

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 11 DECEMBRE 2019

*mexilétine*  
**NAMUSCLA 167 mg, gélule**

Première évaluation

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement symptomatique des patients adultes atteints de troubles myotoniques non-dystrophiques.

#### ► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique mais de faible ampleur dans la prise en charge des troubles myotoniques en l'absence de dystrophie musculaire, dites myotonies non-dystrophiques.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement des myotonies congénitales (MC) (anomalies du gène du canal chlore), en cas de retentissement fonctionnel important, est symptomatique. Chez l'adulte, la mexilétine est introduite progressivement, après avis cardiologique (effet proarythmogène). La carbamazépine (TEGRETOL et ses génériques) et la phénytoïne (DI-HYDAN), utilisés hors AMM, sont les alternatives en cas d'intolérance et/ou contre-indication. Le traitement des paramyotonies congénitales (PC) (anomalies du gène canal sodium SCNA1) est symptomatique et débute par le contrôle des facteurs aggravants. La mexilétine est prescrite de la même façon que pour le traitement des MC. Certaines formes de PC sont sensibles à l'acétazolamide (DIAMOX), utilisé hors AMM, qui peut être associé à la mexilétine. Une kinésithérapie peut être utile en complément du traitement médicamenteux.

### **Place de NAMUSCLA dans la stratégie thérapeutique :**

NAMUSCLA (mexilétine) est un traitement symptomatique de première intention pour les patients adultes atteints de myotonies non dystrophiques. Une évaluation cardiaque détaillée et approfondie (ECG, monitoring Holter sur 24-48 heures et échocardiographie) doit être réalisée chez tous les patients afin de déterminer la tolérance cardiaque à la mexilétine.

### **► Recommandations particulières**

L'instauration de traitement par NAMUSCLA (mexilétine) doit être effectuée par un praticien exerçant dans un centre de référence / compétence de pathologie neuro-musculaire.

<b>Motif de l'examen</b>	<b>Inscription</b>
<b>Indication concernée</b>	« NAMUSCLA est indiqué dans le traitement symptomatique de la myotonie chez les patients adultes atteints de troubles myotoniques non-dystrophiques. »
<b>SMR</b>	<b>Important</b>
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Des résultats de 3 études cliniques, à savoir une étude de phase III et 2 études de phase II, montrant un bénéfice clinique de la mexilétine en comparaison au placebo, sur un critère subjectif, la rigidité musculaire, critère de jugement principal des études.</li> <li>- Du caractère exploratoire des résultats portant sur les critères objectifs tels que les paramètres électrophysiologiques (amplitude du potentiel d'action moteur, temps de réalisation de séquences motrices (test de la chaise, test timed up and go) évalués comme critères de jugement secondaires non hiérarchisés.</li> <li>- Du profil de tolérance qui apparaît favorable sur la base des données disponibles,</li> </ul> <p>la Commission considère que NAMUSCLA (mexilétine) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (de niveau IV) dans la prise en charge thérapeutique en tant que traitement symptomatique de la myotonie chez les patients adultes atteints de troubles myotoniques non-dystrophiques.</p>
<b>ISP</b>	NAMUSCLA (mexilétine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>NAMUSCLA (mexilétine) est un traitement symptomatique de première intention pour les patients adultes atteints de myotonies non dystrophiques, excepté dans les myotonies sensibles à l'acétazolamide.</p> <p>L'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par NAMUSCLA (mexilétine) devront être prises lors de réunions de concertation pluridisciplinaires au sein des centres de référence et de compétence des myotonies.</p> <p>La Commission rappelle que conformément au RCP, avant de commencer un traitement par NAMUSCLA (mexilétine), une évaluation cardiaque détaillée et approfondie (ECG, monitoring Holter sur 24-48 heures et échocardiographie) doit être réalisée chez tous les patients afin de déterminer la tolérance cardiaque à la mexilétine. Une évaluation cardiaque est recommandée peu après le début du traitement (par ex. dans les 48 heures). Pendant toute la durée du traitement par NAMUSCLA (mexilétine), et en fonction des modifications posologiques, la surveillance cardiaque des patients doit être adaptée, en fonction de la santé cardiaque du patient (cf. RCP).</p>
<b>Population cible</b>	Le nombre de patients avec myotonie atteints de troubles myotoniques non-dystrophiques peut être estimé à 590 patients.
<b>Recommandations</b>	<p>► <b>Autre demande</b></p> <p>L'instauration et les décisions d'arrêts de traitement par NAMUSCLA (mexilétine) devront être prises lors de réunions de concertation pluridisciplinaires au sein des centres de référence et de compétence des myotonies.</p>

## 01 CONTEXTE

---

**Il s'agit d'une demande d'inscription de NAMUSCLA (mexilétine<sup>1</sup>) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement symptomatique de la myotonie chez les patients adultes atteints de troubles myotoniques non-dystrophiques.**

**NAMUSCLA (mexilétine) a obtenu l'AMM le 18/12/2018.**

Il existe une spécialité à base de chlorhydrate de mexilétine<sup>2</sup>, MEXILETINE AP-HP 200 mg, gélule, indiquée dans le traitement symptomatique des syndromes myotoniques (dystrophies myotoniques et myotonies non dystrophiques ou canalopathies)<sup>3</sup>. Contrairement à MEXILETINE AP-HP, l'indication de NAMUSCLA ne couvre pas les patients atteints de dystrophies myotoniques.

Dans son avis du 11/01/2011, la Commission a estimé que le service médical rendu (SMR) de MEXILETINE AP-HP est modéré chez les patients avec myotonies non dystrophiques ou congénitales sans atteinte cardiaque et faible chez les patients avec dystrophie myotonique de type 1 ou 2 chez lesquels une atteinte cardiaque est fréquente. L'amélioration du service médical rendu est modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge des patients avec myotonies non dystrophiques ou congénitales sans atteinte cardiaque, et l'ASMR est mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients avec dystrophies myotoniques de type 1 ou 2 chez lesquels une atteinte cardiaque est fréquente.

## 02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« NAMUSCLA est indiqué dans le traitement symptomatique de la myotonie chez les patients adultes atteints de troubles myotoniques non-dystrophiques. »

## 03 POSOLOGIE

---

« La dose initiale recommandée de mexilétine est de 167 mg par jour (1 gélule par jour). Après au moins 1 semaine de traitement, en fonction de la réponse clinique, la dose quotidienne peut être augmentée à 333 mg par jour (2 gélules par jour). Après au moins une deuxième semaine de traitement, en fonction de la réponse clinique, la dose quotidienne peut être augmentée à 500 mg par jour (3 gélules par jour).

La dose en traitement d'entretien varie de 167 mg à 500 mg (1 à 3 gélules par jour) en prises régulières au cours de la journée, en fonction de l'intensité des symptômes et de la réponse clinique. La posologie ne doit pas excéder 500 mg/jour. 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. Avant de commencer le traitement par mexilétine, une évaluation cardiaque détaillée et approfondie doit être réalisée. Pendant toute la durée du traitement par mexilétine, la surveillance cardiaque doit être poursuivie et adaptée en fonction de la santé cardiaque du patient (voir contre-indications à la rubrique 4.3 et mises en garde à la rubrique 4.4 du RCP). »

---

<sup>1</sup> Sous forme de chlorhydrate de mexilétine

<sup>2</sup> Initialement, la mexilétine était indiquée dans la prévention des récurrences de tachycardies ventriculaires en tant qu'antiarythmique de classe I b.

<sup>3</sup> L'AGEPS a informé l'ANSM dans un courrier en date du 20 février 2019 de sa décision de ne plus produire la mexilétine à la suite de l'obtention d'une AMM Européenne pour NAMUSCLA.

Les syndromes myotoniques se manifestent par une difficulté à la décontraction musculaire en relation avec un état d'hyperexcitabilité de la membrane de la fibre musculaire<sup>4,5</sup>. Les phénomènes myotoniques peuvent être associés à un déficit musculaire atrophiante en lien avec un processus dystrophique musculaire. Ces tableaux constituent les dystrophies myotoniques dont les principales pathologies sont la maladie de Steinert (DMD1) et le PROMM (Proximal Myotonic Myopathy ou DMD2). L'autre cadre nosologique correspond aux myotonies non dystrophiques (NDM) en lien avec une mutation du gène *CLCN1* codant pour le canal chlore ou du gène *SCN4A* codant pour le canal sodium<sup>6</sup>. Les NDM sont plus rares que les formes dystrophiques et ne se compliquent pas de troubles cardiaques contrairement aux dystrophies myotoniques<sup>7,8</sup>.

Les NDM liées à une anomalie du gène du canal chlore (*CLCN1*) sont les myotonies congénitales de Thomsen (forme de transmission dominante autosomique) et de Becker (forme récessive autosomique). Les NDM par anomalie du gène du canal sodium (*SCN4A*) sont les paramyotonies congénitales (PC), les paralysies périodiques par hyperkaliémie (PPK) et les myotonies du canal sodium (MCS) comprenant les formes fluctuantes, les formes permanentes et les formes sensibles à l'acétazolamide.

La NDM se manifeste par des symptômes de type douleur, faiblesse et fatigue avec une incapacité à relâcher une prise serrée ou à rester debout et/ou assis facilement et un risque accru de chutes. Le diagnostic est réalisé grâce à des approches moléculaires et des tests fonctionnels électromyographiques. Les médicaments utilisés dans les canalopathies musculaires visent à contrôler la myotonie ou les crises de paralysie en agissant directement ou indirectement sur les canaux ioniques impactés<sup>9,10</sup>.

Le traitement de la myotonie congénitale, en cas de retentissement fonctionnel important, est symptomatique. Les médicaments bloquants des canaux sodiques en position ouverte sont des agents pharmacologiques de choix pour le traitement de la myotonie<sup>6</sup>. Chez l'adulte, la mexilétine est introduite progressivement, après avis cardiologique (effet proarythmogène), par palier de 200 mg/semaine jusqu'à un maximum de 200 mg trois fois par jour. La carbamazépine (TEGRETOL et ses génériques) et la phénytoïne (DI-HYDAN), tous deux utilisés hors AMM, sont les alternatives en cas d'intolérance et/ou contre-indication.

La paramyotonie ou myotonie paradoxale congénitale est une maladie de transmission autosomique dominante dont les premiers symptômes apparaissent dès la naissance ou dans les premières années de vie. Elle est caractérisée par son caractère paradoxal s'aggravant à l'effort et par sa prédominance à la face et aux mains. La raideur musculaire est provoquée et aggravée par l'exposition au froid. Le traitement est symptomatique et débute par le contrôle des facteurs aggravants. Les médicaments bloquants des canaux sodiques sont efficaces dans les PC en diminuant le nombre de canaux sodium disponibles à la dépolarisation. La mexilétine est prescrite de la même façon que pour le traitement des MC<sup>6</sup>. Quand les accès paralytiques sont particulièrement invalidants, l'acétazolamide (DIAMOX), utilisé hors AMM, peut être associé à la mexilétine.

Les myotonies du canal sodium regroupent différents syndromes myotoniques non dystrophiques pour lesquels une mutation faux-sens (dominante) de *SCN4A* a été identifiée et qui pourtant ne

<sup>4</sup> Hoffman EP, Lehmann-Horn F, Rüdell R. Overexcited or inactive: ion channels in muscle disease. *Cell* 1995;80(5):681-86. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7534212>

<sup>5</sup> Cannon SC. Pathomechanisms in channelopathies of skeletal muscle and brain. *Annu Rev Neurosci*. 2006;29:387-415. DOI: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.112815

<sup>6</sup> Vicart S. Myotonies non dystrophiques. *EMC - Neurologie*. 2011;8(3):1-7[Article 17-179-A-10]. DOI: 10.1016/S0246-0378(11)53747-9

<sup>7</sup> Trivedi JR, Cannon SC, Griggs RC. Nondystrophic myotonia: challenges and future directions. *Exp Neurol*. 2014;253:28-30. DOI: 10.1016/j.expneurol.2013.12.005

<sup>8</sup> Matthews E, Fialho D, Tan SV, Venance SL, Cannon SC, Sternberg D, et al. The non-dystrophic myotonias: molecular pathogenesis, diagnosis and treatment. *Brain*. 2010;133(Pt 1):9-22. DOI: 10.1093/brain/awp294

<sup>9</sup> Fontaine B. Orphanet. Myotonie congénitale de Thomsen et Becker. Disponible: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=614](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=614)

<sup>10</sup> Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K, Rüdell R, Ulm Muscle Centre. Diagnostics and therapy of muscle channelopathies-- Guidelines of the Ulm Muscle Centre. *Acta Myol*. 2008; 27(3):98-113. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2858942/>

rentrent pas dans la définition clinique et/ou électromyographique des PC. Le traitement fait appel en premier lieu à la mexilétine selon les mêmes modalités que pour les PC et MC, excepté dans les myotonies sensibles à l'acétazolamide<sup>6</sup>.

Dans les NDM, une kinésithérapie peut être utile en complément du traitement médicamenteux.

**Le besoin médical dans la prise en charge de la myotonie est actuellement partiellement couvert par la mexilétine qui dispose d'une AMM (MEXILETINE AP-HP) et par des médicaments utilisés hors AMM.**

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 05.1 Médicaments

Il existe une autre spécialité à base de mexilétine ayant l'AMM dans le traitement symptomatique de la myotonie chez les patients adultes atteints de troubles myotoniques non-dystrophiques.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
MEXILETINE AP-HP 200 mg, gélule  (mexilétine)  Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris) AGEPS	Oui	Traitement symptomatique des syndromes myotoniques (dystrophies myotoniques et myotonies non dystrophiques ou canalopathies).	19/01/2011	<b>Modéré</b> chez les patients avec myotonies non dystrophiques ou congénitales sans atteinte cardiaque, <b>Faible</b> chez les patients avec dystrophie myotonique de type 1 ou 2 chez lesquels une atteinte cardiaque est fréquente.	ASMR III dans la stratégie de prise en charge des patients avec myotonies non dystrophiques ou congénitales sans atteinte cardiaque.  ASMR IV dans la stratégie de prise en charge des patients avec dystrophies myotoniques de type 1 ou 2 chez lesquels une atteinte cardiaque est fréquente.	Oui (collectivités)

Il existe des médicaments utilisés hors-AMM et recommandés dans le traitement symptomatique des myotonies non dystrophiques **Erreur ! Signet non défini.** tels que des médicaments bloquants le canal sodium, à savoir la carbamazépine (TEGRETOL du laboratoire Novartis et génériques) et la phénytoïne (DI-HYDAN du laboratoire Primius Lab) ainsi que l'acétazolamide (DIAMOX du laboratoire Cooper). Ces médicaments sont donc retenus comme des comparateurs cliniquement pertinents.

### 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Dans les NDM, une kinésithérapie peut être utile en complément du traitement médicamenteux.

#### ► Conclusion

**Les comparateurs cliniquement pertinents de NAMUSCLA (mexilétine) est le médicament cité dans le tableau ainsi que les médicaments utilisés hors AMM : TEGRETOL et génériques (carbamazépine), DI-HYDAN (phénytoïne) et DIAMOX (acétazolamide).**

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Royaume-Uni	Evaluation en cours	
Allemagne	Oui	

## 07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de NAMUSCLA (mexilétine) repose sur 3 études cliniques :

- une étude clinique de phase III, randomisée, en double aveugle, en cross over, comparative versus placebo, non publiée (étude MYOMEX)<sup>11</sup>
- 2 études cliniques de phase II versus placebo (Statland 2012<sup>12</sup> et Stunnenberg 2018<sup>13</sup>)

De plus, le laboratoire a fourni une analyse rétrospective d'une cohorte dont les résultats ne sont pas décrits dans l'avis en raison de sa méthodologie rétrospective et de son caractère monocentrique (cohorte suivie dans une clinique à Londres)<sup>14</sup>.

### 07.1 Efficacité

#### 7.1.1 Etude de phase III versus placebo

Référence	Etude MYOMEX
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02336477
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de la mexilétine par rapport au placebo dans le traitement symptomatique des myotonies non dystrophiques.
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, en cross-over.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus) : 6 juin 2011 (premier patient, 1 <sup>ère</sup> visite) au 27 janvier 2014 (dernier patient, dernière visite) Etude conduite dans 6 centres en France (Paris, Lyon, Marseille, Nice, Nantes, Angers)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient âgé de 18 à 65 ans, avec une myotonie congénitale (MC) ou une paramyotonie congénitale (PC) confirmée génétiquement, avec des symptômes myotoniques suffisamment sévères pour justifier un traitement<sup>15</sup>,</li> <li>- Patient naïf de traitement par mexilétine, ou en cas de traitement par mexilétine, celui-ci était arrêté 4 jours avant l'inclusion,</li> </ul>

<sup>11</sup> Étude non publiée, promue par l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP)

<sup>12</sup> Statland JM, et al. Mexiletine for Symptoms and Signs of Myotonia in Non-Dystrophic Myotonia: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2012; 308(13): 1357–65.

<sup>13</sup> Stunnenberg BC, et al. Effect of Mexiletine on Muscle Stiffness in Patients with No dystrophic Myotonia Evaluated Using Aggregated N-of1 Trials. JAMA. 2018 Dec;320(22):2344-53.

<sup>14</sup> Suetterlin KJ, Bugiardini E, Kaski JP, et al. Long-term Safety and Efficacy of Mexiletine for Patients with Skeletal Muscle Channelopathies. JAMA Neurol. 2015 Dec ;72(12) :1531-3.

<sup>15</sup> La sévérité des symptômes était basée des critères cliniques : la myotonie était considérée grave si elle impliquait au moins 2 segments (membre supérieur, membre inférieur ou visage) et des critères invalidants : la myotonie était considérée grave si les patients observés ressentaient des impacts sur au moins 3 des 7 activités quotidiennes énumérées dans la section réservée aux incapacités du SGC (parler, écrire, se nourrir, se laver, se rhabiller, monter dans un escalier). Les patients avec des symptômes myotoniques suffisamment graves pour justifier un traitement étaient ceux avec une myotonie comportant au moins 2 segments et ayant un impact sur au moins 3 activités quotidiennes.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Examens cardiologiques (ECG et échographie) réalisés dans les 3 mois précédents l'inclusion</li> </ul>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient avec des troubles rénaux, hépatiques, respiratoires, cardiaques ou thyroïdiens, ou autres troubles musculaires pouvant interférer avec l'évaluation clinique,</li> <li>- Patient traité par des médicaments pouvant affecter les fonctions musculaires,</li> <li>- Tout évènement pouvant interférer avec la fonction musculaire (infection, traumatisme, fracture...).</li> </ul>
<b>Principaux critères d'exclusion post-randomisation.</b>	Sans objet.
<b>Schéma de l'étude</b>	<p>Le schéma de l'étude est divisé en deux périodes principales : Période I (orange) et Période II (jaune). Avant Période I, il y a une phase de 'Screening' (R) et 'BL' (Baseline) suivie d'un '4-8 jours washout'. Période I dure 18-22 jours et est divisée en deux sous-phases : une phase de titration de Mexilétine (200 mg, augmentant de 200 mg tous les 3 jours jusqu'à 600 mg/jour) et une phase de traitement à 600 mg/jour. Période II dure également 18-22 jours et est divisée en deux sous-phases : une phase de titration de Mexilétine (200 mg, augmentant de 200 mg tous les 3 jours jusqu'à 600 mg/jour) et une phase de traitement à 600 mg/jour. Entre les deux périodes, il y a un 'Cross-over' et un '4-8 jours washout'. Les phases de titration et de traitement sont représentées par des flèches horizontales. Les phases de placebo sont représentées par des rectangles gris.</p> <p>* La phase de titration est réalisée de façon similaire avec le placebo</p>
<b>Traitements étudiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chlorhydrate de mexilétine 200 mg en gélule : traitement débuté à 200 mg/jour, puis augmentation tous les 3 jours pour atteindre 600 mg/jour après 1 semaine</li> <li>- Placebo</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	Score de sévérité de la rigidité musculaire, évalué par le patient, par une échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 100 mm, au cours de la période de traitement. 0 mm correspondant à l'absence de rigidité. Une réduction de 50 % du score évalué par EVA était considéré comme cliniquement significative.
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p><i>Non hiérarchisés :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evolution des résultats au test de la chaise sur la période de traitement</li> <li>- Score au questionnaire de qualité de vie neuromusculaire individualisée (INQoL)</li> <li>- Score d'impression clinique globale (CGI), évalué par le patient et par l'investigateur</li> <li>- Préférence des patients pour l'une ou l'autre des périodes de traitement</li> <li>- Mesure de l'amplitude du potentiel d'action musculaire composé (CMAP)</li> <li>- Score d'évaluation clinique de la myotonie (CMS)</li> <li>- Nombre d'arrêts prématurés pour chacune des périodes de l'étude.</li> </ul>
<b>Taille de l'échantillon</b>	Au moment de la rédaction du protocole, 200 patients (114 MC et 86 PC) ont été identifiés par analyse moléculaire dans les 7 centres de 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 analysables, il a été estimé que jusqu'à 40 patients devaient être dépistés.
<b>Méthode d'analyse des résultats</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Critère principal : comparaison avec un modèle linéaire à effets mixtes ;</li> <li>- Test de la chaise : comparaison par test de <i>Wilcoxon</i> ;</li> <li>- INQoL : comparaison avec un modèle linéaire à effets mixtes ;</li> <li>- CGI : comparaison avec un test de <i>McNemar</i> ;</li> <li>- Préférence des patients : comparaison avec un test binomial ;</li> <li>- CMAP : évaluation par comparaison des valeurs ;</li> <li>- CMS : utilisation du Coefficient de <i>Spearman</i> et du Coefficient <i>Kappa</i> pondéré ;</li> <li>- Nombre d'arrêts prématurés : la différence était évaluée par un test exact de <i>Fisher</i></li> </ul>

## Résultats :

### ► Effectifs

Les analyses ont porté sur les populations suivantes :

- Population ITT : 26 patients (13 MC – 13 PC)
- Population ITTm : 25 patients (13 MC – 12 PC). La tolérance a été évaluée sur cette population.
- Population PP : 22 patients (10 MC – 12 PC).

### ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Dans la population ITTm, l'âge moyen était de 43,0 ans [20 ; 66] ; avec des moyennes d'âge de 40,3 pour les patients atteints de MC et 46,0 ans pour les patients atteints de PC. Les hommes étaient majoritaires (68%). Onze patients ont été antérieurement traités par mexilétine à l'inclusion. La durée du suivi a été de 43 jours (de J-4 à J+39).

### ► Critère de jugement principal évalué par le patient

Dans le groupe mexilétine, le score initial était de 71 versus 16 à la fin du traitement. Dans le groupe placebo, le score initial était de 81 et de 78 à la fin de la période (population mITT).

Il a été mis en évidence une différence statistiquement significative sur le score de rigidité musculaire évalué sur une EVA de 0 à 100 mm en faveur de la mexilétine par rapport au placebo, différence absolue de 32,7 points entre les 2 groupes dans la population totale de l'étude ( $p < 0,001$ , population mITT). Des analyses en sous-groupes à caractère exploratoire en l'absence d'ajustement du risque alpha pour multiplicité des analyses ont suggéré l'efficacité de la mexilétine à la fois dans le sous-groupe MC et dans le sous-groupe PC.

Tableau 1 : évolution des scores de rigidité musculaire (Population mITT)

		Placebo		Mexilétine	
<b>EVA (mm) changement depuis la valeur initiale (V2 ou V4)</b>					
<b>Sous-groupe MC</b>	N	13		13	
	Moyenne (DS)	-7,3 (23,7)		-39,6 (30,2)	
	Médiane	2,0 [-63,14]		-32,0 [-78,35]	
<b>Sous-groupe PC</b>	N	12		12	
	Moyenne (DS)	-10,8 (36,9)		-46,8 (25,1)	
	Médiane	1,0[-94,35]		-50,0 [93,35]	
<b>Population totale de l'étude</b>	N	25		25	
	Moyenne (DS)	-9,0(30,1)		-41,7 (27,7)	
	Médiane	2,0 [-94,35]		-42,0 [-93,35]	

### ► Critères de jugement secondaires non hiérarchisés

Les résultats sur ces critères sont exploratoires.

Il a été suggéré une amélioration après le traitement par la mexilétine, principalement chez les patients atteints de MC au test de la chaise (amélioration médiane de 3,0 secondes). Aucun changement important n'a été observé chez les patients atteints de PC.

Tableau 2 : Test de la chaise, avant et après traitement - population ITTm

		Test de la chaise (secondes) Valeurs absolues			Test de la chaise (secondes) Différences par rapport à V2	
		Avant traitement (V2)	Placebo	Mexilétine	Placebo	Mexilétine
<b>Sous- groupe MC (n=13)</b>	Moyenne	9,1	9,5	5,7	0,5	-3,4
	Médiane	9,0 [4 ; 16]	9,0 [4 ; 20]	6,0 [3 ; 10]	0,0	-3,0
	p				0,008	
<b>Sous- groupe PC (n=12)</b>	Moyenne	5,3	5,3	4,6	0,0	-0,8
	Médiane	5,0 [3 ; 10]	6,0 [3 ; 7]	5,0 [3 ; 6]	0,0 [-3 ; 2]	0,0 [-5 ; 0]
	p				0,021	
<b>Populatio n totale (n=25)</b>	Moyenne	7,3	7,5	5,2	0,2	-2,1
	Médiane	6,0 [3 ; 16]	6,0 [3 ; 20]	5,0 [3 ; 10]	0,0 [-3 ; 4]	-1,0 [-11 ; 0]
	p				0,0007	

Après traitement par mexilétine, la proportion de patients avec des faiblesses musculaires accompagnées de douleurs et de fatigue a été plus faible, tandis qu'elle est restée inchangée dans le groupe placebo. Aucune différence entre la mexilétine et le placebo n'a été observée sur les myotonies.

**Tableau 3 : Nombre de patients avec des symptômes, avant et après traitement – population ITTm**

Symptômes	MC (n=13)	PC (n=12)	Tous patients (n=25)
<b>Myotonies, n (%)</b>			
Avant traitement	12 (92.3)	12 (100.0)	24 (96.0)
Placebo	11 (84.6)	12 (100.0)	23 (92.0)
Mexilétine	13 (100.0)	11 (91.7)	24 (96.0)
<b>Faiblesses musculaires, n (%)</b>			
Avant traitement	13 (100.0)	11 (91.7)	24 (96.0)
Placebo	12 (92.3)	11 (91.7)	23 (92.0)
Mexilétine	11 (84.6)	8 (66.7)	19 (76.0)
<b>Douleurs, n (%)</b>			
Avant traitement	8 (61.5)	7 (58.3)	15 (60.0)
Placebo	9 (69.2)	9 (75.0)	18 (72.0)
Mexilétine	4 (30.8)	4 (33.3)	8 (32.0)
<b>Fatigue, n (%)</b>			
Avant traitement	12 (92.3)	8 (66.7)	20 (80.0)
Placebo	12 (92.3)	8 (66.7)	20 (80.0)
Mexilétine	8 (66.7)	5 (41.7)	13 (52.0)

#### **Impression clinique globale d'efficacité (CGI)**

Les investigateurs ayant jugé l'impression clinique globale ont rapporté une efficacité de la mexilétine chez 92 % des patients (n=24). Le placebo a été jugé inefficace ou faiblement efficace pour 80% des patients (n=25) ( $p < 0,001$ ) (Population ITTm).

L'impression clinique globale jugée et rapportée par les patients était en faveur d'une efficacité de la mexilétine dans 92% des cas (n=25) alors que le placebo était jugé inefficace ou faiblement efficace dans 76% des cas (n=25) ( $p < 0,001$ ) (Population ITTm).

#### **Préférence de traitement des patients et souhait de poursuite de celui-ci**

La préférence des patients était significativement en faveur du traitement par mexilétine (n=20 [80%] ;  $p = 0,0041$ ). Un taux de 92% des patients ont rapporté leur souhait de poursuivre le traitement par la mexilétine.

#### **Mesure de l'amplitude du potentiel d'action musculaire composé (CMAP)**

Une baisse de l'amplitude du CMAP a été observée chez les patients traités par mexilétine contrairement à ceux sous placebo.

#### **Score d'évaluation clinique de la myotonie (CMS)**

Dans les deux formes de myotonies, par rapport aux valeurs de base, il n'a pas été observé d'amélioration du score global de sévérité chez les patients sous placebo (médiane : 0 [-46 ; 35]), contrairement aux patients sous mexilétine (médiane : -27 [-57 ; 2]). Il en a été de même pour le score global d'incapacité.

## 7.1.2 Etudes de phase II versus placebo<sup>12</sup>

### 7.1.2.1 Etude Statland (2012)

Référence	Etude de phase II
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT 00832000
Objectif principal de l'étude	Evaluer les effets de la mexilétine sur les symptômes et les signes cliniques de la myotonie dans les myotonies non dystrophiques
Type de l'étude	Phase II, multicentrique, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, en cross-over
Date et durée de l'étude	23 Décembre 2008 au 30 Mars 2011 Etude sur 7 centres dans 3 pays : Etats-Unis (n=4), Royaume-Uni (n=2), Italie (n=1)
Principaux critères d'inclusion	Patients ≥ 16 ans, ayant des symptômes ou des signes cliniques de NDM ou une myotonie potentielle d'après une électromyographie.
Principaux critères de non inclusion	Contre-indication à la prise de mexilétine (insuffisance cardiaque, troubles de la conduction cardiaque, insuffisance rénale ou hépatique)
Principaux critères d'exclusion post-randomisation.	Sans objet.
Schéma de l'étude	
Traitements étudiés	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chlorhydrate de Mexilétine 200 mg, gélule</li> <li>- Placebo</li> </ul>
Critère de jugement principal	Sévérité des rigidités musculaires au cours de la 3 <sup>ème</sup> et la 4 <sup>ème</sup> semaine de traitement, évaluée par le patient par un score sur une échelle de 1 (sévérité minimale) à 9 (sévérité maximale) mesuré par IVR (serveur vocal interactif)
Critères de jugement secondaires	<p><i>Non hiérarchisés :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluation de la douleur, de la fatigue et de la faiblesse musculaire mesurées par l'IVR (serveur vocal interactif) à partir d'appels quotidiens effectués au cours des deux dernières semaines de chaque période</li> <li>- Mesure quantitative de la myotonie de préhension « handgrip myotonia » à l'aide d'un dynamomètre de préhension et d'un système de capture informatisé</li> <li>- 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</li> <li>- 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</li> <li>- Scores des questionnaires INQoL et SF36</li> <li>- CMAP après un exercice court et long</li> </ul>
Taille de l'échantillon	L'objectif de recrutement a été fixé à 54 participants avec des mesures du critère principal disponibles pour les 2 périodes de traitement. Cette taille d'échantillon a été déterminée par simulation informatique.

## Résultats :

### ► Effectifs

Un total de 57 patients ont été analysés dont groupe mexilétine puis placebo : n=28, groupe placebo puis mexilétine : n=29. Un total de 7 patients a arrêté prématurément l'étude ou a été perdu de vue (n=2 pour effets indésirables, n=1 pour non observance, n=4 n'ayant pas effectué le suivi par téléphone).

### ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

La population de patients inclus dans l'étude était majoritairement masculine (n=33 hommes, n=26 femmes), âgés en moyenne de 42,9 ans [16 ; 68]. Les patients avaient une mutation du canal chlore (n=34), une mutation du canal sodium (n=21) ou sans mutation identifiée (n=4). Parmi les patients inclus, 17 avaient un traitement médicamenteux pour la myotonie avant l'inclusion dont 13 par mexilétine.

Le suivi était réalisé sur 9 semaines.

### ► Critère de jugement principal évalué par le patient

La mexilétine a amélioré significativement la rigidité musculaire selon l'évaluation faite par les patients (par IVR) pour les 2 périodes :

Période 1 : mexilétine 2,53 versus placebo 4,21, différence -1,68 IC95% [-2,66 ; -0,706] p<0,001

Période 2 : mexilétine 1,60 versus placebo 5,27, différence -3,68 IC95% [-3,85 ; -0,139] p=0,04

### ► Critères de jugement secondaires non hiérarchisés

Les résultats sur ces critères sont exploratoires.

La mexilétine était associée à une amélioration de la douleur (mexilétine 1,54 versus placebo 3,17 ; p<0,001), de la fatigue (mexilétine 2,9 versus placebo 3,82 ; p<0,001) et de la faiblesse musculaire (mexilétine 1,96 versus placebo 3,22 ; p<0,001).

Tableau 4 : Résultats sur la douleur, la faiblesse, la fatigue

Critère – Période (No.de participants)	Moyenne du traitement mexilétine (IC95%)	Moyenne du traitement placebo (IC95%)	Estimation de l'effet traitement (IC 95%)	Taille de l'effet	p
IVR: Douleur – Globale (48)	1.54 (0.924, 2.13)	3.17 (2.43, 3.93)	-1.63 (-2.00, -1.26)	-1.36	<0.001
IVR: Faiblesse – Globale (44)	1.96 (1.42, 2.63)	3.22 (2.52, 3.98)	-1.26 (-1.67, -0.861)	-0.994	<0.001
IVR: Fatigue – Globale (49)	2.9 (2.12, 3.68)	3.82 (3.03, 4.53)	-0.918 (-1.30, -0.532)	-0.709	<0.001

La mexilétine a amélioré le temps de relaxation musculaire de 90% à 5% de la force maximale. La durée était de 0,321 secondes chez les patients sous mexilétine versus 0,429 seconde chez les patients sous placebo soit une différence de -0,109, IC95% [-0,177, -0,0560] ; p <0,001.

Le test de contraction isométrique de l'avant-bras (hand-grip test) a nécessité avec la mexilétine 0,164 secondes versus 0,494 secondes avec le placebo;  $\Delta$  -0,330 – IC95% [-0,608 ; -0,124] – p<0,001) et le test de fermeture des yeux (eye closure test) (0,161 secondes versus 0,474 secondes;  $\Delta$  -0,313 – IC95% [-0,602 ; -0,149] – p<0,001).

Les mesures électrophysiologiques de la myotonie ont montré une réponse mitigée. La mexilétine a significativement amélioré la sévérité de la myotonie évaluée par l'électromyographie (abducteur du petit doigt : différence -0,568, IC95% [-0,812, -0,325] ; p<0,001. Il n'a pas été mis en évidence d'association significative entre la mexilétine et les résultats de test électrophysiologique après exercice.

### 7.1.2.2 Etude Stunnenberg 2018

Référence	Etude de phase II
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02045667
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité de la mexilétine chez les patients atteints de myotonie non dystrophique (NDM)
Type de l'étude	Phase II, monocentrique, randomisée, contrôlée versus placebo, avec cross-over, en double-aveugle
Date et durée de l'étude	Date de première inclusion : 21 février 2014 Date de la dernière visite : 10 juin 2015
Principaux critères d'inclusion	Patient ≥ 18 ans, ayant une NDM confirmée génétiquement.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient atteint de dystrophie myotonique de type 1 ou de type 2</li> <li>- Troubles de la conduction cardiaque</li> <li>- Traitement antiarythmique en cours</li> <li>- Traitement pour les myotonies en cours</li> <li>- Insuffisance rénale ou hépatique, historique d'infarctus du myocarde</li> </ul>
Principaux critères d'exclusion post-randomisation.	Sans objet.
Schéma de l'étude	Chaque essai de type N-of-1 <sup>16</sup> comportait de 1 à 4 séries de traitement comprenant 11 semaines chacune : une période de 4 semaines de mexilétine et une période de 4 semaines de placebo, randomisées en blocs, avec un <i>washout</i> d'une semaine entre les périodes de traitement et 2 semaines pour l'analyse statistique intermédiaire à la fin de la période de traitement.
Traitements étudiés	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chlorhydrate de Mexilétine 200 mg, gélule</li> <li>- Placebo</li> </ul>
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) rapporté par IVR (serveur vocal interactif)
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Scores journaliers moyens de l'intensité de la douleur, faiblesse et fatigue musculaire, auto-évaluées par le patient (par IVR)</li> <li>- Score du test INQoL (échelle 0-100 ; un score élevé indique une gravité plus élevée de la maladie)</li> <li>- Score du test 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).</li> <li>- 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).</li> <li>- Le test Timed Up &amp; 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.</li> <li>- Mesures électrophysiologiques : force maximale de la poignée de main au dynamomètre et niveau de décharge myotonique à l'électromyographie</li> </ul>
Taille de l'échantillon	30 patients atteints de NDM ayant terminé l'essai
Méthode d'analyse des résultats	Un modèle hiérarchique bayésien agrégeant les données de chaque essai individuel de type N-of-1 pour déterminer la probabilité postérieure d'atteindre un effet cliniquement significatif d'une différence supérieure à 0,75.

<sup>16</sup> N-of-1 : Etudes expérimentales en cas unique (single-case experimental designs)

## Résultats :

### ► Effectifs

Un total de 30 patients ont été inclus dans l'étude (22 hommes et 8 femmes) ; avec une moyenne d'âge de 43,4 ans [19 ; 65]. Un total de 19 patients avaient une mutation du canal chlore et 11 une mutation du canal sodium. Un total de 3 patients n'a pas terminé l'étude (2 perdus de vue et 1 arrêt en raison de survenue d'événement indésirable). Les analyses ont porté sur 27 patients, dont 23 ont reçu une séquence de traitement et 4 2 séquences de traitement.

### ► Critère de jugement principal

Le score de raideur musculaire de référence pour la population totale était de 6,08 (écart interquartile : 4,71 – 6,80). La valeur moyenne mesurée était de 5,59 (IC95% : [4,73 ; 6,39]) à la fin de la période de traitement par le placebo et de 2,50 (IC95% : [1,77 ; 3,24]) après traitement par mexilétine. La différence moyenne avec la mexilétine était de 3,06 (IC95% : [1,96 ; 4,15]) dans la population totale. La mexilétine a entraîné une réduction moyenne de la raideur musculaire journalière par rapport au placebo de 3,12 (IC95%, 2,46 à 3,78).

### ► Critères de jugement secondaires non hiérarchisés

Par rapport aux valeurs de référence, le traitement par mexilétine a entraîné une réduction significative des scores de douleur (0,70 – IC95% [0,18 ; 1,23]  $p = 0,01$ ), de faiblesse musculaire (1,56 – IC95% [1,05 ; 2,06]  $p < 0,001$ ) et de fatigue (1,27 – IC95% [0,58 ; 1,95]  $p = 0,001$ )

L'étude a mis en évidence une réduction statistiquement significative du temps de relaxation musculaire au cours de la période de traitement par mexilétine.

Tableau 5 : Tests myotoniques au lit du patient

Mesure des critères	Score à Baseline, Moyenne (écart-type)	Changement période Placebo, Moyenne (IC 95%)	Changement période Mexilétine, Moyenne (IC 95%)	Effet du traitement (Placebo - Mexilétine), Moyenne (IC 95%)	p
<b>Myotonie de la poignée de Main</b>					
1 <sup>ère</sup> tentative	3.33 (5.00)	0.46 (-0.30 à -1.23)	-2.39 (-4.22 à -0.55)	-2.85 (-5.28 à -0.42)	0.02
5 <sup>ème</sup> tentative	1.36 (1.25)	0.28 (-0.43 à 0.99)	-0.69 (-1.18 à -0.19)	-0.97 (-2.03 à 0.09)	0.07
<i>CLCN1</i>	0.93 (0.41)	-0.01 (-0.21 à 0.18)	-0.30 (-0.42 à -0.18)	0.04 (-1.11 à 1.19)	0.95
<i>SCN4A</i>	2.59 (3.00)	0.71 (-1.17 à 2.60)	-1.24 (-2.48 à -0.02)	-1.96 (-3.41 à 0.51)	0.009
Interaction génotype x traitement					0.04
Moyenne	2.02 (2.33)	0.29 (-0.17 à 0.76)	-1.14 (-1.95 à -0.34)	-1.44 (-2.66 à -0.22)	0.02
<b>Myotonie à la fermeture des paupières</b>					
1 <sup>ère</sup> tentative	6.70 (7.38)	-0.74 (-2.49 à 1.01)	-4.99 (-8.25 à -1.73)	-4.25 (-8.45 à -0.05)	0.05
5 <sup>ème</sup> tentative	2.24 (3.23)	-0.44 (-1.24 à 0.36)	-1.39 (-2.57 à -0.21)	-0.95 (-2.25 à 0.35)	0.14
Moyenne	3.50 (4.15)	-0.43 (-1.24 à 0.37)	-2.54 (-4.15 à -0.93)	-2.11 (-3.94 à -0.28)	0.03

Au cours de la période de traitement par mexilétine il a été mis en évidence une réduction significative du temps nécessaire au test « timed up & go ».

**Tableau 6 : Test « timed up & go » à la première, cinquième et à la moyenne des 5 tentatives**

Mesure des critères	Score à Baseline, Moyenne (écart-type)	Changement période Placebo, Moyenne (IC 95%)	Changement période Mexilétine, Moyenne (IC 95%)	Effet du Traitement (Placebo - Mexilétine), Moyenne (IC 95%)	p
1 <sup>ère</sup> tentative	10.10 (2.38)	-0.15 (-0.99 à 0.68)	-1.41 (-1.96 à -0.85)	-1.25 (-2.23 à -0.28)	0.01
5 <sup>ème</sup> tentative	8.91 (1.52)	0.29 (-0.45 à 1.03)	-0.70 (-1.13 à -0.27)	-1.00 (-2.01 à 0.03)	0.06
Moyenne	9.51 (1.77)	0.07 (-0.67 à 0.01)	-1.05 (-1.48 à -0.62)	-1.12 (-2.07 à -0.18)	0.02

## 07.2 Qualité de vie

Dans l'étude de phase III versus placebo, il a été mis en évidence dans la population ITTm :

- un effet du traitement pour chaque domaine du questionnaire INQoL ( $p < 0,01$ ) à l'exception de l'effet de traitement attendu.
- un effet sur les valeurs de base pour tous les domaines ( $p \leq 0,002$ ) sauf pour le blocage musculaire, l'image corporelle, l'effet de traitement perçu et l'effet de traitement attendu.
- un effet de période pour la fatigue, la qualité de vie en général, les relations sociales, les émotions, l'indépendance et les activités ( $p < 0,03$ ).

Dans une des 2 études de phase II versus placebo (étude Statland<sup>12</sup>), la mexilétine a amélioré le score physique du questionnaire SF-36 (mexilétine 44,8, placebo 39,2,  $\Delta$  5,58, IC 95% [3,44, 7,72] ;  $p < 0,001$ ) et le score de qualité de vie INQoL (mexilétine 14,0, placebo 16,7,  $\Delta$  -2,69, IC95% [-4,07, -1,30] ;  $p < 0,001$ ).

Dans l'autre étude de phase II versus placebo (étude Stunnenberg<sup>13</sup>), une amélioration de la qualité de vie a été observée dans le groupe traité par mexilétine.

**Tableau 7 : Moyenne des scores SF-36 et INQoL mesurée aux différentes périodes de l'étude**

Mesure des critères	Score à Baseline, Moyenne (écart-type)	Changement période Placebo, Moyenne (IC 95%)	Changement période Mexilétine, Moyenne (IC 95%)	Effet du Traitement (Placebo - Mexilétine), Moyenne (IC 95%)	p
<b>Questionnaire SF-36</b>					
Score de la composante physique	38.26 (7.81)	1.04 (-0.60 à 2.96)	8.66 (5.94 à 11.38)	7.81 (4.72 à 10.88)	<0.001
Score de la composante mentale	50.29 (9.67)	-1.85 (-4.81 à 1.11)	4.77 (0.67 à 8.48)	6.78 (1.64 à 11.92)	0.001
Score INQoL	96.89 (38.49)	-7.22 (-14.5 à -0.29)	-21.44 (-30.90 à -11.95)	-14.22 (-24.71 à -3.74)	0.01

Dans ces 3 études, il est à noter :

- qu'aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole,
- aucun objectif n'a été pré-spécifié au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes dans la population d'intérêt n'ont pas été discutées *a priori*,

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

## 07.3 Tolérance

### 7.3.1 Données issues des études cliniques

#### 7.3.1.1 Etude de phase III versus placebo MYOMEX

La durée moyenne de traitement a été de 18,7 jours avec le placebo et de 19,0 jours avec la mexilétine. Au total, 24 patients (96%) ont eu au moins un événement indésirable (EI) au cours de l'étude : 15 (60%) avec la mexilétine et 9 (36%) avec le placebo.

Un total de 54 EI ont été rapportés au cours de l'étude : davantage chez les patients recevant la mexilétine (40 EI versus 14 avec le placebo).

Les EI les plus fréquemment rapportés sous traitement par mexilétine ont été : insomnie (12% versus 0%), nausées (8% versus 0%), douleurs abdominales (8% versus 0%), vertige (8% versus 0%).

Un ECG anormal a été rapporté pour 2 patients, mais non considéré comme contre-indiquant le traitement par mexilétine. Il n'a pas été observé de modification significative des ECG.

Seul un EI a été classé comme sévère et a entraîné l'arrêt du traitement : 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 mexilétine.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude.

#### 7.3.1.2 Etudes de phase II versus placebo

Au cours de l'étude Statland<sup>12</sup>, 35 EI ont été rapportés et plus fréquemment sous traitement par mexilétine (24 versus 11). Les EI les plus fréquents étaient principalement de type gastro-intestinal (9 avec la mexilétine et 1 avec le placebo). Un seul EI grave a été rapporté mais non lié à l'étude (syndrome sevrage aux opiacés).

Tableau 8 : Evénements indésirables étude de phase 2 versus placebo

Catégorie	Mexilétine	Placebo
Cardiologique	1	1
Constitutionnel	3	0
Dermatologique	1	3
Gastro-intestinale	9	1
Infections	1	3
Lymphatique	0	1
Musculo-squelettique	0	2
Neurologique	5	1
Douleurs	4	0
Total	24	11

Au cours de l'étude Stunnenberg<sup>13</sup>, les EI les plus fréquents étaient des troubles gastro-intestinaux rapportés chez 21 sur 30 patients traités par mexilétine (70%). Aucun trouble du rythme cardiaque ou trouble de la conduction n'a été rapporté au cours de cette étude. Un EI grave a été rapporté : une éruption cutanée, réversible, qui a été jugée liée à la prise du traitement par mexilétine. Le patient a arrêté le traitement.

### 7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Risques importants identifiés	Réactions cutanées sévères (SCAR) Risque d'arythmie cardiaque chez les patients atteints de myotonie dystrophique (Usage hors-AMM) Risque de toxicité des substrats du CYP1A2 à fenêtre thérapeutique étroite tels que la théophylline, la caféine ou la tizanidine Risque de diminution de la clairance de la mexilétine et donc, risque d'effets indésirables de la mexilétine chez les patients présentant une insuffisance hépatique.
-------------------------------	--

Risques importants potentiels	Augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie chez les patients épileptiques Usage hors-AMM chez les enfants
Informations manquantes	Utilisation à long terme chez les patients adultes atteints de troubles myotoniques Effet sur la fertilité et utilisation durant la grossesse Sécurité d'emploi chez les personnes âgées Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère

Pour le risque d'arythmie cardiaque chez les patients atteints de myotonie dystrophique (utilisation hors-AMM) et le risque de diminution de la clairance de la mexilétine et donc, risque d'EI de la mexilétine chez les patients ayant une insuffisance hépatique, une mesure supplémentaire de minimisation de risque, à savoir l'édition de matériel pédagogique pour les professionnels de la santé et une carte d'alerte patient est prévue.

### 7.3.3 Données issues des PSUR

Depuis l'octroi d'une AMM en 2010 de la mexilétine pour le traitement symptomatique des troubles myotoniques en France, 4 PSUR résumant les données de pharmacovigilance disponibles pour la mexilétine (MEXILETINE AP-HP à 200 mg, gélules) chez les patients ayant des troubles myotoniques. Les patients traités en France l'ont été pour les 2 types de myotonies. L'analyse des PSUR n'a pas mis en évidence de signal particulier.

### 7.3.4 Données issues du RCP

« Les effets indésirables les plus fréquemment signalés chez les patients traités par mexilétine sont les douleurs abdominales (12 %), les vertiges (8 %) et les insomnies (12 %).

Les effets indésirables les plus graves signalés chez les patients traités par mexilétine sont le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) et les arythmies (bloc auriculo-ventriculaire, arythmie, fibrillation ventriculaire). »

## 07.4 Résumé & discussion

### ► Efficacité

Les données d'efficacité de NAMUSCLA (mexilétine) reposent sur 3 études cliniques :

- une étude clinique de phase III, randomisée, en double aveugle, en cross over, comparative versus placebo, non publiée (étude MYOMEX). Cette étude comportait 2 phases de traitement de 18 à 22 jours séparées par une semaine de wash out.
- 2 études cliniques de phase II versus placebo (Statland 2012<sup>12</sup> et Stunnenberg 2018<sup>13</sup>)

L'analyse de l'efficacité de l'étude de phase III a porté sur 25 patients (13 myotonie congénitale – 12 paramyotonie congénitale). Dans le groupe mexilétine, le score de rigidité musculaire initial était de 71 versus 16 à la fin du traitement. Dans le groupe placebo, le score initial était de 81 et de 78 à la fin de la période (population mITT). Il a été mis en évidence une différence statistiquement significative faveur de la mexilétine par rapport au placebo ( $p < 0,001$ ) sur le score de rigidité musculaire mesuré à l'aide d'une échelle visuelle analogique allant de 0 à 100 mm (critère de jugement principal) : différence absolue de 33 points, cliniquement pertinente (selon le protocole de l'étude, une baisse de 50% du score était considérée comme cliniquement pertinente). Cette étude comportait de nombreux critères de jugement secondaires non hiérarchisés dont les résultats de nature exploratoires ont été en faveur du groupe mexilétine.

Dans une des études de phase II<sup>12</sup>, 57 patients ont été analysés : groupe mexilétine puis placebo :  $n=28$ , groupe placebo puis mexilétine :  $n=29$ . Le suivi était réalisé sur 9 semaines (2 périodes de 4 semaines séparées d'une semaine de wash out). Le traitement par la mexilétine a amélioré significativement la rigidité musculaire selon l'évaluation faite par les patients (par serveur vocal interactif - IVR) pour les 2 périodes (critère de jugement principal) :

Période 1 : mexilétine 2,53 versus placebo 4,21, différence -1,68 IC95% [-2,66 ; -0,706] p<0,001  
Période 2 : mexilétine 1,60 versus placebo 5,27, différence -3,68 IC95% [-3,85 ; -0,139] p=0,04

Dans l'autre étude de phase II<sup>13</sup>, 30 patients ont été inclus. Chaque essai de type N-of-1 comportait de 1 à 4 séries de traitement comprenant 11 semaines chacune : une période de 4 semaines de mexilétine et une période de 4 semaines de placebo, randomisées en blocs, avec un *washout* d'une semaine entre les périodes de traitement. Il a été mis en évidence une réduction moyenne de la raideur musculaire journalière avec la mexilétine par rapport au placebo de 3,12 (IC95%, 2,46 à 3,78) (critère de jugement principal).

Dans les 3 études, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie (cf. paragraphe 06.2).

### ► Tolérance

Dans l'étude de phase 3, les EI les plus fréquemment rapportés avec la mexilétine ont été : insomnie (12% versus 0%), nausées (8% versus 0%), douleurs abdominales (8% versus 0%), vertige (8% versus 0%). Un ECG anormal a été rapporté pour 2 patients, mais non considéré comme contre-indiquant le traitement par mexilétine. Il n'a pas été observé de modification significative des ECG. Seul un EI a été classé comme sévère au cours de l'étude et ayant entraîné l'arrêt prématuré : une tachycardie observée sous mexilétine.

Dans les 2 études de phase 2, les EI les plus fréquents avec la mexilétine étaient principalement de type gastro-intestinal.

### ► Discussion

Les 3 études mettent en évidence un bénéfice clinique de NAMUSCLA (mexilétine) en comparaison au placebo, sur un critère subjectif, la rigidité musculaire, critère de jugement principal des études. Les paramètres objectifs tels que les paramètres électrophysiologiques (amplitude du potentiel d'action moteur, temps de réalisation de séquences motrices (test de la chaise, test timed up and go) étaient des critères de jugement secondaires non hiérarchisés, dont les résultats sont exploratoires. Le recul d'utilisation de NAMUSCLA (mexilétine) dans les études est limité à un maximum de 4 semaines, ce qui apparait court compte tenu du caractère chronique du traitement. Compte tenu de son mécanisme d'action, une précaution particulière est à apporter aux patients ayant des troubles de la conduction cardiaque. Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il n'est pas attendu d'impact de NAMUSCLA (mexilétine) sur la mortalité, il est attendu un impact sur la morbidité, celui-ci est au mieux modeste, on ne dispose pas de données robustes relatives à l'impact éventuel de NAMUSCLA (mexilétine) sur la qualité de vie.

En conséquence, NAMUSCLA (mexilétine) apporte une réponse partielle au besoin de santé médical partiellement couvert.

On ne dispose pas de données sur un éventuel impact sur l'organisation des soins de NAMUSCLA (mexilétine).

## 07.5 Programme d'études

Les études prévues sont :

- Une étude PASS a pour objet d'évaluer, à long terme, de l'efficacité et la sécurité de la mexilétine chez les patients atteints de symptômes myotoniques (Rapport d'étude final : décembre 2025).
- Une étude interventionnelle de phase III a pour objectif l'évaluation de l'efficacité et la tolérance de la mexilétine chez les patients atteints de dystrophie myotonique de type 1 ou de type 2. Cette étude est en phase de préparation aux Etats-Unis et sera par la suite élargie aux centres européens.
- Une étude de phase IV, rétrospective suivie d'une période prospective, a pour objectif d'observer l'évolution de la dystrophie myotonique, par différents tests fonctionnels, la qualité de vie des patients, leur capacité à réaliser des activités du quotidien, avec une surveillance cardiologique.

Un plan d'investigation pédiatrique de la mexilétine est en cours de développement dans le cadre du traitement symptomatique des troubles myotoniques chez l'enfant.

Le laboratoire envisage le développement d'une formulation galénique à libération prolongée dont le but est d'éviter l'inconfort gastro-intestinal lié à la prise du médicament.

## 08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Le traitement des myotonies congénitales (MC) (anomalies du gène du canal chlore), en cas de retentissement fonctionnel important, est symptomatique. Les médicaments bloquants des canaux sodiques en position ouverte sont des agents pharmacologiques de choix pour le traitement de la myotonie<sup>6</sup>. Chez l'adulte, la mexilétine est introduite progressivement, après avis cardiologique (effet proarythmogène) par palier de 200 mg/semaine jusqu'à un maximum de 200 mg trois fois par jour. La carbamazépine (TEGRETOL et ses génériques) et la phénytoïne (DI-HYDAN), utilisés hors AMM, sont les alternatives en cas d'intolérance et/ou contre-indication.

Le traitement des paramyotonies congénitales (PC) (anomalies du gène canal sodium SCNA1) est symptomatique et débute par le contrôle des facteurs aggravants. Les médicaments bloquants des canaux sodiques sont efficaces dans les PC en diminuant le nombre de canaux sodium disponibles à la dépolarisation. La mexilétine est prescrite de la même façon que pour le traitement des MC<sup>6</sup>. Certaines formes de PC sont sensibles à l'acétazolamide (DIAMOX), utilisé hors AMM, qui peut être associé à la mexilétine<sup>6</sup>. Une kinésithérapie peut être utile en complément du traitement médicamenteux.

### **Place de NAMUSCLA (mexilétine) dans la stratégie thérapeutique :**

NAMUSCLA (mexilétine) est un traitement symptomatique de première intention pour les patients adultes atteints de myotonies non dystrophiques.

L'instauration de traitement par NAMUSCLA (mexilétine) doit être effectuée par un praticien exerçant dans un centre de référence / compétence de pathologie neuro-musculaire.

La Commission rappelle que conformément au RCP, avant de commencer un traitement par NAMUSCLA (mexilétine), une évaluation cardiaque détaillée et approfondie (ECG, monitoring Holter sur 24-48 heures et échocardiographie) doit être réalisée chez tous les patients afin de déterminer la tolérance cardiaque à la mexilétine. Une évaluation cardiaque est recommandée peu après le début du traitement (par ex. dans les 48 heures). Pendant toute la durée du traitement par NAMUSCLA (mexilétine), et en fonction des modifications posologiques, la surveillance cardiaque des patients doit être adaptée, en fonction de la santé cardiaque du patient (cf. RCP).

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

## 09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 09.1 Service Médical Rendu

- ▶ 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.
- ▶ NAMUSCLA (mexilétine) est un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de NAMUSCLA (mexilétine) est modeste.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques avec AMM ou utilisées hors AMM.
- ▶ NAMUSCLA (mexilétine) est un traitement symptomatique de première intention pour les patients adultes atteints de myotonies non dystrophiques, excepté dans les myotonies sensibles à l'acétazolamide.

#### ▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de sa rareté (cf. paragraphe 09.3 Population cible),
- du besoin médical partiellement couvert par la mexilétine qui dispose d'une AMM (MEXILETINE AP-HP) et par des médicaments utilisés hors AMM,
- de l'absence de donnée robuste sur l'impact de NAMUSCLA (mexilétine) sur la qualité de vie,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins (hospitalisation, EI, ...)
- de la réponse partielle de NAMUSCLA (mexilétine) au besoin identifié compte tenu des données disponibles de 3 études montrant un bénéfice clinique de la mexilétine en comparaison au placebo, sur un critère subjectif, la rigidité musculaire, critère de jugement principal des études. Les critères objectifs tels que les paramètres électrophysiologiques n'ont été évalués qu'en tant que critères de jugement secondaires non hiérarchisés, leurs résultats sont par conséquent exploratoires. Le recul d'utilisation de NAMUSCLA (mexilétine) dans les études est limité à un maximum de 4 semaines.

NAMUSCLA (mexilétine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NAMUSCLA (mexilétine) est important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 65%**

### 09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- Des résultats de 3 études cliniques, à savoir une étude de phase III et 2 études de phase II, montrant un bénéfice clinique de la mexilétine en comparaison au placebo, sur un critère subjectif, la rigidité musculaire, critère de jugement principal des études.
- Du caractère exploratoire des résultats portant sur les critères objectifs tels que les paramètres électrophysiologiques (amplitude du potentiel d'action moteur, temps de réalisation de séquences motrices (test de la chaise, test timed up and go) évalués comme critères de jugement secondaires non hiérarchisés.
- Du profil de tolérance qui apparaît favorable sur la base des données disponibles,

la Commission considère que NAMUSCLA (mexilétine) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (de niveau IV) dans la prise en charge thérapeutique en tant que traitement symptomatique de la myotonie chez les patients adultes atteints de troubles myotoniques non-dystrophiques.

### 09.3 Population cible

Les NDM sont des maladies rares, hétérogènes dont la prévalence est insuffisamment documentée. Les quelques données disponibles suggèrent que la prévalence globale pourrait être estimée à 1 pour 100 000 personnes avec quelques formes plus présentes que d'autres<sup>17</sup>. La prévalence des NDM peut être au-dessus de la moyenne dans certaines régions à cause de l'effet fondateur<sup>18</sup>, notamment dans le nord de la Finlande et de la Norvège. Dans ces régions, la NDM présente des prévalences plus élevées allant jusqu'à 9 pour 10 000 personnes<sup>19</sup>.

L'une des rares études spécifiques à un pays a été réalisée en 2011 sur la population anglaise et a estimé cette prévalence à 0,88 pour 100 000 personnes<sup>20</sup>. Sur cette base, le nombre de patients atteints de myotonies non dystrophiques en France pourrait être approximativement estimé à 590 patients.

Une analyse exploratoire a été réalisée sur la base de données PMSI couvrant une période de 5 ans (2012 à 2016) dont l'objectif était de décrire et mieux comprendre les raisons d'hospitalisation des patients atteints de troubles myotoniques et d'estimer la population cible<sup>21</sup>. Au cours de la période étudiée, entre 2 168 et 2 512 patients différents ayant un trouble myotonique ont été hospitalisés par an, dont 2 493 patients différents durant l'année 2016 :

- Le sex-ratio était proche de 1:1 (50,42% des femmes)
- Les patients avaient en moyenne 43,82 ans (écart-type = 18,35)
- L'âge minimum était de 0 et l'âge maximum était de 94 ans.

Les limites de cette analyse résident dans l'absence de discrimination dans la codification des populations de patients consultant pour une DM et une NDM.

**Le nombre de patients avec myotonie atteints de troubles myotoniques non-dystrophiques peut être estimé à 590 patients.**

## 010 AUTRE RECOMMANDATION DE LA COMMISSION

### ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### ► Autre demande

L'instauration de traitement par NAMUSCLA (mexilétine) doit être effectuée par un praticien exerçant dans un centre de référence / compétence de pathologie neuro-musculaire.

<sup>17</sup> Trivedi JR, Bundy B, Statland J, Salajegheh M, Rayan DR, Venance SL, et al. Non-dystrophic myotonia: prospective study of objective and patient reported outcomes. *Brain*. 2013;136(Pt 7):2189-200. DOI: 10.1093/brain/awt133.

<sup>18</sup> L'effet fondateur correspond à la perte de la variation génétique qui se produit lorsqu'une nouvelle population est établie par un très petit nombre d'individus appartenant à une population plus grande

<sup>19</sup> Hahn C, Salajegheh MK. Myotonic disorders: A review article. *Iran J Neurol*. 2016; 15(1):46-53. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4852070/>

<sup>20</sup> Horga A, Raja Rayan DL, Matthews E, Sud R, Fialho D, Durran SC, et al. Prevalence study of genetically defined skeletal muscle channelopathies in England. *Neurology*. 2013;80(16):1472-5.

<sup>21</sup> Mahi L, Lafuma A, Torretton E, De Antonio M, Bassez G. Myotonic Disorders : Analysis from the French DRG-based information system (PMSI). *Value health*. 2018; ISPOR Europe 2018. 10-14 November 2018 | Barcelona, Spain.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 6 novembre 2019 Date d'audition du laboratoire : 11 décembre 2019
Parties prenantes	Non
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<b><u>NAMUSCLA 167 mg, gélule</u></b> <b>B/30 (CIP : 34009 301 721 2 4)</b> <b>B/50 (CIP : 34009 301 721 3 1)</b> <b>B/100 (CIP : 34009 301 721 4 8)</b> <b>B/200 (CIP : 34009 550 625 8 5)</b>
Demandeur	Laboratoire LUPIN EUROPE GmbH
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 18/12/2018 Plan de gestion des risques
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament orphelin (date d'octroi du statut : 08/11/2018) Médicament à prescription hospitalière (PH)
Classification ATC	C                    Système cardiovasculaire C01                Médicament en cardiologie C01B              Antiarythmiques, classe I et III C01BB            Antiarythmiques, classe Ib