

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

(RTU)

PROTOCOLE DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES PAR

NAMUSCLA (mexilétine) 167 mg, gélule

pour le traitement symptomatique des myotonies dystrophiques de l'adulte

Juin 2021 – Version 3

<p>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)</p> <p>143-147 Bd Anatole France 93285 Saint Denis Cedex</p> <p>E-mail : rtu@ansm.sante.fr</p>	<p>Lupin Europe Gmbh</p> <p>Hanauer Landstraße</p> <p>139-143, 60314 Frankfurt am Main</p> <p>Allemagne</p> <p><u>Contact France :</u></p> <p>CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES</p> <p>76-78 avenue du Midi</p> <p>63800 COURNON D'AUVERGNE CEDEX</p> <p>Tél : +33 (0) 1 47 04 80 46</p> <p>Email : infomed_pv@csp-epl.com</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CGI	Clinical Global Impression
CIP	Codes Identifiants de Présentation
DRESS	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques
DM	Dystrophie Myotonique
DPH	Phénytoïne
DPM	Disopyramide
ECG	Electrocardiogramme
EI	Effet indésirable
EIG	Événement Indésirable Grave
EMA	European Medicines Agency
EMG	Electromyogramme
FEVG	Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche
HAS	Haute Autorité de Santé
IC 95%	Intervalle de Confiance à 95%
INQoL	Individual Neurological Quality of Life
MC	Myotonie Congénitale
MND	Myotonies Non Dystrophiques
MXT	Mexilétine
PC	Paramyotonie Congénitale
PROMM	Proximal Myotonic Myopathy (Dystrophie myotonique proximale (de type 2))
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RT	Temps de relaxation (<i>relaxation time</i>)
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
TCD	Tocaïnide

La recommandation temporaire d'utilisation (RTU) est une procédure dérogatoire exceptionnelle qui permet de sécuriser une prescription non conforme à l'autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique, dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament concerné est présumé favorable par l'ANSM (cf. Annexe V: Dispositions législatives et réglementaires relatives à la RTU).

1. La spécialité NAMUSCLA

Le médicament concerné par cette RTU est : NAMUSCLA 167 mg, gélule, qui contient de la mexilétine.

La mexilétine est un agent antiarythmique de classe Ib selon la classification de Vaughan Williams.

La mexilétine bloque les canaux sodiques avec une puissance accrue dans les situations d'explosion des potentiels d'action (bloc dépendant de l'utilisation) et/ou d'une dépolarisation prolongée (bloc voltage-dépendant), comme c'est le cas dans les tissus lésés, plutôt que sur l'excitabilité physiologique (bloc au repos ou bloc tonique). Par conséquent, la mexilétine est principalement active sur les fibres musculaires sujettes aux décharges répétées (telles que les muscles squelettiques). Elle soulage les symptômes myotoniques en diminuant la raideur musculaire via la réduction du retard de relaxation musculaire.

Dans le cadre de son AMM, NAMUSCLA est indiqué dans le traitement symptomatique de la myotonie chez les patients adultes atteints de troubles myotoniques non-dystrophiques, et est soumis à prescription hospitalière. Les patients traités par NAMUSCLA nécessitent une surveillance particulière pendant le traitement.

L'ensemble des informations relatives au NAMUSCLA dans le cadre de son AMM sont consultables sur le site de l'Agence européenne des médicaments (EMA) :

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/namuscla>

2. Indication et conditions d'utilisation de NAMUSCLA dans le cadre de la RTU

Dans le cadre de la RTU, NAMUSCLA est indiqué dans le traitement symptomatique des myotonies dystrophiques chez l'adulte.

L'ANSM a élaboré, en concertation avec le laboratoire Lupin Europe GmbH, une RTU visant à sécuriser l'utilisation de NAMUSCLA dans cette indication. En effet, il existe un besoin thérapeutique dans cette population non couverte par l'AMM de NAMUSCLA mais précédemment couverte par l'AMM de MEXILETINE AP-HP, désormais abrogée, et pour laquelle, les données disponibles à ce jour sont en faveur d'un rapport bénéfice/risque présumé favorable de NAMUSCLA (cf. argumentaire, Annexe II).

Dans le cadre de cette RTU, la posologie de NAMUSCLA, ses contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, interactions médicamenteuses et effets indésirables, sont les mêmes que celles et ceux décrits dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'AMM de ce médicament, disponibles sur le site Internet de l'EMA :

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/namuscla>

Il est donc impératif que le médecin prescrivait NAMUSCLA dans le cadre de la RTU prenne connaissance du RCP de NAMUSCLA.

Toutefois, l'utilisation de NAMUSCLA dans le cadre de la RTU, hormis son indication, présente certaines spécificités chez les patients présentant des myotonies dystrophiques par rapport à son utilisation dans le cadre de l'AMM. Ces différences sont détaillées ci-dessous.

- **Contre-indication complémentaire à celles du RCP de NAMUSCLA**
 - En association avec des bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque
- **Mises en garde et précaution d'emploi complémentaires à celle du RCP de NAMUSCLA**

- Effets arythmogènes cardiaques

Compte tenu de l'effet pro-arythmogène des antiarythmiques de classe I, notamment à l'étage ventriculaire, l'utilisation de ce traitement chez les patients traités pour un syndrome myotonique justifie un bilan cardiaque approfondi avant l'instauration du traitement, précocement (par exemple 48 heures après le début) pour évaluer la bonne tolérance cardiologique, puis de manière répétée au cours du suivi. L'apparition d'un trouble du rythme cardiaque doit faire réévaluer dans les plus brefs délais le bénéfice de la poursuite du traitement par la mexilétine.

Les myotonies dystrophiques de type 1 et 2 sont associées à un risque accru de complications rythmiques et conductives. Le rapport bénéfice/risque doit être discuté au cas par cas en fonction du bénéfice sur la myotonie et du risque de complications rythmiques

- Porteurs de stimulateurs cardiaques

Prendre en compte la possibilité d'une élévation de seuil.

Une réévaluation régulière doit être mise en place afin de ne pas poursuivre à long terme le traitement chez un patient n'y répondant pas ou ne tirant aucun bénéfice du traitement.

Le traitement sera également interrompu si le patient développe des anomalies de la conduction cardiaque (par exemple, bloc auriculo-ventriculaire, bloc cardiaque complet permanent, bloc sino-auriculaire), ou si l'une des contre-indications mentionnées ci-dessus est détectée.

Conditions de prescription et de délivrance dans le cadre de la RTU

Dans le cadre de la RTU, NAMUSCLA est soumis aux mêmes conditions de prescription et de délivrance que dans le cadre de son AMM, à savoir que le médicament est soumis à une prescription hospitalière et nécessitant une surveillance particulière pendant toute la durée du traitement.

Modalités de suivi des patients

Les modalités pratiques de suivi des patients traités dans le cadre de la RTU sont décrites dans l'annexe I de ce protocole de suivi.

3. Information des patients

Préalablement à la mise en place du traitement, chaque patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée), doit être informé par le prescripteur sur le médicament et sur les modalités de suivi, ainsi que de la procédure de déclaration des effets indésirables (voir Annexe IV). Une note d'information et une carte d'alerte du patient (voir Annexe III) lui seront remises par le médecin prescripteur avec les explications nécessaires à sa bonne compréhension. Le patient (son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) devra lire ces documents et les présenter à tout médecin consulté.

ANNEXES

<u>Annexe I</u>	Modalités pratiques de suivi des patients traités dans le cadre de la RTU
<u>Annexe II</u>	Argumentaire
<u>Annexe III</u>	Note d'information destinée aux patients Carte d'alerte patient
<u>Annexe IV</u>	Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables
<u>Annexe V</u>	Dispositions législatives et réglementaires relatives à la RTU

ANNEXE I

1. MODALITES PRATIQUES DE SUIVI DES PATIENTS TRAITES DANS LE CADRE DE LA RTU

Visite d'initiation de traitement

Lors de cette visite, le médecin prescripteur :

- Informe le patient (ou son représentant légal ou la personne de confiance qu'il a désignée) de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices susceptibles d'être apportés par ce médicament ainsi que des conditions de prise en charge par l'assurance maladie et s'assure de la bonne compréhension de ces informations ;
- Remet au patient (ou à son représentant légal ou à la personne de confiance qu'il a désignée) :
 - o la note d'information destinée au patient (cf. Annexe III) et la carte d'alerte patient ;
 - o ainsi qu'un numéro de téléphone du médecin prescripteur à joindre en cas de complications (troubles respiratoires, troubles cardiaques etc...);
- Informe, si possible, le médecin traitant du patient ;
- Rédige une ordonnance de NAMUSCLA, incluant le détail de la posologie et porte sur l'ordonnance la mention « **Prescription sous RTU** » ;

Visites de suivi

Le patient sera revu après au moins 1 semaine de traitement, puis après 2 semaines, puis à 1 mois afin de s'assurer de la bonne tolérance du traitement et d'adapter la posologie en fonction de la réponse clinique pour *in fine* fixer la dose d'entretien. Une évaluation cardiaque est recommandée peu après le début du traitement (par ex. dans les 48 heures).

Par la suite le patient sera revu tous les 3 mois jusqu'à la fin du suivi dans le cadre de cette RTU.

Un examen clinique, un ECG et une échographie cardiaque peuvent être réalisés à tout moment en cas de survenue de signes fonctionnels.

Pendant toute la durée du traitement par NAMUSCLA, et en fonction des modifications posologiques, la surveillance cardiaque des patients doit être adaptée, en fonction de la santé cardiaque du patient :

- Chez les patients sans aucune anomalie cardiaque, un suivi régulier par électrocardiogramme (ECG) doit être réalisé (tous les 2 ans ou plus souvent si nécessaire).
- Chez les patients présentant des anomalies cardiaques et chez les patients susceptibles de développer ce type d'anomalies, une évaluation cardiaque détaillée (notamment par ECG) doit être réalisée avant et après toute augmentation de posologie. Pendant le traitement d'entretien, une évaluation cardiaque détaillée, notamment par ECG, monitoring Holter sur 24-48 heures et échocardiographie est recommandée au moins une fois par an, ou plus souvent si cela est jugé nécessaire dans le cadre de l'évaluation cardiaque de routine.

Recueil des effets indésirables (EI)

En cas de survenue d’EI, le prescripteur doit le déclarer dès que possible au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont il dépend géographiquement (voir modalités de déclaration des effets indésirables en Annexe IV) en mentionnant que le patient est traité dans le cadre de la RTU.

En cas d’arrêt de traitement lié à la survenue d’un effet indésirable, le prescripteur doit également procéder à sa déclaration.

Compte-tenu de l’utilisation antérieure connue de mexilétine dans le traitement symptomatique des syndromes myotoniques (dystrophies myotoniques et myotonies non dystrophiques ou canalopathies), aucun suivi particulier en dehors du suivi de pharmacovigilance habituel n’est mis en place dans le cadre de cette RTU.

ANNEXE II

ARGUMENTAIRE POUR L'UTILISATION DE NAMUSCLA DANS LE TRAITEMENT DES DYSTROPHIES MYOTONIQUES

Rationnel

Les syndromes myotoniques comprennent les myotonies non-dystrophiques (ou canalopathies) et les dystrophies myotoniques (DM).

Les DM sont des maladies génétiques autosomiques dominantes dues à la répétition exagérée d'une séquence d'ADN de 3 ou 4 nucléotides, selon le cas, dans le gène DMPK (pour la DM de type 1) ou dans le gène ZNF9 (pour la DM de type 2)¹.

La DM de type 1 (ou maladie de Steinert) est la plus fréquente des DM musculaires de l'adulte. Elle est caractérisée par une atteinte multisystémique associant, à des degrés divers, un déficit musculaire, des troubles du rythme et/ou de conduction cardiaque, une cataracte, une atteinte endocrinienne, des troubles du sommeil et une calvitie².

La DM de type 2 ou PROMM³ est une affection multisystémique, caractérisée par un déficit moteur proximal (ceintures scapulaire et pelvienne) associé à une symptomatologie variée à savoir, de fréquentes myalgies, un tremblement, une atteinte cardiaque avec troubles du rythme et de conduction etc.⁴

En France, 5 personnes sur 100 000 sont concernées par une DM¹. La DM de type 1 a une prévalence estimée à 1/8 000 habitants⁵ et la DM de type 2, une prévalence moyenne estimée à 1/100 000⁴. Il s'agit par ailleurs de simples estimations qui pourraient être inférieures aux prévalences réelles. Il n'existe aucun traitement curatif. Les traitements actuels comprennent une prise en charge multidisciplinaire qui vise à limiter les symptômes et à exercer une surveillance respiratoire et cardiaque⁶.

En France, la spécialité Mexilétine AP-HP 200 mg, qui était disponible jusqu'en janvier 2019 était indiquée dans le traitement symptomatique des syndromes myotoniques (dystrophies myotoniques et myotonies non-dystrophiques ou canalopathies).

Efficacité et sécurité d'emploi

La mexilétine a été approuvée initialement pour le traitement de l'arythmie ventriculaire et est utilisée depuis 1975 et sa posologie est similaire à celle utilisée pour le traitement de la myotonie.

La mise en évidence de l'efficacité et de la sécurité de la mexilétine dans le traitement des DM repose sur un nombre limité d'études cliniques du fait de contraintes méthodologiques.

Elle est néanmoins toujours utilisée dans des pays comme les États-Unis, le Canada et le Japon pour cette indication. Ainsi, il existe de nombreuses données de sécurité post-commercialisation disponibles concernant son utilisation passée et actuelle pour le traitement de l'arythmie couvrant plusieurs milliers de patients-années. En outre, il existe des données de sécurité post-commercialisation disponibles pour son utilisation dans le traitement des troubles myotoniques en France où le médicament est approuvé pour le traitement symptomatique des troubles myotoniques depuis 2010. La surveillance continue de la sécurité après commercialisation ainsi que les données provenant d'études contrôlées et non contrôlées confirment un profil d'innocuité favorable de la mexilétine pour le traitement symptomatique des troubles myotoniques.

La sécurité d'emploi et la tolérance de la mexilétine dans le traitement de la MND ont été démontrées dans de nombreuses études randomisées, contrôlées versus placebo, et sont corroborées par les données post-commercialisation recueillies entre 2005 et 2012.

a/ Etude Logigian et al 2010⁷ :

Type de l'étude	2 essais croisés randomisés, en double aveugle, contrôlés vs placebo
Objectif de l'étude	Déterminer l'efficacité et la tolérance de la mexilétine dans la réduction de la myotonie dans la dystrophie myotonique de type 1 (DM1).
Produits étudiés	Mexilétine 150 mg (essai 1) et 200 mg (essai 2) en gélule
Critère de jugement principal	Délai moyen de décontraction musculaire (temps nécessaire pour que la force de préhension isométrique se relâche avec une réduction de la force de 90% à 5% après une contraction de préhension maximale de 3 secondes).
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> • Événements indésirables • Evaluation des intervalles PR / QTc et de la durée du QRS.
Taille de l'échantillon	Les 2 essais impliquaient chacun au moment de la randomisation 20 patients ambulatoires atteints de DM1 avec une myotonie de préhension ou de percussion à l'examen. Des sorties d'études ont été enregistrés. Au final 18 patients ont été évalués dans chacun des deux essais.
Méthodologie	2 études en cross-over, contrôlées, randomisées, en double aveugle <i>versus</i> placebo
Durée du suivi	7 semaines séparées par une période de sevrage de 4 semaines
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Réduction significative du temps de relaxation de la main de 90% à 5% pour les doses 150 et 200 mg avec respectivement $p=0.0004$ et $p=0.001$.
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s)	Il n'y a été observé ni allongement des intervalles PR (0.68) et QTc ($p=0.16$), ni élargissement significatif de la durée du QRS ($p=0.07$).
Événements indésirables (EI)	Aucun EI significatif à l'une ou l'autre dose n'a été observé. Les EI ont été légers et légèrement plus fréquents avec le traitement à la mexilétine qu'avec le placebo.
EI liés aux traitements	Dans les deux études, les EI ont été plus fréquemment rapportés au cours de la période de traitement à la mexilétine ; 41 patients ont présenté des EI sous mexilétine contre 23 patients sous placebo. La mexilétine a été généralement bien tolérée et il n'y a pas eu d'EI significatif à l'une ou l'autre des doses. Les EI le plus souvent rapportés avec la mexilétine étaient des troubles gastro-intestinaux (31% des patients du groupe combiné mexilétine et 11% du groupe combiné placebo) et des étourdissements (10% dans le groupe combiné mexilétine et aucun événement dans les groupes placebo). Les EI étaient légers sans EIG. Le traitement par la mexilétine a été interrompu en raison d'un EI (diarrhée) chez un patient du groupe recevant 600 mg. La mexilétine n'a entraîné aucun effet significatif sur l'ECG.
EI graves (EIG)	Aucun EIG n'a été rapporté au cours de l'étude.
Décès	Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

b/ H Kwiecinski et al 1992⁸:

Type de l'étude	Etude prospective, en simple aveugle contrôlé vs placebo
Date et durée de l'étude	4 semaines
Objectif de l'étude	Comparant les effets de 4 agents anti-myotoniques : la disopyramide (DPM), la phénytoïne (DPH), la mexilétine (MXT) et la tocainide (TCD) chez 30 patients atteints de troubles myotoniques
Critères de sélection	Un examen neurologique clinique complet, incluant un EMG.
Produits étudiés	La disopyramide (DPM), la phénytoïne (DPH), la mexilétine (MXT) et la tocainide (TCD).
Critère de jugement principal – Critères Composites	<ul style="list-style-type: none">- Test d'ouverture des yeux (temps nécessaire aux patients pour ouvrir les yeux au maximum après fermeture des yeux –exploration de la myotonie de la paupière) ;- Test de décontraction de la main (temps nécessaire aux patients pour ouvrir la main après une prise en main maximale soutenue) ;-Test d'escalier (temps nécessaire aux patients pour monter 10 escaliers, à partir d'une position assise) ;- Electromyogramme (temps de relaxation à l'EMG).
Taille de l'échantillon	30 patients
Méthodologie	L'étude a débuté par un essai en cross-over (placebo vs DPH) chez l'ensemble des patients suivie d'une randomisation entre DPM, TCD et MXT. La sévérité de la myotonie a été évaluée à partir de critères cliniques et électromyographiques, avant et à la fin de chaque phase de traitement de 4 semaines.
Nombre de sujets analysés	Tous les 30 patients ont été analysés.
Durée du suivi	Les patients ont été suivis sur 4 semaines
Résultats inhérents au critère de jugement principal	La MXT et le TCD se sont révélés être les 2 agents anti-myotoniques les plus efficaces dans cette étude. En effet le temps moyen de ces groupes a été significativement diminué après le traitement par MXT ou TCD pour chaque test ($P < 0.01$). Ces observations ont été confirmées sur le temps de relaxation à l'EMG.
EI	Deux patients traités avec de la MXT ont présenté des troubles épigastriques qui ont disparu à la prise d'aliments. Aucune anomalie de l'ECG n'a été observée dans le bras MXT. Après 6 mois, tous les patients étaient toujours traités avec la MXT à la dose initiale, avec des EI minimes.

C/ Revue Cochrane : Trip 2006⁹

Objectif de la revue	Évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements médicamenteux chez les patients atteints de myotonies (DM et MND))
Critères de sélection des études de cette revue	Les études suivantes ont été sélectionnées et analysées : études comparatives, randomisées et quasi-randomisées versus placebo avec traitement actif ou sans traitement. <u>Critère primaire</u> : Réduction de la myotonie clinique. <u>Critères secondaires</u> : (1) temps de relaxation clinique ; (2) temps de relaxation électromyographique ; (3) test de l'escalier ; (4) présence de myotonie à la percussion ; et (5) tolérance.
Collecte et analyse des données	Pas de méta-analyse effectuée. Deux auteurs de cette revue ont extrait les données de façon indépendante sur des formulaires d'extraction normalisés.
Principaux résultats	Au total, 10 essais ayant inclus n=143 répartis en 113 patients avec DM de type 1 et 30 patients avec myotonie congénitale. Les patients étaient traités par 12 médicaments différents : MXT, procaïnamide, DPH, clomipramine, imipramine, benzodiazépines, antagonistes calciques, taurine, prednisone. La qualité méthodologique des études étant faible (peu d'études randomisées, petits effectifs (9 à 30 patients), résultats disponibles uniquement en per-protocole), la réalisation d'une méta-analyse n'a pas été possible.
Conclusion	Les effets bénéfiques de ces médicaments ne pouvaient pas être exclus pour traiter les myotonies et leur utilisation pour traiter des patients atteints de myotonies sévères semble appropriée. Cependant, l'absence de données de bonne qualité et d'études randomisées, ne permet pas de s'assurer de l'efficacité et la sécurité de ces traitements des patients atteints de myotonie

D/Etude MYOMEX¹⁰

Type de l'étude	Phase III, interventionnelle, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, en crossover
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité de la mexilétine dans le traitement symptomatique des MND.
Produits étudiés	Chlorhydrate de mexilétine (200 mg gélule)
Critère de jugement principal	Score de sévérité de la rigidité musculaire, autoévaluée par une échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 100 mm, au cours de la période de traitement. <i>Une réduction de 50 % du score évalué par EVA était considéré comme cliniquement significative.</i>
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> - Test de la chaise sur la période de traitement ; - Score au questionnaire de qualité de vie neuromusculaire individualisée (INQoL) ; - Score d'impression clinique globale (CGI), évalué par le patient et par l'investigateur ; - Préférence des patients pour l'une ou l'autre des périodes de traitement ; - Mesure de l'amplitude du potentiel d'action musculaire composé (CMAP) - Score d'évaluation clinique de la myotonie (CMS) ; - Nombre d'arrêts prématurés pour chacune des périodes de l'étude.
Taille de l'échantillon	<p>Au moment de la rédaction du protocole (2010), 200 patients (114 MC et 86 PC) ont été identifiés par analyse moléculaire dans les 7 centres sélectionnés pour l'étude. D'après l'expérience clinique, 40 à 50% des patients nécessitent un traitement symptomatique de la myotonie. Compte tenu du nombre attendu de patients recrutés, 24 patients (12 de chaque diagnostic) représentent 25% de la population totale. Il a été estimé qu'une réduction de 50% du résultat principal (score VAS de la rigidité) serait un objectif cliniquement significatif.</p> <p>Afin d'obtenir 24 patients avec 2 périodes de traitement analysable, il a été estimé que jusqu'à 40 patients devaient être traités. Les patients retirés de l'étude au cours de la première période devaient être remplacés s'ils refusaient de terminer la deuxième période.</p>
Exposition des patients	Selon le protocole de l'étude, les patients recevaient la mexilétine et le placebo sur 2 périodes de 18 jours. La durée moyenne de traitement effective a été de 18,7 jours avec le placebo et de 19,0 jours avec la mexilétine. L'observance du traitement dans cette étude a été importante ; la prise du traitement a été conforme aux exigences du protocole pour 100% des patients placebo et pour 88% des patients MXT.
EI	<p>Au total, 24 patients (96%) ont présenté au moins un EI au cours de l'étude : 15 (60%) sous MXT et 9 (36%) sous placebo. Ces patients ont présenté un total de 54 EI, plus fréquemment observés chez les patients recevant la MXT (40 EI <i>versus</i> 14 pour le placebo). L'incidence était également plus importante chez les patients avec une PC par rapport aux patients avec une MC (24 EI pour 9 patients <i>versus</i> 16 EI pour 6 patients).</p> <p>Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les suivants : nausées (7,4%), insomnies (7,4%), fatigue (5,6%) et rhinites (5,6%).</p>

EI liés au traitement	Au total, 33 EI ont été considérés comme étant liés aux traitements (8 au placebo et 25 à MXT). Un ECG anormal a été rapporté pour 2 patients mais sans remettre en question le cours du traitement par MXT.
EIG	Seul un EI a été classé comme sévère au cours de l'étude et ayant entraîné le retrait du patient de l'étude. Il s'agit d'une tachycardie observée sous mexilétine chez un homme de 30 ans avec une MC, dans un contexte d'anxiété. L'EI a été considéré comme lié à la MXT.
Décès	Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.
Conclusion	Le profil de tolérance globale de la mexilétine est bon, aucun décès n'a été rapporté dans l'étude.

E/Statland et al., 2012¹¹

Type de l'étude	Phase II, interventionnelle, multicentrique, comparative versus placebo, randomisée en double aveugle, en cross-over
Objectif de l'étude	Déterminer les effets de la mexilétine sur les symptômes et les signes cliniques de la MND.
Critères de sélection	Critères d'inclusion : Patients ≥ 16 ans, ayant des symptômes ou des signes cliniques de NDM ou une myotonie potentielle d'après l'EMG. Critères d'exclusion : Contre-indication à la prise de MXT (insuffisance cardiaque, troubles de la conduction cardiaque, insuffisance rénale ou hépatique).
Produits étudiés	Chlorhydrate de Mexilétine 200 mg, gélule (TEVA Pharmaceutical)
Critère de jugement principal	Sévérité des rigidités musculaires au cours de la 3ème et la 4ème semaine de traitement, évaluée par le patient par un score mesurée par IVR (serveur vocale interactif)
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluation de la douleur, de la fatigue et de la faiblesse musculaires mesurées par l'IVR (serveur vocale interactif) à partir d'appels quotidiens effectués au cours des deux dernières semaines de chaque période - Mesure quantitative de la myotonie de préhension « handgrip myotonia » ; obtenue à l'aide d'un dynamomètre de préhension et d'un système de capture informatisé - Évaluation clinique de la myotonie, au lit du malade : il a été demandé aux participants de fermer les yeux pendant 5 secondes, puis de les ouvrir rapidement ; et de serrer le poing pendant 5 secondes puis de l'ouvrir rapidement. - Evaluation de la myotonie par EMG : une électromyographie par aiguille a été notée (sur une échelle de 1+ à 3+) dans l'abducteur droit inférieur et le tibial antérieur droit. - Scores selon questionnaires INQoL et SF36. - CMAP après un exercice court et long
Taille de l'échantillon	L'objectif de recrutement a été fixé à 54 participants avec des mesures du critère principal disponibles pour les deux périodes de traitement. Cette taille d'échantillon a été déterminée par simulation informatique.
Nombre de sujets analysés	Patients analysés : N=57 <ul style="list-style-type: none"> - Groupe mexilétine → placebo (n=28) ; - Groupe placebo → mexilétine (n=29).

Exposition des patients	L'observance et le respect au protocole de traitement ont été similaires dans les deux groupes. Les rapports entre nombre de gélules prises et distribuées étaient de : <ul style="list-style-type: none"> - Période 1 : 90,2% (MXT) et 92,7% (placebo) ; - Période 2 : 93,0% (MXT) et 92,7% (placebo). Le taux sérique moyen de MXT à la fin des périodes de traitement par le médicament était de 0,54 µg/ml. En référence, avec un traitement antiarythmique par mexilétine et avec une prise quotidienne de 600 à 1200 mg, le taux sérique est compris entre 0,5 et 2,0 µg/ml.
EI	Au total, 35 EI ont été rapporté au cours de cette étude, plus fréquemment observés lors du traitement par MXT (24 <i>versus</i> 11). Les EI les plus fréquents étaient principalement de type gastro-intestinal (9 pour MXT et 1 pour le placebo).
EI liés au traitement	Non précisé.
EIG	Un seul EIG a été rapporté mais non lié à l'étude (symptômes de sevrage aux opiacés).
Décès	Aucun décès n'a été rapporté au cours de cette étude
Conclusion	Le profil de tolérance de la MXT a été bon dans l'ensemble avec un taux d'observance et de respect au protocole thérapeutique élevé.

F/Stunnenberg 2018¹²

Type de l'étude	Phase II, interventionnelle, monocentrique, randomisée, contrôlée versus placebo, avec cross-over, en double-aveugle
Objectif de l'étude	Etude d'efficacité de la mexilétine chez les patients atteints de MND.
Produits étudiés	Chlorhydrate de MXT 200mg (3 fois par jour)
Critère de jugement principal	Réduction de la rigidité musculaire, évaluée par le patient sur une échelle de 1 à 9 (un score élevé correspondant à une grande déficience)
Critère(s) de jugement secondaire(s)	<ul style="list-style-type: none"> - Scores journaliers moyens de l'intensité de la douleur, faiblesse et fatigue musculaire, auto-évaluées par le patient (par IVR) - Score de l'échelle INQoL (échelle 0-100 ; un score élevé indique une gravité plus élevée de la maladie) - Score l'échelle SF- 36, sur la santé mentale et la santé physique (sur une échelle 0-100 ; un score plus faible indique une plus grande gravité de la maladie). - Examen myotonique au lit du malade : les valeurs de la première, la cinquième et la moyenne des 5 tentatives (mesure du temps de relaxation des muscles de la poignée de Main et de la paupière après une forte contraction musculaire de 5 secondes). - Le test Timed Up & Go, à la première, cinquième et à la moyenne des 5 tentatives. Mesure du temps nécessaire pour que le patient se lève d'une chaise, marche 3 mètres, fasse demi-tour, revient et s'assied à nouveau, à une vitesse qu'il a choisie. - Mesures électrophysiologiques : force maximale de la poignée de Main au dynamomètre et niveau de décharge myotonique à l'électromyographie.
Méthode de randomisation	Randomisation par bloc

Méthode d'analyse des résultats	Un modèle hiérarchique bayésien agrégeant les données de chaque essai individuel de type N-of-1 ¹ pour déterminer la probabilité postérieure d'atteindre un effet cliniquement significatif d'une différence supérieure à 0,75.
Exposition des patients	L'observance moyenne était de 94%. Le taux sérique moyen de mexilétine à la fin de la période de traitement était de 1,06 µg/ml. La mexilétine était indétectable au début de chaque période et à la fin de la période de traitement par placebo.
EI	Les EI les plus fréquents étaient des troubles gastro-intestinaux ; ils ont été rapportés chez 21 patients (70%). Aucun trouble du rythme cardiaque ou trouble de la conduction n'a été rapporté au cours de cette étude.
EIG	Un EIG a été observé, il s'agit d'une éruption cutanée, réversible, qui a été jugée liée à la prise du traitement par MXT. Le patient a été sorti d'étude.
Décès	Aucun décès n'a été rapporté au cours de cette étude
Conclusion	La MXT a généralement été bien tolérée et l'incidence des EI liés au traitement était comparable aux études précédentes. L'inconfort gastro-intestinal était l'EI le plus fréquent (70%) et aucune anomalie du rythme cardiaque ou de la conduction cliniquement pertinente n'a été observée.

Données des rapports périodiques de sécurité d'emploi (PSURs)

La mexilétine étant approuvée depuis 1975 comme antiarythmique et depuis 2010 en France pour le traitement symptomatique des troubles myotoniques, les PSURs disponibles fournissent des informations de sécurité d'emploi et de tolérance confortant l'utilisation de la mexilétine au long cours dans le traitement des maladies chroniques.

Les données de sécurité disponibles sont basées sur :

- Quatre (04) PSURs (2010-2012) liés à l'indication approuvée dans les syndromes myotoniques en France (DM et NDM) ;
- Un PSUR français pour la période comprise entre le retrait de la mexilétine (2008) et son approbation dans l'indication de la myotonie (2010), période au cours de laquelle Boehringer Ingelheim – France, a fourni de la mexilétine pour une indication sans alternatives thérapeutiques (myotonie) mais en hors-AMM.
- Un PSUR international (2005-2008) relatif aux indications antiarythmiques, couvrant la période avant l'arrêt de production de la mexilétine.

L'analyse des données de sécurité post-marketing n'a pas mis en évidence de nouveaux problèmes de sécurité liés à l'utilisation de la mexilétine dans les troubles myotoniques.

Conclusion :

Compte-tenu de l'AMM actuelle de NAMUSCLA dans les myotonies non-dystrophiques et de l'AMM antérieure de Mexilétine AP-HP 200 mg dans les dystrophies myotoniques et les myotonies non-dystrophiques, ainsi que les résultats d'étude présentés ci-dessus, les données scientifiques

¹ N-of-1 : Etudes expérimentales en cas unique (single-case experimental designs)

disponibles à ce jour constituent un faisceau d'arguments permettant d'établir que le rapport bénéfique/risque de la mexilétine à la posologie recommandée est présumé favorable dans le traitement symptomatique des dystrophies myotoniques chez l'adulte, dans l'attente de l'évaluation complète du dossier de demande d'extension d'indication au niveau européen.

Références

1. Brignol TN, Urtizbera JA. Principales maladies neuro-musculaires. 7^{éd}. Paris : AFM Théléthon ; 2015
2. Bost M et al. : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=273
3. Dystrophie myotonique proximale (de type 2 – DM2- PROMM : Proximal Myotonic Myopathy) https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?Lng=FR
5. [https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/zoom sur. la maladie de steinert/files/docs/all.pdf](https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/zoom_sur_la_maladie_de_steinert/files/docs/all.pdf)
6. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/mexiletine - ct-9407.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/mexiletine_-_ct-9407.pdf)
7. Logigian EL, Martens WB, Moxley RT 4th, et al. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. Neurology. 2010 ;74(18) :1441-1448.
8. Kwieciński H, Ryniewicz B, Ostrzycki A. Treatment of myotonia with antiarrhythmic drugs. Acta Neurol Scand. 1992;86(4):371-375.
9. Trip J, Drost GG, van Engelen BGM, Faber CG. Drug treatment for myotonia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD004762.
10. Assistance Publique – Hôpitaux de Paris. Clinical Study Report: Efficacy and safety of mexiletine in non-dystrophic myotonias (MYOMEX study). 2017.
11. Statland JM, Bundy BN, Wang Y, Rayan DR, Trivedi JR, Sansone VA, et al. Mexiletine for symptoms and signs of myotonia in nondystrophic myotonia: a randomized controlled trial. JAMA. 2012;308(13):1357-65.
12. Stunnenberg BC, Raaphorst J, Groenewoud HM, Statland JM, Griggs RC, Woertman W, et al. Effect of Mexiletine on Muscle Stiffness in Patients With Nondystrophic Myotonia Evaluated Using Aggregated N-of-1 Trials. JAMA. 2018;320(22):2344-53.

ANNEXE III

NOTE D'INFORMATION DESTINEE AU PATIENT

et

CARTE D'ALERTE DU PATIENT

A remettre au patient avant toute prescription dans le cadre de la

RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION (RTU)

NAMUSCLA (mexilétine) 167 mg, gélule

Dans le cas où le patient serait dans l'incapacité de prendre connaissance de cette information, celle-ci sera remise à son représentant légal ou, le cas échéant, à la personne de confiance qu'il a désignée.

Votre médecin vous a proposé un traitement par NAMUSCLA dans le cadre d'une RTU.

Cette note a pour but de vous informer afin de vous permettre d'accepter en toute connaissance de cause le traitement qui vous est proposé. Elle comprend :

- des informations générales sur les Recommandations Temporaires d'Utilisation (RTU),
- des informations sur le médicament NAMUSCLA,
- les modalités de signalement des effets indésirables par le patient.

Il est important que vous indiquiez à votre médecin si vous prenez ou si vous avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament délivré sans ordonnance.

1. Informations générales sur les RTU

La RTU est un dispositif dérogatoire qui permet la mise à disposition exceptionnelle en France d'un médicament en dehors du cadre de son autorisation de mise sur le marché (AMM), lorsqu'il existe un besoin thérapeutique et que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament est présumé favorable.

Dans ce cadre, NAMUSCLA est disponible chez l'adulte, pour le traitement symptomatique des myotonies dystrophiques.

L'utilisation de NAMUSCLA et la surveillance de tous les patients traités dans le cadre de cette RTU se font en conformité avec le protocole validé par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Bien sûr, votre décision d'accepter un traitement par NAMUSCLA est totalement libre et vous pouvez refuser le traitement si vous le souhaitez.

2. Informations sur NAMUSCLA

NAMUSCLA dispose d'une Autorisation de Mise sur le Marché européenne dans le traitement symptomatique des myotonies non dystrophiques.

Dans le cadre de cette RTU, NAMUSCLA est autorisé dans le traitement symptomatique des myotonies dystrophiques.

Vous trouverez dans chaque boîte de médicament, la notice destinée au patient approuvée dans le cadre de l'AMM européenne de NAMUSCLA. Cette notice est également consultable sur le site de l'Agence Européenne des médicaments (EMA) à l'adresse suivante :

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/namuscla>.

Il est indispensable que vous la lisiez attentivement même si **cette notice contient des informations** relatives au traitement symptomatique des myotonies non dystrophiques, c'est-à-dire une indication différente de celle pour laquelle votre médecin vous a prescrit ce traitement. Vous devez la montrer ainsi que la présente note d'information à tous les médecins que vous pouvez être amené à consulter.

Par ailleurs, votre médecin vous remettra la carte d'alerte du patient, document permettant de vous sensibiliser sur les risques potentiels liés à l'utilisation de NAMUSCLA.

3. Modalités de signalement des effets indésirables par le patient

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice. Vous avez également la possibilité de signaler tout effet indésirable susceptible d'être lié à ce médicament (en précisant que vous êtes pris en charge dans le cadre de la RTU) directement sur le site <https://signalement.social-sante.gouv.fr/> ou à l'aide du formulaire de signalement patient disponible sur le site internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr), rubrique déclarer un effet indésirable. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

Carte d'alerte du patient

NAMUSCLA (chlorhydrate de mexilétine) Carte d'alerte patient(e)

diffusée sous l'autorité de l'ANSM

Cette carte contient des informations de sécurité importantes concernant votre traitement par NAMUSCLA, un médicament qui contient de la mexilétine.

Certains patients sous mexilétine peuvent développer une arythmie cardiaque (battements cardiaques irréguliers) qui peut mettre leur vie en danger.

Les signes d'une arythmie cardiaque sont les suivants :

- La sensation que le cœur bat plus lentement ou plus vite
- Des palpitations
- Une douleur dans la poitrine
- Des maux de tête inhabituels
- Une transpiration
- Des difficultés à respirer, un essoufflement
- Des étourdissements, vertiges ou évanouissements

Si vous présentez l'un de ces signes, contactez immédiatement un service d'urgence.

Suivez toutes les instructions données par votre médecin :
- ne prenez pas plus de 3 gélules de Namuscla par jour
- ne prenez pas une double dose pour compenser une dose oubliée.

Voir au verso de la carte

A COMPLETER

Nom du/de la patient(e) : _____

Nom du médecin : _____

Numéro de téléphone
du médecin : _____

Date de début du
traitement par Namuscla : _____

Traitement précédent par mexilétine (Mexilétine
AP-HP ou Mexitil) ? Oui Non
Si oui, depuis quand ? _____

- Lisez cette carte attentivement
- Conservez-la toujours avec vous (portefeuille / sac à main)
- Signalez à chaque professionnel de santé intervenant dans votre prise en charge :
 - que vous prenez du Namuscla
 - si vous prenez, avez récemment pris ou avez l'intention de prendre tout autre médicament
 - si vous ressentez un quelconque effet indésirable

Avant de commencer le traitement par Namuscla et régulièrement pendant le traitement, vous passerez des examens, notamment un électrocardiogramme (ECG), pour évaluer votre fonction cardiaque. Vous pourriez également avoir besoin d'effectuer des examens avant et après chaque ajustement de dose.
Pour plus d'informations, consultez la notice dans la boîte de NAMUSCLA.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables sur le portail www.signalement-sante.gouv.fr

IPS LUP 0008



Version 1.1, approuvée par l'Autorité nationale
compétente - Avril 2019

ANNEXE IV

RAPPEL SUR LES MODALITES DE RECUEIL DES EFFETS INDESIRABLES

Qui déclare ?

Tout médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien ou sage-femme ayant eu connaissance d'un effet indésirable susceptible d'être dû au médicament, doit en faire la déclaration.

Les autres professionnels de santé peuvent également déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû au médicament dont ils ont connaissance.

Le patient ou son représentant mandaté (personne de confiance qu'il a désignée, associations agréées sollicitées par le patient) peuvent déclarer les effets indésirables qu'il, ou son entourage, suspecte d'être liés à l'utilisation du médicament.

Que déclarer ?

Tous les effets indésirables, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus, d'erreur médicamenteuse, d'exposition pendant la grossesse ou l'allaitement, et d'exposition professionnelle.

Il est en outre vivement recommandé de déclarer au CRPV toute exposition au cours de la grossesse et/ou pendant l'allaitement, même sans effet indésirable.

Quand déclarer ?

Tous les effets indésirables doivent être déclarés dès que le professionnel de santé ou le patient en a connaissance.

Comment déclarer ?

Pour les professionnels de santé :

La déclaration se fait directement sur le site : signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de déclaration d'effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament disponible sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le cadre de la RTU. En cas d'effet indésirable ayant conduit à un arrêt de traitement, remplir également la fiche d'arrêt de traitement.

Pour les patients :

La déclaration se fait directement sur le site : signalement-sante.gouv.fr ou à l'aide du formulaire de signalement patient d'événement(s) indésirable(s) lié(s) à un médicament disponible sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr (rubrique Déclarer un effet indésirable). La prescription de NAMUSCLA dans le cadre de la RTU doit être précisée.

A qui déclarer ?

Tout effet indésirable doit être rapporté au CRPV dont dépend géographiquement le prescripteur ou le patient. Les coordonnées des CRPV sont accessibles sur le site Internet de l'ANSM (rubrique Déclarer un effet indésirable). Si la déclaration a été faite via le portail internet signalement-sante.gouv.fr, celle-ci a été automatiquement prise en compte et ne nécessite pas un envoi au CRPV.

En cas d'exposition au cours de la grossesse ou pendant l'allaitement, même sans effet indésirable, contacter le CRPV dont vous dépendez géographiquement pour la déclaration.

ANNEXE V

Dispositions législatives et réglementaires relatives à la RTU

Généralités

L'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique permet à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) d'élaborer une RTU autorisant la prescription d'une spécialité pharmaceutique disposant d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France, dans une indication ou des conditions d'utilisation non conformes à son AMM.

Il s'agit d'une procédure dérogatoire exceptionnelle, d'une durée limitée à trois ans, renouvelable.

La RTU permet de répondre à un besoin thérapeutique dès lors que le rapport bénéfice/risque du médicament est présumé favorable. Précisément, une spécialité pharmaceutique peut faire l'objet d'une prescription dans le cadre d'une RTU en l'absence de spécialité de même principe actif, de même dosage et de même forme pharmaceutique disposant d'une AMM ou d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte dans l'indication ou les conditions d'utilisation considérées, sous réserve que le prescripteur juge indispensable le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique de son patient. Le prescripteur peut en effet recourir au médicament dans le cadre de la RTU pour répondre aux besoins spéciaux de son patient, appréciés à l'issue d'un examen effectif de ce dernier, et en se fondant sur les considérations thérapeutiques qui lui sont propres.

La RTU peut être modifiée, suspendue ou retirée par l'ANSM si les conditions prévues ci-dessus ne sont plus remplies, ou pour des motifs de santé publique.

Engagement des médecins

Les médecins qui décident de prescrire NAMUSCLA dans le cadre de la RTU s'engagent à respecter le protocole de suivi associé à la RTU et notamment :

- à informer le patient de la non-conformité de la prescription par rapport à l'AMM, des risques encourus, des contraintes et des bénéfices potentiels, en lui remettant la note d'information et la carte d'alerte patient (cf. Annexe III),
- à informer le patient des conditions de prise en charge du traitement par l'assurance maladie et à mentionner sur l'ordonnance « Prescription sous RTU »,

Protocole de suivi

Le protocole de suivi définit les critères de prescription, de dispensation et d'administration du médicament ainsi que les modalités de surveillance des patients traités.

Le protocole de suivi comporte les documents suivants :

1. Une information à destination des prescripteurs sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre la RTU. Les prescripteurs sont par ailleurs invités à consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit consultable sur le site internet suivant : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/namuscla> ;
2. Un argumentaire sur les données relatives à l'efficacité et à la sécurité de NAMUSCLA dans le cadre de la RTU (cf. Annexe II) ;

3. Une note d'information à destination des patients sur les conditions d'utilisation du médicament dans le cadre de la RTU et une information sur les mesures additionnelles de réduction du risque (carte d'alerte du patient) (cf. Annexe III). Le patient peut consulter la notice annexée à l'AMM, présente dans les boîtes de médicament, et également consultable sur le site internet suivant : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/namuscla> ;
4. Un rappel des modalités de déclaration des effets indésirables, ainsi que les modalités de signalement des effets indésirables susceptibles d'être liés à un médicament à destination des patients (cf. Annexe IV) ;
5. Une information sur les dispositions législatives et réglementaires relatives à la RTU (cf. Annexe V).

Le protocole de suivi et ses annexes sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr - rubrique RTU) qui mentionne également la date d'entrée en vigueur de la RTU. Il est également mis à la disposition des prescripteurs concernés par le laboratoire Lupin Europe GmbH.