## CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE (CPC)

**PROTOCOLE D’UTILISATION THERAPEUTIQUE ET DE** **SUIVI** **DES** **PATIENTS** **TRAITES** **PAR**

**NAMUSCLA** **(mexilétine)** **167** **mg,** **gélule**

**dans le** **traitement** **symptomatique** **des** **myotonies** **dystrophiques** **de** **l’adulte**

**Mai 2025** **–** **Version** **5**

**Contact** **France**  **:**

MEDISOL

13 cours Valmy

Tour Pacific Hall Ouest

92800 Puteaux

**Email** : infomedpvfrance@lupin.com

Lupin Europe Gmbh

Hanauer Landstraße

139-143, 60314 Frankfurt am Main

Allemagne

**Agence** **nationale** **de** **sécurité** **du** **médicament** **et** **des** **produits** **de** **santé** **(ANSM)**

**143-147** **Bd** **Anatole** **France** **93285** **Saint** **Denis** **Cedex**

**E-mail** **:** **cpc@ansm.sante.fr**

**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 |
| CPC | Cadre de Prescription Compassionnelle |
| DRESS | Syndrome d’hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques |
| DM | Dystrophie Myotonique |
| DPH | Phénytoïne |
| DPM | Disopyramide |
| ECG | Electrocardiogramme |
| EI | Effet indésirable |
| EIG | Evénement 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) |
| PUT-SP | Protocole d’Utilisation Thérapeutique et de Suivi des Patients |
| RCP | Résumé des Caractéristiques du Produit |
| RT | Temps de relaxation (*relaxation* *time*) |
| TCD | Tocaïnide |

Le cadre de prescription compassionnelle (CPC) est une procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l’article L. 5121-12-1 III du code de la santé publique, qui permet de sécuriser une prescription de médicament dans une indication thérapeutique non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique non couvert, dès lors que le rapport bénéfice/risque de ce médicament dans cette indication est présumé favorable par l’ANSM (cf. Annexe V : Dispositions législatives et réglementaires relatives au CPC).

1. **La** **spécialité** **NAMUSCLA**

**Le** **médicament** **concerné** **par** **ce cadre de prescription compassionnelle 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](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/namuscla)

1. **Indication** **et** **conditions** **d’utilisation** **de** **NAMUSCLA** **dans** **le** **CPC**

Dans le CPC, 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, un CPC 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** **ce** **CPC,** **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**](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/namuscla)

**Il** **est** **donc** **impératif** **que** **le** **médecin** **prescrivant** **NAMUSCLA** **dans** **le** **contexte** **de** **ce** **CPC** **prenne** **connaissance** **du** **RCP** **de** **NAMUSCLA et des mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) validées par l’ANSM, notamment le guide à destination des professionnels de santé. Ce dernier est disponible sur le site internet de l’ANSM : https://ansm.sante.fr/tableau-marr/chlorhydrate-de-mexiletine.**

**Toutefois,** **l’utilisation** **de** **NAMUSCLA** **dans** **le** **contexte** **de** **ce** **CPC,** **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** **CPC**

Dans le contexte du CPC, 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 contexte du CPC sont décrites dans l’annexe I de ce protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients.

1. **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

 **Annexe I Modalités pratiques de suivi des patients traités dans le cadre de prescription compassionnelle**

**Annexe II Argumentaire**

**Annexe III Note d’information destinée aux patients Carte d’alerte patient**

**Annexe IV Annexe V**

**Rappel sur les modalités de recueil des effets indésirables Dispositions législatives et réglementaires relatives au CPC**

## ANNEXE I

1. **MODALITES** **PRATIQUES** **DE** **SUIVI** **DES** **PATIENTS** **TRAITES** **DANS** **LE** **CPC**

*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) :

* + la note d’information destinée au patient (cf. Annexe III) et la carte d’alerte patient ;
	+ 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** **au titre d’un accès compassionnel en dehors du cadre d’une autorisation de mise sur le marché** » ;

*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 contexte de ce CPC.

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 contexte du CPC.

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 contexte de ce CPC.

**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 lamyotonie 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)** | * 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 *versus*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). |
| **Evénements** **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 mexilétinequ'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 recevant600 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 phenytoïne (DPH), la mexilétine (MXT) et la tocaïnide (TCD) chez 30patients atteints de troubles myotoniques |
| **Critères** **de** **sélection** | Un examen neurologique clinique complet, incluant un EMG. |
| **Produits** **étudiés** | La disopyramide (DPM), la phenytoïne (DPH), la mexilétine (MXT) et latocaïnide (TCD). |
| **Critère** **de** **jugement** **principal** **–** **Critères** **Composites** | * 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 4semaines. |
| **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 derelaxation 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 patientsétaient 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.Critère primaire : Réduction de la myotonie clinique.Critères secondaires : (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 étépossible. |
| **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 del’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 desMND. |
| **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.*Une* *réduction* *de* *50* *%* *du* *score* *évalué* *par* *EVA* *était* *considéré* *comme**cliniquement* *significative.* |
| **Critère(s)** **de** **jugement** **secondaire(s)** | * 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** | 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.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'ilsrefusaient de terminer la deuxième période. |
| **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 pour100% des patients placebo et pour 88% des patients MXT. |
| **EI** | 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 *versus* 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 *versus* 16 EI pour 6 patients).Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les suivants : nausées (7,4%),insomnies (7,4%), fatigue (5,6%) et rhinites (5,6%). |

|  |  |
| --- | --- |
| **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 maissans 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 entrainé 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 contexted’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 signescliniques 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 semainede traitement, évaluée par le patient par un score mesurée par IVR (serveur vocale interactif) |
| **Critère(s)** **de** **jugement** **secondaire(s)** | * 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 ducritère 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* 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 :* 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 *versus* 11). Les EI les plus fréquents étaient principalement de type gastro-intestinal (9 pour MXT et 1pour 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 tauxd’observance et de respect au protocole thérapeutique élevé. |

**F/Stunnenberg** **201812**

|  |  |
| --- | --- |
| **Type** **de** **l’étude** | Phase II, interventionnelle, monocentrique, randomisée, contrôlée versusplacebo, 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 échellede 1 à 9 (un score élevé correspondant à une grande déficience) |
| **Critère(s)** **de** **jugement** **secondaire(s)** | * 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-11 pour déterminer la probabilité postérieure d'atteindre un effet cliniquement significatif d'une différence supérieure à0,75. |
| **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 aucuneanomalie 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.
* Deux (02) PSUR (2020-2022) européens liés à l'indication approuvée dans les syndromes myotoniques non-dystrophiques, suite à l’octroi de l’AMM centralisée de NAMUSCLA.

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 présentées 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 bénéfice/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, Urtizberea JA. Principales maladies neuro-musculaires. 7éd. Paris : AFM Théléthon ; 2015
2. Bost M et al. : https://[www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\_Exp.php?Lng=FR&Expert=273](http://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](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=FR)
4. https://www.afm- telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/zoom\_sur.\_la\_maladie\_de\_steinert/files/docs/all.pdf
5. https://[www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/mexiletine\_-\_ct-9407.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/mexiletine_-_ct-9407.pdf)
6. 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.
7. Kwieciński H, Ryniewicz B, Ostrzycki A. Treatment of myotonia with antiarrhythmic drugs. Acta Neurol Scand. 1992;86(4):371-375.
8. Trip J, Drost GG, van Engelen BGM, Faber CG. Drug treatment for myotonia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD004762.
9. Assistance Publique – Hôpitaux de Paris. Clinical Study Report: Efficacy and safety of mexiletine in non-dystrophic myotonias (MYOMEX study). 2017.
10. 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.
11. 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 contexte du

CADRE DE PRESCRIPTION COMPASSIONNELLE (CPC)

**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 contexte d’un CPC.

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 Cadres de Prescription Compassionnelle (CPC),
* 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** **CPC**

Le CPC est une procédure dérogatoire exceptionnelle prévue à l’article L.5121-12-1 III du Code de la santé publique, qui permet de sécuriser une prescription d’un médicament dans une indication thérapeutique non conforme à son autorisation de mise sur le marché (AMM), afin de répondre à un besoin thérapeutique non couvert, dès lors que le rapport entre les bénéfices et les risques du médicament dans cette indication 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 contexte de ce CPC se font en conformité avec le protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients (PUT-SP) 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.

1. **Informations** **sur** **NAMUSCLA**

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

Dans le contexte de ce CPC, NAMUSCLA est disponible 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.](http://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.

1. **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 contexte du CPC) 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**



## ANNEXE IV

**RAPPEL** **SUR** **LES** **MODALITES** **DE** **RECUEIL** **DES** **EFFETS** **INDESIRABLES**

**Qui** **déclare** **?**

Tout médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, infirmier 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 : <https://signalement.social-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](http://www.ansm.sante.fr/) (rubrique Déclarer un effet indésirable). La déclaration doit clairement indiquer que la prescription a été faite dans le contexte du CPC. 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 : <https://signalement.social-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](http://www.ansm.sante.fr/) (rubrique Déclarer un effet indésirable). La prescription de NAMUSCLA dans le contexte d’une cadre de prescription compassionnelle (CPC) 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 <https://signalement.social-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** **au** **CPC**

**Généralités**

L’article L. 5121-12-1 III du code de la santé publique permet à l’Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) d’élaborer un CPC afin de sécuriser 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.

Le CPC 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 au titre d’un CPC 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 d’accès précoce (AAP)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 CPC 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.

Le CPC peut être modifié, suspendu ou retiré 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 l’indication faisant l’objet du CPC s’engagent à respecter le d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients associé au CPC 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 au titre d’un accès compassionnel en dehors du cadre d’une autorisation de mise sur le marché»,

**Protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients**

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

Le protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients comporte les documents suivants :

1. Une information à destination des prescripteurs sur les conditions d’utilisation du médicament dans le contexte du CPC. 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](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/namuscla) ; ainsi que le guide à destination des professionnels de santé contenant des MARR validées par l’ANSM. Ce document est disponible sur le site internet de l’ANSM : <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/chlorhydrate-de-mexiletine>
2. Un argumentaire sur les données relatives à l’efficacité et à la sécurité de NAMUSCLA dans le CPC (cf. Annexe II) ;
3. Une note d’information à destination des patients sur les conditions d’utilisation du médicament dans le CPC 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 boites de médicament, et également consultable sur le site internet suivant : https://[www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/namuscla](http://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 au CPC (cf. Annexe V).

Le protocole d’utilisation thérapeutique et de suivi des patients est disponible sur le site Internet de l’ANSM ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr/) - rubrique CPC) qui mentionne également la date d’entrée en vigueur de la CPC. Il est également mis à la disposition des prescripteurs concernés par le laboratoire Lupin Europe Gmbh.