



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
RECOMMANDATION RENDUE DANS LE CADRE DE LA PROCEDURE
DE PRISE EN CHARGE DEROGATOIRE PREVUE AUX ARTICLES
L.162-17-2-1 ET R.163-26 ET SUIVANTS DU CODE DE LA
SECURITE SOCIALE (CSS)
24 MARS 2021

mexilétine

NAMUSCLA 167 mg, gélule

Prise en charge dérogatoire dans une recommandation temporaire d'utilisation

Laboratoire	LUPIN EUROPE GmbH
Code ATC	C01BB (Antiarythmiques, classe Ib)
Indication(s) concernée(s)	« NAMUSCLA est indiqué dans le traitement symptomatique des myotonies dystrophiques chez l'adulte. »
Population concernée	Au maximum 9 100 patients (cf. paragraphe 06)
Bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire	<input checked="" type="checkbox"/> Avis favorable à la prise en charge à titre dérogatoire <input type="checkbox"/> Avis défavorable à la prise en charge à titre dérogatoire

01 RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE L'ANSM

Date du protocole	Juin 2020 - version 2
Durée de la RTU	3 ans
Protocole ¹	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. Il décrit également les modalités de recueil des données issues de cette surveillance notamment les données d'efficacité, de sécurité d'emploi et les conditions réelles d'utilisation du médicament. L'ensemble des données collectées par les prescripteurs sera recueilli et analysé par les laboratoires concernés et transmis périodiquement à l'ANSM. Les résumés des rapports correspondants, validés par l'ANSM, sont publiés sur son site Internet.

02 CONTEXTE

Suite à l'établissement par l'ANSM, le 2 janvier 2021 d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU)² pour la spécialité NAMUSCLA à base de mexilétine, la Commission de la Transparence s'est autosaisie, comme le permet l'article R. 163-26 du CSS, afin de rendre une recommandation relative au bien-fondé de la prise en charge à titre dérogatoire de cette spécialité dans les indications retenues par l'ANSM.

Pour rappel, l'ANSM élabore des RTU qui sont des procédures dérogatoires exceptionnelles pour encadrer des prescriptions non conformes à l'AMM, sous réserve :

- qu'il existe un besoin thérapeutique
- et que le rapport bénéfice/risque du médicament soit présumé favorable, notamment à partir de données scientifiques publiées d'efficacité et de tolérance.

L'objectif est de sécuriser l'utilisation hors AMM des médicaments grâce à la mise en place d'un suivi des patients organisé par les laboratoires concernés. Les RTU ont une durée maximale de 3 ans renouvelable.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

3.1.1 Indication encadrée par l'ANSM dans la RTU

« NAMUSCLA est indiqué dans le traitement symptomatique des myotonies dystrophiques chez l'adulte. »

¹ En cas de suspicion de risque pour la santé publique ou en cas de manquement à l'obligation de suivi des patients et de recueil d'informations ou si le directeur général de l'ANSM estime que les conditions mentionnées à l'article L. 5121-12-1 du CSP ne sont plus remplies, il peut modifier, suspendre ou retirer la recommandation temporaire d'utilisation.

² La définition et les modalités d'élaboration des RTU sont précisées aux articles L5121-12-1 et R 5121-76-1 à 9 du code de la santé publique.

3.1.2 Indication de l'AMM actuellement prise en charge

Indication	NAMUSCLA est indiqué dans le traitement symptomatique de la myotonie chez les patients adultes atteints de troubles myotoniques non-dystrophiques.
Date de l'avis CT	11/12/2019
SMR/ASMR	SMR important/ASMR IV
Prise en charge	A ce jour, cette indication n'est pas prise en charge.

04 MODALITES D'UTILISATION

Outre le protocole de l'ANSM, il est impératif que le médecin prescrivait NAMUSCLA (mexilétine) dans le cadre de la RTU prenne connaissance du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) annexé à l'AMM (cf <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/namuscla>)

04.1 Posologie et mode d'administration définis par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU

4.1.1 Posologie

Dans le cadre de cette RTU, la posologie de NAMUSCLA (mexilétine) est la même que celle décrite dans le 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>.

04.2 Conditions particulières d'emploi, de prescription et de délivrance définies par l'ANSM dans le protocole de suivi des patients dans le cadre de la RTU

4.2.1 Contre-indications au traitement par NAMUSCLA

Dans le cadre de cette RTU, les contre-indications de NAMUSCLA (mexilétine) sont les mêmes que celles décrites dans le 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>

Toutefois, l'utilisation de NAMUSCLA (mexilétine) dans le cadre de la RTU, hormis son indication, présente certaines spécificités chez les patients ayant des myotonies dystrophiques par rapport à son utilisation dans le cadre de l'AMM, notamment une contre-indication complémentaire à celles du RCP de NAMUSCLA :

- En association avec des bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque.

4.2.2 Mises en garde et précautions d'emploi

Dans le cadre de cette RTU, les mises en garde et précautions d'emploi sont les mêmes que celles décrites dans le 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>

Toutefois, l'utilisation de NAMUSCLA (mexilétine) dans le cadre de la RTU, hormis son indication, présente certaines spécificités chez les patients ayant des myotonies dystrophiques par rapport à son utilisation dans le cadre de l'AMM, notamment des mises en garde et précaution d'emploi complémentaires à celle du RCP de NAMUSCLA (mexilétine) :

- 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.

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

Dans le cadre de la RTU, NAMUSCLA (mexilétine) 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.

05 BIEN FONDE DE LA PRISE EN CHARGE A TITRE DEROGATOIRE

05.1 La maladie

« 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)³.

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 multi systémique 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 calvitie⁴.

La DM de type 2 ou PROMM⁵ est une affection multi systémique, caractérisée par un déficit moteur proximal (ceintures scapulaire et pelvienne) associé à une symptomatologie variée à savoir, de

³ Brignol TN, Urtizbera JA. Principales maladies neuro-musculaires. 7^{éd}. Paris : AFM Théléthon ; 2015

⁴ Bost M et al. : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=273

⁵ Dystrophie myotonique proximale (de type 2 – DM2- PROMM : Proximal Myotonic Myopathy)

https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?Lng=FR

fréquentes myalgies, un tremblement, une atteinte cardiaque avec troubles du rythme et de conduction etc.⁶

En France, 5 personnes sur 100 000 sont concernées par une DM³. La DM de type 1 a une prévalence estimée à 1/8 000 habitants⁶ et la DM de type 2, une prévalence moyenne estimée à 1/100 000⁵**Erreur ! Signet non défini.** Il s'agit par ailleurs de simples estimations qui pourraient être inférieures aux prévalences réelles. »

05.2 Stratégie thérapeutique

Selon le protocole de l'ANSM, « 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 cardiaque⁷. En France, la spécialité MEXILETINE 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).

Place de NAMUSCLA (mexilétine) dans la stratégie thérapeutique :

Selon le protocole de l'ANSM, « 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. »

05.3 Analyse des données disponibles

05.3.1 Données d'efficacité

Selon le protocole de l'ANSM, 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 2010⁸

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).

⁶ https://www.afm-telethon.fr/sites/default/files/flipbooks/zoom_sur_la_maladie_de_steinert/files/docs/all.pdf

⁷ https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/mexiletine_-_ct-9407.pdf

⁸ 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.

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 ($p=0,07$).

b/ H Kwiecinski et al 1992⁹

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.

c/ Revue Cochrane : Trip 2006¹⁰

⁹ Kwieciński H, Ryniewicz B, Ostrzycki A. Treatment of myotonia with antiarrhythmic drugs. Acta Neurol Scand. 1992;86(4):371-375.

¹⁰ Trip J, Drost GG, van Engelen BGM, Faber CG. Drug treatment for myotonia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD004762.

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 MYOMEX¹¹

Type de l'étude	Phase III, interventionnelle, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo, en crossover
Objectif de l'étude	Évaluer 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)	- 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'ils refusaient de terminer la deuxième période.

¹¹ Assistance Publique – Hôpitaux de Paris. Clinical Study Report: Efficacy and safety of mexiletine in non-dystrophic myotonias (MYOMEX study). 2017.

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.
--------------------------------	---

e/ Statland et al., 2012¹²

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)	- 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 - 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.

f/ Stunnenberg 2018¹³

¹² 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.

¹³ 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.

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 ¹⁴ 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.

05.3.2 Données de tolérance

a/ Etude Logigian et al 2010¹⁵

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
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
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.

¹⁴ N-of-1 : Etudes expérimentales en cas unique (single-case experimental designs)

¹⁵ 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.

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 1992¹⁶

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).
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
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/ Etude MYOMEX¹⁷

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)
Taille de l'échantillon	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.

¹⁶ Kwieciński H, Ryniewicz B, Ostrzycki A. Treatment of myotonia with antiarrhythmic drugs. Acta Neurol Scand. 1992;86(4):371-375.

¹⁷ Assistance Publique – Hôpitaux de Paris. Clinical Study Report: Efficacy and safety of mexiletine in non-dystrophic myotonias (MYOMEX study). 2017.

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	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). 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 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.

d/ Statland et al., 2012¹⁸

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)
Nombre de sujets analysés	Patients analysés : N=57 - Groupe mexilétine → placebo (n=28) ; - Groupe placebo → mexilétine (n=29).

¹⁸ 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.

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.

e/ Stunnenberg 2018¹⁹

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)
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.

Selon les données des rapports périodiques de sécurité d'emploi (PSUR) du protocole de l'ANSM, « la mexilétine étant approuvée depuis 1975 comme antiarythmique et depuis 2010 en France pour le traitement symptomatique des troubles myotoniques, les PSUR 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) PSUR (2010-2012) liés à l'indication approuvée dans les syndromes myotoniques en France (DM et NDM) ;

¹⁹ 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.

- 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. »

« En cas de survenue d'un effet indésirable, le prescripteur doit le signaler sur la fiche de suivi (cf. Annexe I du protocole de l'ANSM) et le déclarer dès que possible au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend géographiquement (cf. modalités de déclaration d'effet indésirable en Annexe IV du protocole de l'ANSM) »

05.4 Intérêt de la spécialité pour les patients

Selon l'ANSM, « compte-tenu de l'AMM actuelle de NAMUSCLA (mexilétine) dans les myotonies non-dystrophiques et de l'AMM antérieure de MEXILETINE AP-HP 200 mg dans les dystrophies myotoniques et les myotonies non-dystrophiques, ainsi que les résultats d'études présentés ci-dessus, les données scientifiques 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.»

Compte tenu de ces données, la Commission de la Transparence estime que NAMUSCLA (mexilétine) contribue à l'amélioration ou l'absence de dégradation de l'état de santé du patient dans le traitement symptomatique des myotonies dystrophiques chez l'adulte et que l'intérêt de l'utilisation de NAMUSCLA (mexilétine) dans cette indication est établi.

06 POPULATION CONCERNEE

La population estimée est celle concernée par le champ de l'indication de la RTU, à savoir les patients adultes ayant une myotonie dystrophique.

La DM de type 1 a une prévalence estimée à 1/8 000 habitants⁶ et la DM de type 2, une prévalence moyenne estimée à 1/100 000⁵**Erreur ! Signet non défini..**

Sur la base d'une population française estimée à 67,4 millions d'habitants²⁰, cela conduit à 8 425 patients atteints de DM de type 1 et 674 patients atteints de DM de type 2.

Compte tenu de ces données, la population concernée par l'utilisation de NAMUSCLA (mexilétine) dans l'indication de la RTU peut être estimée à un maximum de 9 100 patients.

07 CONCLUSIONS

Considérant l'ensemble des informations suivantes :

► Les myotonies sont des affections se manifestant par une difficulté à la décontraction musculaire qui constitue un handicap invalidant pouvant altérer la qualité de vie,

²⁰ Source INSEE. Pyramide des âges au 1er janvier 2021, France.

- ▶ La place de la spécialité NAMUSCLA (mexilétine) dans la stratégie thérapeutique,
- ▶ L'analyse des données d'efficacité et de tolérance disponibles,
- ▶ Le fait que l'utilisation de ce médicament ait un intérêt pour les patients,

la Commission de la Transparence estime bien fondée la prise en charge à titre dérogatoire de la spécialité NAMUSCLA (mexilétine) dans le traitement symptomatique des myotonies dystrophiques chez l'adulte.