

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

RESUME DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°9

SIRDALUD® (tizanidine) 4 mg, comprimé sécable

Période du 5 mai 2018 au 31 octobre 2018

1. Introduction

La tizanidine (Sirdalud®) 4 mg, comprimé sécable, fait l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte depuis le 24 septembre 2013 dans le traitement de la spasticité due à des troubles neurologiques d'origine cérébrale ou médullaire en cas d'échec ou d'intolérance aux autres traitements antispastiques. L'ATU de cohorte, encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT), a démarré le 5 mai 2014, le premier patient a été inclus le 6 mai 2014.

2. Données recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte protocolisée

2.1. Données cliniques et démographiques recueillies

2.1.1. *Sur la période considérée*

Entre le 5 mai 2018 et le 31 octobre 2018, 21 patients ont été inclus¹ dans l'ATU de cohorte et 19² patients ont été considérés comme nouvellement traités sur cette période (dont 13 hommes et 6 femmes). L'âge moyen au moment de l'inclusion était $43,36 \pm 11,33$ ans, avec un âge médian de 44,55 ans.

Douze patients présentaient une spasticité d'origine médullaire (63,2%), 4 une spasticité d'origine cérébrale (21,1%), et 3 une spasticité à la fois d'origine cérébrale et médullaire (15,8%). Tous les patients avaient au moins un traitement antérieur de la spasticité parmi lesquels du baclofène pour 100% des patients, du dantrolène pour 52,6% des patients, des benzodiazépines pour 36,8% des patients et de la toxine botulique pour 63,2% des patients.

La pathologie des patients a été évaluée à l'aide :

- De 2 échelles évaluant la spasticité du patient :
 - o Echelle d'Ashworth modifiée : évaluée chez 16 patients, avec un score moyen de $3,31 \pm 0,95$,
 - o Echelle de spasme de Penn : évaluée chez 13 patients avec un score moyen de $2,00 \pm 1,22$,
- D'une échelle évaluant le handicap du patient : le score EDSS (uniquement pour les patients atteints de sclérose en plaques) : évalué chez 4 patients, avec un score moyen $5,88 \pm 2,36$.

La posologie d'initiation envisagée des patients nouvellement traités était comprise entre 2 mg par jour et 12 mg par jour avec une posologie médiane de 6 mg par jour, conformément à la posologie préconisée dans le Protocole d'Utilisation Thérapeutique. Enfin, les prescripteurs avaient prévu d'associer au moins un traitement concomitant au Sirdalud® pour 11 patients (57,9%).

Aucune fiche de suivi ou d'arrêt n'a été reçue pour les patients nouvellement traités sur la période.

¹ Patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été validée sur la période

² Patients pour lesquels une 1^{ère} commande de Sirdalud® a été honorée durant la période

2.1.2. En cumulé

2.1.2.1. Caractéristiques des patients traités :

Depuis que l'ATUc a démarré le 5 mai 2014, 319 patients ont été inclus³ dans l'ATU de cohorte et 305 patients ont été considérés comme traités⁴ (192 hommes et 113 femmes, sexe ratio de 1,7 homme pour 1 femme). Parmi les patients traités, 128 étaient précédemment traités dans l'ATU nominative. Une fiche d'arrêt de traitement a été reçue pour 69 patients.

L'âge moyen des patients traités au moment de la demande d'accès était de $51,76 \pm 14,00$ ans, avec un âge médian de 52,56 ans.

Parmi les patients traités dans l'ATU de cohorte, 163 patients (54,3%) présentaient une spasticité uniquement d'origine médullaire, 78 patients (26,0%) une spasticité uniquement d'origine cérébrale et 55 patients (18,3%) une spasticité d'origine à la fois cérébrale et médullaire.

La quasi-totalité (97,0%) des patients avait déjà reçu au moins un traitement antérieur de la spasticité, parmi lesquels du baclofène pour 94,4% des patients, du dantrolène pour 61,0% des patients, de la toxine botulique pour 39,3% des patients et des benzodiazépines pour 38,4% des patients. De plus, les prescripteurs avaient prévu d'associer au moins un traitement concomitant au Sirdalud[®] pour 182 patients (59,7%).

Aucun examen réalisé avant la mise sous traitement n'a contre-indiqué l'inclusion des patients.

La pathologie a été évaluée selon :

- L'échelle d'Ashworth modifiée (évaluée chez 281 patients) :
 - avec un score moyen à l'inclusion dans l'ATU de cohorte de $3,10 \pm 1,02$, chez les patients précédemment traités dans l'ATU nominative,
 - avec un score moyen de $3,33 \pm 0,86$ chez les patients ayant initié le traitement dans le cadre de l'ATU de cohorte.
- L'échelle de spasme de Penn (évaluée chez 205 patients) :
 - avec un score moyen à l'inclusion dans l'ATU de cohorte $1,63 \pm 1,02$ chez les patients précédemment traités dans l'ATU nominative,
 - avec un score moyen de $2,20 \pm 1,16$ chez les patients ayant initié le traitement dans le cadre de l'ATU de cohorte.
- Le score EDSS (uniquement pour les patients atteints de sclérose en plaques) (évalué chez 69 patients) :
 - avec un score moyen à l'inclusion dans l'ATU de cohorte de $6,93 \pm 1,47$ chez les patients précédemment traités dans l'ATU nominative,
 - avec un score moyen de $6,52 \pm 1,91$ chez les patients ayant initié le traitement dans le cadre de l'ATU de cohorte.

Pour les patients initiant le traitement par Sirdalud[®] dans l'ATU de cohorte, la posologie d'initiation envisagée était comprise entre 2 mg et 16 mg par jour (avec une posologie médiane de 6 mg/jour) et pour les patients déjà traités par Sirdalud[®] avec une ATU nominative, la posologie d'entretien envisagée était comprise entre 2 et 36 mg par jour (avec une posologie médiane de 12 mg/jour). Ces posologies correspondent aux préconisations du Protocole d'Utilisation Thérapeutique.

³ Patients pour lesquels une fiche de demande d'accès a été validée depuis le début de l'ATU de cohorte

⁴ Patients pour lesquels au moins une commande a été honorée depuis le début de l'ATU de cohorte

2.1.2.2. Données recueillies lors du suivi :

Surveillance biologique et pression artérielle :

Les résultats de transaminases et de pression artérielle mesurés au cours du suivi n'ont pas montré d'anomalies significatives.

Evolution de la spasticité et du score EDSS:

Pour chaque visite, l'évolution des échelles a été déterminée entre la demande d'accès au traitement et la visite de suivi. Les scores d'échelle d'Ashworth modifiée, de Penn et d'EDSS sont restés relativement stables au cours du suivi chez les patients ayant initié le traitement dans le cadre de l'ATU nominative et dans le cadre de l'ATU de cohorte.

Schéma thérapeutique :

Concernant les patients ayant initié le traitement dans le cadre de l'ATU nominative, la posologie a été augmentée chez 7 patients : en raison de la persistance de la spasticité (n=6) ou pour améliorer l'effet (n=1).

La posologie a été diminuée chez 6 patients au cours du suivi. Ces diminutions de posologie avaient pour objectif principal la recherche de la dose minimale efficace pour 4 patients et du meilleur rapport bénéfices/risques pour 1 patient. Pour 1 patient, la posologie a été diminuée en raison d'une diminution de la spasticité et d'un effet de somnolence. De plus, la posologie a été diminuée progressivement pour un patient, ce qui a provoqué une majoration de la spasticité à l'origine d'une nouvelle augmentation de la posologie. Enfin, un arrêt temporaire a été reporté pour une suspicion de bénéfice insuffisant.

Pour les patients ayant initié le traitement dans le cadre de l'ATU de cohorte, la posologie a été augmentée pour 18 patients : en raison d'une efficacité insuffisante ou d'une spasticité persistante (n=8), d'une majoration de leur spasticité (n=6), en raison d'une bonne efficacité (n=3) ou de l'instauration du traitement (n=1).

D'autre part, la posologie a été diminuée pour 13 patients au cours du suivi en raison d'un effet indésirable pour 6 patients (4 pour somnolence, 1 pour fatigue, 1 pour accentuation des besoins mictionnels), du bon contrôle de la spasticité pour 2 patients et en raison de l'efficacité du traitement pour un patient. De plus, la posologie de 2 patients a été augmentée initialement jusqu'à la dose maximale puis a été diminuée en raison d'une fatigue pour un patient et de l'augmentation des transaminases pour un autre patient. Un patient a diminué sa posologie durant une hospitalisation en court séjour, du fait d'un stock insuffisant. La posologie a été réduite pour 1 patient en raison d'un doute sur l'efficacité du traitement et afin d'en évaluer son impact. Enfin, un patient a souhaité diminuer son traitement afin d'essayer d'arrêter le traitement, et un seul arrêt temporaire a été reporté au cours du suivi pour un patient qui souhaitait faire un test.

Les posologies rapportées sur les fiches de suivi correspondaient toutes aux recommandations du Protocole d'Utilisation Thérapeutique.

Données à l'arrêt du traitement :

Depuis le début de l'ATU de cohorte, 69 fiches d'arrêt ont été réceptionnées (21 patients ayant initié le traitement sous ATU nominative et 48 patients ayant initié le traitement sous ATU de cohorte). Les principales raisons d'arrêt invoquées étaient un effet thérapeutique non satisfaisant (n=22), un effet indésirable lié au Sirdalud® (n=13), le souhait du patient d'interrompre le traitement (n=9), la mise en place d'une pompe à baclofène (n=5) et le décès non lié au Sirdalud® (n=7).

2.2. Données de pharmacovigilance

2.2.1. Sur la période considérée

Durant la période couverte par ce rapport, 12 cas (dont 5 cas graves) pour 28 effets indésirables (EI) (dont 12 EI graves) ont été rapportés. Sept nouveaux patients ont présenté au moins 1 EI et aucun cas d'issue fatale n'a été rapporté. Deux cas ont conduit à une modification du traitement par Sirdalud®, 1 cas a conduit à son interruption et 5 cas à son arrêt.

Les SOC les plus représentés sont les troubles généraux et anomalies au site d'administration (7 EI), les affections du système nerveux (6), les affections psychiatriques (4) et gastro-intestinales (3). Au total, 18 EI étaient attendus, 10 inattendus. Aucun signal de sécurité n'a été identifié sur la période.

2.2.2. En cumulé

Depuis le début de l'ATU, 54 cas (dont 23 cas graves) pour 108 effets indésirables (EI) (dont 43 EI graves) ont été rapportés. Cinquante-quatre patients ont présenté au moins 1 EI et 2 cas d'issue fatale ont été rapportés (les cas avec évolution fatale ne sont pas considérés comme reliés à Sirdalud®). Neuf cas ont conduit à une modification du traitement par Sirdalud®, 2 cas ont conduit à son interruption et 28 cas à son arrêt. Les SOC les plus représentés sont les affections du système nerveux (26 EI), les troubles généraux et anomalies au site d'administration (22) et les affections gastro-intestinales (15). Au total, 61 EI étaient attendus, 47 inattendus. Aucun signal de sécurité n'a été identifié depuis le début de l'ATU.

3. Conclusion

Depuis le démarrage de l'ATU de cohorte Sirdalud® le 5 mai 2014, les données recueillies pour les 305 patients considérés comme traités dans le cadre de cette ATU indiquent que l'utilisation du Sirdalud® est conforme aux recommandations du Protocole d'Utilisation Thérapeutique.

D'autre part, au vu des informations de pharmacovigilance reçues sur cette période, le profil de sécurité de la tizanidine n'est pas modifié et sa balance bénéfice risque n'est pas remise en cause.