

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

Résumé du rapport de synthèse périodique n°11

Sirdalud® (tizanidine) 4 mg, comprimé sécable

Période du 5 mai 2019 au 31 octobre 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, 350 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 350 patients, 137 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 :**

- 19 patients inclus sur la période (dont 2 précédemment traités à l'étranger)¹ et 19 patients nouvellement traités² ;
- Âge moyen au moment de la demande d'accès de 48,09 ± 18,28 ans ;
- 63,2% d'hommes (12 hommes et 7 femmes) ;
- 13 patients présentaient une spasticité uniquement d'origine médullaire (68,4%), 5 patients une spasticité uniquement d'origine cérébrale (26,3%) et 1 patient une spasticité d'origine à la fois cérébrale et médullaire (5,3%) ;
- Tous les patients avaient déjà reçu au moins un traitement antérieur de la spasticité (100% du baclofène, 57,9% du dantrolène, 52,6% de la toxine botulinique et 31,6% 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 2 et 24 mg/jour pour les patients directement traités dans l'ATU de cohorte et comprise entre 2 et 8 mg/jour chez les 2 patients précédemment traités à l'étranger.

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

• **En cumulé :**

- 350 patients inclus depuis le début de l'ATU³, 336 patients traités⁴ et 77 patients ayant arrêté le traitement (fiche d'arrêt de traitement reçue) ;
- Âge moyen au moment de la demande d'accès de 51,55 ± 14,21 ans ;
- 63,1% d'hommes (212 hommes et 124 femmes) ;
- 183 patients présentaient une spasticité uniquement d'origine médullaire (55,3%), 86 patients une spasticité uniquement d'origine cérébrale (26,0%) et 58 patients une spasticité d'origine à la fois cérébrale et médullaire (17,5%) ;
- 97,3 % des patients avaient déjà reçu au moins un traitement antérieur de la spasticité (94,9% du baclofène, 60,1% du dantrolène, 40,8% de la toxine botulinique et 37,8% des benzodiazépines) ;
- La posologie d'initiation envisagée chez les patients directement traités dans l'ATU de cohorte était comprise entre 2 mg 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 103 patients,
- une fiche de suivi à 12 mois a été reçue pour 47 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 34 patients,
- une fiche de suivi à 30 mois a été reçue pour 32 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 25 patients,
- une fiche de suivi à 48 mois a été reçue pour 18 patients,
- une fiche de suivi à 54 mois a été reçue pour 13 patients,
- une fiche de suivi à 60 mois a été reçue pour 5 patients.

Surveillance au cours du suivi (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, 77 fiches d'arrêt ont été réceptionnées (24 patients ayant initié le traitement avec une ATU nominative ou à l'étranger et 53 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.

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

III. Données de pharmacovigilance

- ***Sur la période considérée***

Durant la période couverte par ce rapport, 4 cas (dont 2 cas grave) pour 11 effets indésirables (EI) (dont 8 EI graves et 1 EI fatal) ont été rapportés. Quatre nouveaux patients ont présenté au moins 1 EI et un cas d'issue fatale a été rapporté (décès de cause inconnue). Trois cas ont conduit à l'arrêt du traitement par Sirdalud®.

Les SOC représentés sont affections du système nerveux (3 EI : somnolence, myoclonies, perte de connaissance), les troubles généraux et anomalies au site d'administration (4 EI : décès, fatigue, malaise et asthénie), les affections gastro-intestinales (nausée, vomissements) et les affections psychiatriques (1, insomnie). Six de ces EI étaient inattendus (malaise, myoclonies, perte de connaissance, asthénie, vomissement et décès). Aucun signal de sécurité n'a été identifié sur la période.

- ***En cumulé***

Depuis le début de l'ATU, 60 cas (dont 25 cas graves) pour 121 effets indésirables (EI) (dont 51 EI graves) ont été rapportés. Soixante patients ont présenté au moins 1 EI et 3 cas d'issue fatale ont été rapportés (deux de ces cas ont une évaluation fatale mais les évènements d'évolution fatale ne sont pas considérés comme reliés à Sirdalud®, le troisième est un décès de cause inconnue). Dix cas ont conduit à une modification du traitement par Sirdalud®, 2 cas ont conduit à son interruption et 31 cas à son arrêt. Les SOC les plus représentés sont les affections du système nerveux (30 EI), les troubles généraux et anomalies au site d'administration (27) et les affections gastro-intestinales (17). Soixante-sept EI étaient attendus, 54 inattendus. Aucun signal de sécurité n'a été identifié depuis le début de l'ATU.

IV. Conclusion

Les données recueillies sur la période du 5 mai au 31 octobre 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 350 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 bénéfices/risques n'est pas remis en cause.