

**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE**  
**RESUME DU RAPPORT DE SYNTHESE PERIODIQUE N°10**  
**SIRDALUD® (tizanidine) 4 mg, comprimé sécable**

Période du 1er novembre 2018 au 4 mai 2019

**I. Introduction**

La tizanidine (SIRDALUD®) 4mg, comprimé sécable fait l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc) 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'ATUc, 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.

**II. Données recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte**

Depuis que l'ATUc a démarré le 5 mai 2014, 331 patients ont reçu un avis favorable d'accès au traitement par SIRDALUD dans le cadre de l'ATUc. Trois patients ont été refusés dans l'ATU de cohorte en raison de leur âge (patients mineurs). Parmi ces 331 patients, 135 patients étaient déjà traités par SIRDALUD dans le cadre d'une ATU nominative ou à l'étranger.

Caractéristiques des patients traités lors de la demande d'accès au traitement :

• **Sur la période :**

- 12 patients inclus sur la période (dont un précédemment traité à l'étranger)<sup>1</sup> et 12 patients nouvellement traités<sup>2</sup> ;
- Âge moyen au moment de la demande d'accès de 52,24 ± 12,84 ans ;
- 66,7% d'hommes (8 hommes et 4 femmes) ;
- 6 patients présentaient une spasticité uniquement d'origine médullaire (50,0%), 4 patients une spasticité uniquement d'origine cérébrale (33,3%) et 2 patients une spasticité d'origine à la fois cérébrale et médullaire (16,7%) ;
- Tous les patients avaient déjà reçu au moins un traitement antérieur de la spasticité (100% du baclofène, 66,7% de la toxine botulinique, 50,0% du dantrolène et 33,3% des benzodiazépines) ;
- La posologie d'initiation envisagée était comprise entre 2 et 12 mg/jour avec une posologie médiane de 6 mg/jour, conformément à la posologie préconisée dans le Protocole d'Utilisation Thérapeutique. La posologie d'entretien envisagée était comprise entre 12 et 24 mg/jour avec une posologie médiane de 12 mg/jour.

• **En cumulé :**

- 331 patients inclus depuis le début de l'ATU<sup>3</sup>, 317 patients traités<sup>4</sup> et 71 patients ayant arrêté le traitement (fiche d'arrêt de traitement reçue) ;

---

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

<sup>2</sup> Patients pour lesquels une 1<sup>ère</sup> commande de Sirdalud® a été honorée durant la période

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

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

- Âge moyen au moment de la demande d'accès de 51,78 ± 13,94 ans ;
- 63,1% d'hommes (200 hommes et 117 femmes) ;
- 169 patients présentaient une spasticité uniquement d'origine médullaire (54,2%), 82 patients une spasticité uniquement d'origine cérébrale (26,3%) et 57 patients une spasticité d'origine à la fois cérébrale et médullaire (18,3%) ;
- 97,2 % des patients avaient déjà reçu au moins un traitement antérieur de la spasticité (94,6% du baclofène, 60,6% du dantrolène, 40,4% de la toxine botulinique et 38,2% des benzodiazépines) ;
- La posologie d'initiation envisagée chez les patients directement traités dans l'ATU de cohorte était comprise entre 2 et 16 mg/jour avec une posologie médiane de 6 mg/jour, conformément à la posologie préconisée dans le Protocole d'Utilisation Thérapeutique. La posologie d'entretien envisagée chez les patients déjà traités dans le cadre d'une ATU nominative ou précédemment traités à l'étranger était comprise entre 2 et 36 mg/jour avec une posologie médiane de 12 mg/jour.

#### Données recueillies lors du suivi des patients (en cumulé) :

Concernant les données de suivi :

- une fiche de suivi à 6 mois a été reçue pour 100 patients,
- une fiche de suivi à 12 mois a été reçue pour 48 patients,
- une fiche de suivi à 18 mois a été reçue pour 41 patients,
- une fiche de suivi à 24 mois a été reçue pour 33 patients,
- une fiche de suivi à 30 mois a été reçue pour 31 patients,
- une fiche de suivi à 36 mois a été reçue pour 25 patients,
- une fiche de suivi à 42 mois a été reçue pour 23 patients,
- une fiche de suivi à 48 mois a été reçue pour 16 patients,
- une fiche de suivi à 54 mois a été reçue pour 12 patients.

#### Surveillance biologique et pression artérielle (en cumulé) :

Les résultats de transaminases et de pression artérielle mesurés au cours de ce suivi n'ont pas montré d'anomalies significatives, excepté pour un patient, dont l'augmentation des transaminases a été déclarée comme un effet indésirable lié au Sirdalud®.

Par ailleurs, 71 fiches d'arrêt ont été réceptionnées (23 patients ayant initié le traitement avec une ATU nominative ou à l'étranger et 48 patients dans le cadre de l'ATU de cohorte). Les principales raisons d'arrêt invoquées étaient un effet thérapeutique non satisfaisant, des effets indésirables liés à Sirdalud®, le souhait du patient d'interrompre le traitement, la mise en place d'une pompe à baclofène et le décès non lié au Sirdalud®.

#### Evaluation de la spasticité entre la demande d'accès au traitement et la visite de suivi (en cumulé):

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'échelles 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 (ou à l'étranger) et dans le cadre de l'ATU de cohorte.

### **III. Données de pharmacovigilance :**

#### **Sur la période considérée :**

Durant la période couverte par ce rapport, 3 cas (dont 1 cas grave) pour 4 effets indésirables (EI) (dont 2 EI graves) ont été rapportés. Un nouveau patient a 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® et 2 cas à son arrêt.

Les SOC représentés sont les affections du système nerveux (2 EI, somnolence), les troubles généraux et anomalies au site d'administration (1 EI, fatigue) et les affections vasculaires (1 EI, hypotension). Les 4 EI étaient attendus. Aucun signal de sécurité n'a été identifié sur la période.

#### **En cumulé :**

Depuis le début de l'ATU, 55 cas (dont 23 cas graves) pour 109 effets indésirables (EI) (dont 43 EI graves) ont été rapportés. Cinquante-cinq patients ont présenté au moins 1 EI et deux cas d'issue fatale ont été rapportés (les cas ont une évolution fatale mais les événements d'évolution fatale ne sont pas considérés comme reliés à Sirdalud®). Dix 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 (27 EI), les troubles généraux et anomalies au site d'administration (22) et les affections gastro-intestinales (15). Soixante et un EI étaient attendus, 48 inattendus. Aucun signal de sécurité n'a été identifié depuis le début de l'ATU.

### **IV. Conclusion**

Les données recueillies sur la période du 1er novembre 2018 au 4 mai 2019 et celles recueillies depuis le début de l'ATUc indiquent une utilisation du Sirdalud® conforme aux recommandations du Protocole d'Utilisation Thérapeutique pour les 331 patients inclus dans le cadre de cette ATUc. Au vu des informations de pharmacovigilance reçues sur cette période, le profil de sécurité de la tizanidine demeure conforme à celui établi dans le protocole d'utilisation thérapeutique et son rapport bénéfice/risque n'est pas remis en cause.