisés à la fin de la période à double insu à la suite du sevrage de l'amifampridine par rapport à la moyenne de ceux effectués au cours des deux jours précédant la répartition aléatoire.

b Détérioration inférieure à 30 % ou amélioration inférieure à 30 %.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les principaux éléments relevés durant l'analyse sont les suivants :

- Malgré un devis adéquat, la qualité méthodologique de l'étude est entachée par certaines limites. La conduite d'un sevrage de l'amifampridine chez des patients stables depuis plusieurs mois pourrait avoir nui au maintien de l'insu, tant pour les patients que pour les investigateurs, et possiblement surestimé l'effet du traitement.
- Seuls des patients ayant une réponse suffisante au traitement par l'amifampridine ont été inclus; leur admissibilité était principalement basée sur leur performance au 3TUG dont les valeurs moyenne de départ n'ont pas été rapportées, ce qui complexifie l'appréciation des résultats. Les caractéristiques de base disponibles sont globalement équilibrées. Toutefois, l'âge médian des participants ayant cessé progressivement leur traitement était de 63,5 ans contre 49 ans pour ceux l'ayant poursuivi, une différence jugée importante. L'arrêt du traitement chez des patients plus âgés pourrait s'accompagner d'un fardeau accru des symptômes de la maladie.
- Le paramètre principal est jugé pertinent. En effet, bien qu'il ne soit pas validé pour le SMLE, le 3TUG permet d'apprécier l'effet du traitement sur la capacité des patients à transférer leur poids pour se lever d'une chaise ainsi qu'à marcher et s'asseoir à nouveau, des activités difficiles à réaliser en raison de la faiblesse musculaire au niveau des membres inférieurs associée au SMLE. Par ailleurs, la répétition du test à trois reprises pour chaque évaluation permet de détecter une perte d'endurance et la fatigabilité, qui sont associées à une altération significative de la qualité de la vie des patients. Le choix du seuil de 30 % définissant une détérioration significative, qui est basé sur la différence minimale cliniquement significative définie pour le test chronométré du lever de chaise de Mathias chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, est jugé approprié.
- Du point de vue de la validité externe, la majorité des patients inclus étaient des femmes et seul un patient était atteint d'un CPPC. Bien que cela ne soit pas représentatif des patients traités au Québec, il est toutefois jugé que cela ne devrait vraisemblablement pas influencer l'effet observé. Le paramètre principal évalue la proportion de patients dont la détérioration du délai pour réaliser le 3TUG à l'arrêt du traitement est d'une ampleur au moins équivalente à l'ampleur de la réponse au traitement exigée dans les critères d'inclusion. L'ampleur importante des résultats observés était donc attendue, ce qui entache grandement leur généralisabilité.

Une détérioration cliniquement significative de l'état des patients, définie comme une diminution de plus de 30 % du délai pour réaliser le 3TUG, s'est produite chez 72 % des patients assignés à cesser leur traitement. Le délai pour compléter ce test se serait accru en moyenne de 6,4 secondes chez ces derniers contre une augmentation moyenne de 0,2 secondes chez les patients ayant poursuivi leur traitement (FDA 2019). Les résultats de l'évaluation subjective de la faiblesse musculaire liée au SMLE rapportée par les patients sur le questionnaire W-SAS (*Weakness self-assessment scale*) montrent que 90 % de ceux ayant cessé leur traitement ont eu une augmentation importante ou très importante de leur faiblesse musculaire. L'appréciation par les cliniciens montre des résultats similaires. Par ailleurs, à la fin de la période à double insu (étape 2):

- Le PAMC médian des patients ayant poursuivi leur traitement a diminué de 9,5 % en moyenne par rapport au début de l'étude alors que celui du groupe ayant progressivement cessé son traitement a diminué de 42,1 %.
- Le score total sur la *Lower extremity function scale* (LEFS), un questionnaire appréciant la perception de l'incapacité physique, a diminué de 1,5 point chez les patients ayant poursuivi leur traitement contre 27 points dans le groupe ayant cessé son traitement. Un changement de 9 points ou plus (sur un score maximal de 80 points) (Binkley 1999) représenterait un changement cliniquement

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

significatif sur le plan fonctionnel. Le score est revenu à sa valeur de départ dès la reprise du traitement.

- Les résultats du paramètre évaluant les activités de la vie quotidienne liées au SMLE ne sont disponibles que pour environ la moitié des patients. La majorité d'entre eux étaient autonomes pour réaliser les différentes activités évaluées, y compris ceux ayant cessé leur traitement. Les résultats ne permettent donc pas de conclure quant à l'effet du traitement ou de son arrêt sur l'autonomie des patients ou leur qualité de vie.

Perspective du patient

Pendant l'évaluation de l'amifampridine, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou groupe de patients.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Une [consultation pancanadienne de médecins spécialistes a été menée conjointement par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé \(ACMTS\) et l'INESSS](#) auprès d'un panel d'experts canadiens. L'information recueillie a permis d'en savoir plus, notamment sur la maladie, son pronostic et sa prise en charge. Les principaux éléments mentionnés par les cliniciens qui ont participé à la consultation pancanadienne et les cliniciens québécois que l'INESSS a consultés sont :

- Il n'existe pas de lignes directrices pour le diagnostic et le traitement du SMLE.
- L'amifampridine est la première intention de traitement et ce, depuis près de 30 ans. Le plus souvent, la pyridostigmine est utilisée comme agent de transition pour les patients venant de recevoir un diagnostic de SMLE en attendant d'avoir accès à l'amifampridine. Les panélistes considèrent qu'aucune alternative acceptable hormis l'amifampridine n'est actuellement disponible.
- Le profil d'innocuité de l'amifampridine est favorable. Les effets indésirables les plus fréquemment associés à son utilisation sont les paresthésies, provoquant des sensations de fourmillements ou de picotements, dont le caractère incommodant diminue au fil du temps, et les troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, diarrhées). L'amifampridine est susceptible de provoquer un allongement de l'intervalle QT, c'est pourquoi un électrocardiogramme est réalisé avant toute instauration de traitement. La diminution possible du seuil de convulsions fait en sorte que la dose maximale quotidienne de 100 mg n'est pas employée.
- Idéalement, l'évaluation de la réponse au traitement devrait reposer sur l'appréciation subjective du patient, un examen neurologique objectif, une électromyographie et un test comme le 3TUG. Certaines cliniques se limitent aux examens neurologiques standards pour déterminer la réponse au traitement, car elles n'ont pas la capacité de faire des examens plus complets ou des évaluations chronométrées. Cela ne reflète pas toujours la réalité du patient du point de vue fonctionnel.
- Les patients qui répondent au traitement par l'amifampridine devraient continuer à prendre ce traitement tout au long de leur vie; en pratique, rares sont ceux qui le cessent.
- La disponibilité commerciale de l'amifampridine s'est accompagnée d'une augmentation drastique de son prix. Certains panélistes ont rapporté des cas de patients qui ont été contraints de réduire leur dose d'amifampridine à un niveau sous-optimal ou de l'arrêter complètement parce qu'ils ne pouvaient pas se permettre financièrement de prendre leur dose optimale.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de l'amifampridine est démontrée pour le traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (SMLE).

Motifs de la position unanime

- Bien que les études soient empreintes d'incertitude en raison de leurs limites méthodologiques, leurs résultats indiquent que l'amifampridine améliore la transmission neuromusculaire dès la première dose et améliore un score évaluant la force de plusieurs groupes musculaires en cause dans le SMLÉ. Son arrêt semble associé à une augmentation de la faiblesse musculaire et à une perte d'endurance.
- Le profil d'innocuité de l'amifampridine est jugé acceptable.
- La portée clinique des données évaluées sur le statut fonctionnel des patients et leur qualité de vie est difficile à apprécier. Toutefois, il semble que la longue expérience clinique au Québec indique que l'amifampridine est assez efficace pour que la majorité des patients poursuivent leur traitement à long terme, malgré les multiples prises quotidiennes.
- Bien que le SMLÉ soit extrêmement rare dans la population pédiatrique, aucune des données disponibles ne porte sur des enfants. Toutefois, considérant la physiopathologie du SMLÉ et le mécanisme d'action de l'amifampridine, il n'existe aucune raison de croire que les effets observés chez des adultes ne puissent également l'être chez de jeunes patients.
- L'inscription de l'amifampridine permettrait aux patients la recevant déjà de poursuivre leur traitement et à ceux qui recevront un diagnostic dans l'avenir d'avoir accès au traitement symptomatique de première intention du SMLÉ.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'un comprimé contenant 10 mg d'amifampridine est de ■■■ \$. Son coût d'acquisition mensuel, selon une posologie quotidienne recommandée de 40 mg à 80 mg divisée en 3 à 4 prises, varie de ■■■ à ■■■ \$. Il s'ajoute à celui des traitements usuels qui permettent d'accroître le contrôle des symptômes, telle la pyridostigmine et, lorsqu'il s'agit d'une origine auto-immune primaire, les immunosuppresseurs. De plus, lorsque l'état des patients nécessite une hospitalisation, les immunoglobulines intraveineuses et la plasmaphérèse peuvent s'ajouter.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'amifampridine comparativement au placebo, tous deux en ajout aux traitements usuels, pour le traitement symptomatique du SMLÉ. Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse n'est pas adéquate, principalement puisqu'elle repose sur un modèle qui simule l'évolution de la condition du patient sur la base du score QMG. Or, comme il en a été fait mention précédemment, ce score ne renseigne pas sur l'endurance et la fatigue, alors qu'il s'agit de symptômes centraux du SMLÉ, et deux de ses composantes font référence à des manifestations oculaires qui sont peu fréquentes pour ces patients. Par ailleurs, il est difficile d'établir une corrélation entre le score QMG du patient ainsi que son état de santé, l'utilisation des ressources de santé qui en découle et sa perte de productivité.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Au regard de ces limites, les conclusions de l'analyse coût-utilité sont jugées trop incertaines pour être retenues. L'INESSS considère cependant qu'il peut être approprié et informatif de réaliser une analyse coût-conséquences, laquelle permet de mettre en parallèle les données cliniques et économiques de l'amifampridine comparativement au placebo, tous deux en ajout aux traitements usuels. Elle repose notamment sur les études de Sanders (2000 et 2018).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Analyse coût-conséquences comparant l'amifampridine au placebo, tous deux en ajout aux traitements usuels, pour le traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (INESSS)

	Amifampridine en ajout aux traitements usuels	Placebo en ajout aux traitements usuels
Données cliniques		
3TUG ^a	Aucun des patients assignés à poursuivre l'amifampridine n'a subi de détérioration cliniquement significative (soit une diminution $\geq 30\%$ du délai pour réaliser le 3TUG), tandis que 72,2 % des patients qui ont changé pour le placebo l'ont subi.	
Score QMG ^{b,c}	Une diminution de 2 points a été observée chez les patients traités par l'amifampridine alors que les patients sous placebo ont eu une augmentation de 0,25 point.	
Paramètres exploratoires (PAMC ^b , W-SAS ^a et LEFS ^a)	Les études suggèrent que l'amifampridine aurait un effet clinique favorable sur ces paramètres.	
Avantage l'amifampridine		
Profil d'innocuité ^d	<ul style="list-style-type: none"> - Paresthésie/dysesthésie (48 %) - Douleurs abdominales (25 %) - Dyspepsie (17 %) - Étourdissements (12 %) - Nausées (10 %) - Dorsalgie (8 %) - Contractures musculaires (6 %) - Hypoesthésie (6 %) 	<ul style="list-style-type: none"> - Paresthésie/dysesthésie (2 %) - Dyspepsie (2 %) - Nausées (2 %) - Dorsalgie (2 %) - Contractures musculaires (2 %)
Tolérance au traitement	Les effets indésirables rencontrés avec l'amifampridine sont jugés comme étant mineurs; le médicament est généralement bien toléré, et ce, malgré une posologie quotidienne divisée en 3 à 4 prises.	
Effet global sur le patient	Il demeure une incertitude importante quant à l'effet de l'amifampridine sur le statut fonctionnel du patient et, ainsi, sur sa qualité de vie.	
Avantage le placebo		
Autres données		
Utilisation des ressources de santé	En dépit des bénéfices cliniques observés, il demeure une incertitude importante quant à leur transposabilité sur l'utilisation des ressources de santé et la perte de productivité du patient.	
Perte de productivité		
Données économiques		
Coût de traitement mensuel différentiel	■ à ■ \$ ^e	s. o.

3TUG : *Triple Timed Up-and-Go* ; LEFS : *Lower Extremity Function Scale* (échelle de la fonction des membres inférieurs) ; PAMC : Potentiel d'action musculaire composé; QMG : *Quantitative Myasthenia Gravis*; s. o. : Sans objet; W-SAS : *Weakness Self-Assessment Scale*.

a Les données proviennent de l'étude DAPPER (Sanders 2018).

b Les données proviennent de l'étude DUKE (Sanders 2000).

c Une réduction de deux à trois points du score QMG correspond à une différence cliniquement significative.

d L'information provient de la monographie de produit de l'amifampridine; seuls les effets (tous grades confondus) rapportés par plus de 5 % des patients recevant l'amifampridine sont rapportés.

e Ce coût inclut celui d'acquisition de l'amifampridine pour une dose quotidienne variant de 40 mg à 80 mg, le coût moyen en service professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

En ce qui concerne l'analyse coût-conséquences, l'INESSS émet les constats suivants :

- Les données provenant des études cliniques DAPPER et DUKE suggèrent une efficacité incrémentale de l'amifampridine par rapport au placebo, tous deux en ajout aux traitements usuels, sur des paramètres d'évaluation clinique tels que le 3TUG, le score QMG et le W-SAS. Cependant, l'effet de

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

ces bénéfices ne peut être quantifié ou même qualifié au regard du statut fonctionnel des patients, de leur qualité de vie, de leur perte de productivité et de l'utilisation des ressources médicales. En dépit de cette incertitude, il est présumé que, globalement, un avantage se dégage en faveur de l'amifampridine.

- Pour l'innocuité, bien que l'amifampridine soit généralement bien tolérée, l'ajout de cette dernière est associé à une augmentation de l'incidence de certains effets indésirables, notamment des troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales et nausées) et de la sensibilité (dysesthésies et paresthésies), comparativement au placebo.
- Le coût de traitement mensuel de l'amifampridine varie de ■■ à ■■ \$, pour une dose quotidienne variant de 40 mg à 80 mg; il s'ajoute à celui des traitements usuels.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Test compagnon

Le dosage des anticorps anti-VGCC est effectué au moment du diagnostic. Ce test ne figure pas au *Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale*. Actuellement, les échantillons qui requièrent le dosage des anti-VGCC sont envoyés pour analyse hors Québec. Le délai moyen d'obtention des résultats est alors de 20 jours.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant le remboursement de l'amifampridine pour le traitement symptomatique du SMLE. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques et des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Population québécoise (sur 3 ans)	8 613 720, 8 678 828 et 8 744 428	s. o.
Prévalence du SMLE	0,00023 %	s. o.
Incidence du SMLE	0,00005 %	s. o.
Taux de survie annuel pour les patients atteints de la forme du SMLE associée à un cancer (sur 3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	s. o.
Nombre de patients atteints du SMLE et traités par l'amifampridine (sur 3 ans) ^a	s. o.	■, ■ et ■
Taux de couverture du régime public d'assurance-médicaments	< 65 ans : ■ % ≥ 65 ans : ■ %	50,3 %
Nombre de patients admissibles au traitement (sur 3 ans)	■, ■ et ■	■, ■ et ■
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de l'amifampridine (sur 3 ans)	■ %	100 %
FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS		
Dose quotidienne moyenne de l'amifampridine	■ mg	70 mg ^b
Coût moyen mensuel par patient avec l'amifampridine ^c	■ \$	■ \$

SMLE : Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton; s. o. : Sans objet.

- Ces estimations proviennent notamment d'une extrapolation des données du Programme d'accès spécial de Santé Canada de l'amifampridine de 2015 à 2019. En raison de la tendance décroissante engendrée par le retrait annuel d'un très faible nombre de patients, une stabilisation du nombre de cas est plutôt supposée pour les deux dernières années de l'extrapolation.
- En l'absence de données probantes sur la dose moyenne précise utilisée par les patients, celle la plus plausible selon l'expérience clinique des experts consultés est retenue; elle découle notamment du fait que le traitement est bien toléré. Cependant, aux vues de l'incertitude entourant cette valeur, des analyses de sensibilité ont été réalisées.
- Ces coûts incluent ceux des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon le fabricant, pour permettre le traitement de ■ patients, un impact budgétaire net sur trois ans de ■ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, puisqu'aucune donnée épidémiologique spécifique au Canada n'est disponible et que les données retenues par le fabricant quant à la prévalence diffèrent de celles répertoriées par l'INESSS, une approche basée sur l'utilisation de l'amifampridine dans le contexte du Programme d'accès spécial de Santé Canada a été jugée préférable afin d'estimer la population admissible. S'appuyant sur le fait que le traitement est disponible depuis plusieurs années, ces données permettent d'avoir une tendance d'utilisation dans la pratique québécoise pour le traitement symptomatique du SMLE, et ainsi de diminuer l'incertitude associée aux estimations. De plus, selon les experts consultés, l'utilisation de l'amifampridine serait transposable advenant son inscription. Cela s'explique entre autres par le fait que le traitement est déjà utilisé chez les patients ciblés par l'indication reconnue pour le paiement proposé, à savoir chez ceux présentant des anticorps anti-VGCC. De plus, bien que l'accessibilité d'un traitement via le PAS puisse être davantage complexe que s'il est inscrit sur les listes, cela ne constituait pas une barrière pour l'amifampridine et les patients qui pouvaient en bénéficier le recevaient. D'ailleurs, bien qu'une sous-estimation de la fréquence du diagnostic du SMLE soit suspectée, aucune augmentation n'est à prévoir advenant l'inscription de l'amifampridine sur les listes.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'inscription de Ruzurgi^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ ^a	█ \$	█ \$	█ \$	█ \$
Nombre de personnes	█	█	█	█
IMPACT NET^c				
RAMQ	417 723 \$	417 723 \$	417 723 \$	1 253 169 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles ^d			440 346 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés ^e			1 907 603 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- b Le nombre total de patients, au terme des trois années, est potentiellement sous-estimé puisqu'il ne tient pas en compte que certains patients vont cesser le traitement au courant d'une année et que d'autres vont le débiter.
- c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.
- d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction graduelle du nombre de patients atteints du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton traités par l'amifampridine, comme selon la tendance observée (█, █ et █ patients), et d'une réduction de la dose quotidienne moyenne (40 mg).
- e Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de █ % du nombre de patients diagnostiqués (█, █ et █ patients) et d'une augmentation de la dose quotidienne moyenne (80 mg).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels de l'ordre de 1,3 M\$ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription de l'amifampridine. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle █ patients seraient traités au cours de chacune de ces années. Cependant, le nombre total de patients qui aura été traité au terme de ces trois années, estimé à █, est vraisemblablement sous-estimé. Cela s'explique par le fait que les données du PAS ne nous permettent pas de faire la distinction entre les patients incidents et prévalents. Or, puisque la survie médiane des patients aux prises avec un CPPC est de 17 à 24 mois et qu'ils constituent environ la moitié de la population, des décès sont attendus au cours de la période couverte par la présente analyse. Cela implique que de nouveaux patients débiteront un traitement au cours de cette même période, lesquels s'ajouteront nécessairement aux patients qui ont été traités les années précédentes.

Il convient de plus de mentionner que, bien que rien ne porte à croire qu'une utilisation différente de celle du PAS puisse être observée à la suite de l'inscription de l'amifampridine, une croissance de marché ne peut être écartée en raison de l'accessibilité facilitée. Lorsqu'une augmentation de █ % du nombre de patients est considérée, conjointement à une augmentation de la dose quotidienne moyenne, les coûts seraient plutôt de l'ordre de 2,4 M\$ sur 3 ans sur le budget de la RAMQ, pour le traitement de █ patients.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire l'amifampridine sur les listes des médicaments pour le traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Motifs de la position unanime

- Les données évaluées montrent que l'amifampridine améliore la transmission au niveau de la jonction neuromusculaire et semble être associée à une force musculaire et une endurance accrue.
- Le profil d'innocuité de l'amifampridine est acceptable.
- Des données permettant d'apprécier l'effet de l'amifampridine sur l'autonomie et la qualité de vie des patients auraient été souhaitables. Toutefois, il semble que la longue expérience clinique avec ce médicament indique qu'il soit assez efficace pour que la majorité des patients poursuivent leur traitement à long terme, malgré les multiples prises quotidiennes.
- Le coût de traitement supérieur de l'amifampridine et l'incertitude importante quant à son effet sur le quotidien des patients, par rapport au placebo, rendent le rapport entre son coût et son efficacité défavorable. Ainsi, bien qu'elle s'accompagne de bienfaits cliniques et d'un fardeau d'effets indésirables acceptable, l'amifampridine est jugée comme étant une stratégie inefficace.
- Des coûts additionnels de l'ordre de 1,3 M\$ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ pour les trois premières années suivant l'inscription de l'amifampridine, pour le traitement de ■ patients à chacune des années.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de l'amifampridine constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- L'amifampridine était accessible au sein du Programme d'accès spécial de Santé Canada jusqu'à tout récemment, à un prix de ■ \$ pour un comprimé de 10 mg d'amifampridine (■). Ce coût est largement inférieur au prix de vente garanti soumis par le fabricant pour la présente évaluation de l'amifampridine; il convient toutefois de préciser que cette dernière était alors détenue, fournie et gérée par un autre fabricant.
- À partir des analyses économiques, chaque réduction de 1 % du prix de l'amifampridine diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 12 427 \$.
- Depuis l'octroi de l'avis de conformité par Santé Canada, un programme de soutien au patient a été mis en place par le fabricant afin d'assurer une continuité du traitement des patients qui recevaient l'amifampridine par l'intermédiaire du Programme d'accès spécial.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, et coll.** Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. *N. Y. Acad. Sci.* 1998;841:769–72.
- **Binkley JM, Stratford PW, Lott SA, et coll.** North American Orthopaedic Rehabilitation Network. The Lower Extremity Functional Scale (LEFS): scale development, measurement properties and clinical application. *Phys Ther* 1999;79:371–83.
- **Food and Drug Administration (FDA).** Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Ruzurgi (NDA 209321). Émis le 31 janvier 2019. 133 p. [En ligne. Page consultée le 2 mars 2021]. Disponible à : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/209321Orig1s000MedR.pdf

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- **Katzberg HD, Barnett C, Merkies ISG, et coll.** Minimal clinically important difference in myasthenia gravis: outcomes from a randomized trial. *Muscle Nerve* 2014;49(5):661-5.
- **Lipka AF, et coll.** Long-term follow-up, quality of life, and survival of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* ;94(5):e511-e520.
- **Maddison P, Gozzard P, Grainge MJ, et coll.** Long-term survival in paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2017;88(14):1334-9.
- **Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR, et coll.** Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma. *Research letters* 1999;353(9147):117-8.
- **McEvoy KM, Windebank AJ, Daube JR, et coll.** 3,4-Diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *N Engl J Med* 1989;321:1567-71.
- **Raja SM, Sanders DB, Juel VC, et coll.** Validation of the triple timed up-and-go test in Lambert-Eaton myasthenia. *Muscle Nerve* 2019;60(3):292-8.
- **Sanders DB, Juel VC, Harati Y, et coll.** 3,4-diaminopyridine base effectively treats the weakness of Lambert-Eaton myasthenia. *Muscle Nerve* 2018;57(4):561-8.
- **Sanders DB, Massey JM, Sanders LL, et coll.** A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2000;54(3):603-7.
- **Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et coll.** Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010;17(7):893-902.
- **Wirtz PW, Lang B, Graus F, et coll.** P/Q-type calcium channel antibodies, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and survival in small cell lung cancer. *J Neuroimmunol* 2005;164(1-2):161-5.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).