

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

Résumé du rapport de synthèse périodique n°14 Sirdalud® (tizanidine) 4 mg, comprimé sécable

Période du 1^{er} novembre 2020 au 3 mai 2021

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 anti-spastiques. 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 et jusqu'au 3 mai 2021, 389 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 389 patients, 141 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 :

- 8 patients inclus sur la période (dont 1 précédemment traité à l'étranger)¹ et 6 patients nouvellement traités² ;
- Âge moyen au moment de la demande d'accès de 45,66 ± 12,08 ans ;
- 50,0% d'hommes (3 hommes et 3 femmes) ;
- 2 patients présentaient une spasticité uniquement d'origine médullaire (33,3%), 2 patients une spasticité uniquement d'origine cérébrale (33,3%) et 2 patients une spasticité d'origine à la fois cérébrale et médullaire (33,3%) ;
- Les 6 patients (100,0%) avaient déjà reçu au moins un traitement antérieur de la spasticité (83,3% du baclofène, 50,0% de la toxine botulinique, 50,0% du dantrolène et 33,3% des benzodiazépines,) ;
- La posologie d'initiation envisagée était comprise entre 4 et 6 mg/jour avec une posologie médiane de 4 mg/jour, conformément à la posologie préconisée dans le Protocole d'Utilisation Thérapeutique. La posologie d'entretien envisagée était comprise entre 8 et 18 mg/jour pour les patients directement traités dans l'ATU de cohorte et de 2 mg/ jour chez le patient précédemment traité 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 :**

- 389 patients inclus depuis le début de l'ATU³, 369 patients traités⁴ et 89 patients ayant arrêté le traitement (fiche d'arrêt de traitement reçue) ;
- Âge moyen au moment de la demande d'accès de 51,22 ± 14,05 ans ;
- 63,1% d'hommes (233 hommes et 136 femmes) ;
- 204 patients présentaient une spasticité uniquement d'origine médullaire (56,0%), 94 patients une spasticité uniquement d'origine cérébrale (25,8%) et 62 patients une spasticité d'origine à la fois cérébrale et médullaire (17,0%) ;
- 97,0 % des patients avaient déjà reçu au moins un traitement antérieur de la spasticité (94,6% du baclofène, 58,5% du dantrolène, 41,2% de la toxine botulinique et 37,4% des benzodiazépines) ;
- La posologie d'initiation envisagée chez les patients directement traités dans l'ATU de cohorte était comprise entre 2 mg et 18 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 36 mg par jour chez les patients déjà traités dans le cadre d'une ATU nominative ou précédemment traités à l'étranger avec une posologie médiane de 12 mg/jour, et entre 2 et 24 mg par jour pour les patients ayant initié le traitement dans le cadre de l'ATU de cohorte.

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, 89 fiches d'arrêt ont été réceptionnées (25 patients ayant initié le traitement avec une ATU nominative ou à l'étranger et 64 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, le décès non lié au Sirdalud® et la mise en place d'une pompe à baclofène.

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, 2 cas (dont 1 cas grave) correspondant à 2 effets indésirables (EI) (dont 1 EI grave) ont été rapportés. Deux nouveaux patients ont présenté au moins 1 EI. Un cas de d'hypersomnie a conduit à la diminution de posologie de Sirdalud®.

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

Les SOC représentés sont les affections du système nerveux (1 EI : hypersomnie), les affections gastro intestinales (1 EI grave: rectorragie). Ces 2 EI étaient inattendus. Aucun signal de sécurité n'a été identifié sur la période.

- **En cumulé**

Depuis le début de l'ATU, 70 cas (dont 29 cas graves) pour 140 effets indésirables (EI) ont été rapportés. Soixante-dix patients ont présenté au moins 1 EI et 4 cas d'issue fatale ont été rapportés. Deux de ces décès ne sont pas considérés comme reliés à Sirdalud®. Les deux autres sont des décès de cause inconnue. Treize cas ont conduit à une modification du traitement par Sirdalud®, 2 cas ont conduit à son interruption et 35 cas à son arrêt. Les SOC les plus représentés sont les affections du système nerveux (39 EI), les troubles généraux (31 EI) et les affections gastro-intestinales (20 EI). 86 EI étaient attendus, 56 inattendus. Aucun signal de sécurité n'a été identifié depuis le début de l'ATU.

IV. Conclusion

Les données recueillies sur la période du 1^{er} novembre 2020 au 3 mai 2021 et celles recueillies depuis le début de l'ATUc indiquent une utilisation du Sirdalud® conforme aux recommandations du Protocole d'Utilisation Thérapeutique pour les 389 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.