

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

FIRDAPSE (amifampridine), bloqueur des canaux K voltage-dépendants

Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton

L'essentiel

- ▶ FIRDAPSE est indiqué dans le traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton chez l'adulte. Il prolonge la dépolarisation membranaire des cellules présynaptiques et augmente ainsi la transmission neuromusculaire.
- ▶ Il apporte un progrès mineur sur le déficit musculaire par rapport au placebo.

Stratégie thérapeutique

- Le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton (LEMS) peut être de cause paranéoplasique ou auto-immune.
- Le traitement symptomatique repose sur des molécules prolongeant la durée de la dépolarisation membranaire de la terminaison synaptique.
 - L'amifampridine (ou 3-4 diaminopyridine phosphate) est le traitement symptomatique de première ligne du LEMS.
 - La guanidine n'est plus couramment utilisée en raison de ses risques (néphrotoxicité, hépatotoxicité, myélotoxicité et cardiotoxicité).
 - La pyridostigmine est utilisée hors AMM.
 - Dans des cas plus sévères, la plasmaphérese ou l'administration IV d'immunoglobulines peut apporter une amélioration rapide mais temporaire des symptômes.
- Le traitement étiologique du LEMS consiste en un traitement du cancer ou de la maladie auto-immune sous-jacents.

Données cliniques

- La démonstration de l'efficacité de l'amifampridine dans le syndrome myasthénique de Lambert-Eaton s'appuie sur deux études comparatives *versus* placebo. Ces études sont cependant anciennes et de faible qualité méthodologique. La mesure de l'efficacité de l'amifampridine s'appuie sur des examens permettant d'évaluer la faiblesse musculaire et le déficit moteur, notamment le potentiel d'action musculaire composé (PAMC), le score QMG (score quantitatif de myasthénie aiguë) et la mesure d'indices de force musculaire et de réflexe (score NDS). Dans une étude (n = 12), l'amifampridine a été supérieure au placebo sur la force musculaire des membres supérieurs et inférieurs. Dans une autre étude (n = 26), la différence de l'évolution du score de myasthénie aiguë quantitatif par rapport à l'inclusion (-2,0 vs 0,25, p = 0,01) et l'amplitude médiane du PAMC (+1,30 mV vs -0,1 mV, p < 0,001) ont été en faveur de l'amifampridine. Ces deux études ont été groupées dans une revue Cochrane. La différence moyenne pondérée globale des PAMC a été de 1,69 mV, IC 95 % [0,60 - 2,77], en faveur du traitement par l'amifampridine. Aucune donnée de qualité de vie ne figure dans ces études.
- Les paresthésies sont l'effet indésirable le plus fréquent. Chez certains patients, des vertiges transitoires, des étourdissements ou une asthénie ont été observés après la prise de l'amifampridine. Des convulsions sont l'événement indésirable grave le plus fréquent.

Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, en neurologie ou en médecine interne.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par FIRDAPSE est modéré.
- En dépit de la faible qualité méthodologique des études, considérant d'une part l'absence d'alternative thérapeutique validée et d'autre part l'effet observé par rapport à la prise en charge actuelle, FIRDAPSE apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) dans le traitement symptomatique du syndrome myasthénique de Lambert-Eaton.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

