

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DITE DE COHORTE

OSPOLOT, 50 mg, comprimé pelliculé

OSPOLOT, 200 mg, comprimé pelliculé sécable

3^{ème} RESUME DU RAPPORT PERIODIQUE, PERIODE DU 01/03/2017 AU 28/02/2018

Introduction

OSPOLOT 50 mg, comprimé pelliculé et OSPOLOT 200 mg, comprimé pelliculé sécable font l'objet d'une mise à disposition dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte depuis le 04/03/2015, encadrée par un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT).

L'indication d'OSPOLOT dans le cadre de l'ATU de cohorte est : "Traitement du Syndrome de Pointes-Ondes Continues du Sommeil (POCS) après échec des thérapeutiques disponibles et appropriées". OSPOLOT est soumis à une prescription hospitalière réservée aux spécialistes en pédiatrie ou en neurologie.

Données cumulatives recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte (du 04/03/2015 au 28/02/2018).

Depuis le 04/03/2015, Inresa a reçu 596 demandes d'inclusion à la cohorte, dont 115 durant la 3^{ème} période (du 01/03/2017 au 28/02/2018) : 491 patients ont été inclus dans la cohorte (103 durant la 3^{ème} année) et 105 demandes ont été refusées (12 durant la 3^{ème} année) en raison d'une indication hors ATU de cohorte. Parmi les indications refusées, la plus fréquente correspond aux épilepsies focales (68,7 %).

L'épilepsie de type POCS est une forme d'épilepsie touchant les enfants et disparaissant habituellement à l'adolescence. Vingt-neuf arrêts de traitement ont été signalés dont 4 durant la 3^{ème} période. Le principal motif d'arrêt est une évolution favorable de la maladie (70 %). Dans 19 % des cas, l'arrêt fait suite à une inefficacité du traitement.

Durant la 3^{ème} année, 90,3 % des inclusions concernaient des initiations de traitement.

L'épilepsie de type POCS est une affection touchant principalement les garçons (62 %, valeur retrouvée dans la littérature). Cette fréquence est également observée dans la cohorte OSPOLOT (54,4 % durant la 3^{ème} année).

A l'inclusion dans la cohorte, l'âge moyen des patients est de 8,5 ans (1-29 ans). Le nombre moyen de crises par jour est de 8 (0-300) pour les patients qui ne sont pas encore traités par OSPOLOT et de 2 (0-90) pour les patients précédemment traités par OSPOLOT dans le cadre d'une ATU.

OSPOLOT 50 mg est prescrit chez 96 % des patients. A l'initiation du traitement, la posologie moyenne est de 2,9 mg/kg/j. Lorsque la dose d'entretien est atteinte, la posologie moyenne est de 6,1 mg/kg/j.

Sept patients, dont 3 initiations de traitement et 4 déjà traités par OSPOLOT dans le cadre d'ATU nominatives, présentaient des antécédents de troubles psychiatriques au moment de leur inclusion.

Avant inclusion dans la cohorte, 8 patients avaient un bilan biologique anormal non cliniquement significatif sur les 206 bilans biologiques reçus :

- 6 troubles de la Numération Formule Sanguine (NFS) : 3 légères anémies, 2 lymphopénies et 1 hypoglobulinémie consécutive à une appendicite
- 2 ionogrammes anormaux : 1 kaliémie élevée probablement due à une hémolyse au cours du prélèvement sanguin et 1 légère baisse de HCO_3^-

Après inclusion dans la cohorte, les bilans biologiques de 77 patients ont été reçus. Les résultats montrent un bon profil de tolérance au traitement par OSPOLOT et les anomalies observées ne peuvent pas être imputées avec certitude à OSPOLOT.

OSPOLOT est initié en majorité pour inefficacité (75,8 %) ou intolérance (12,4 %) à d'autres antiépileptiques.

OSPOLOT est fréquemment pris en association avec un ou plusieurs autres antiépileptiques. Les médicaments les plus souvent associés sont : clobazam (29,4 %), valproate de sodium (19,6 %), lévétiracétam (15,7 %) et éthosuximide (11,9 %).

135 patients (27,5 %) étaient sous au moins un médicament antiépileptique antérieurement à OSPOLOT. Selon les données disponibles, le nombre de crises mensuelles est resté stable chez les patients ayant présenté une intolérance au médicament précédant OSPOLOT et aucun effet indésirable lié à OSPOLOT n'a été déclaré pour ces patients.

La posologie a été modifiée chez 45 patients (9,2 %) (dont 13 durant la 3^{ème} année). Un ajustement de la posologie suite à une augmentation du poids corporel du patient ou un passage à la dose d'entretien n'a été rapportée que 3 fois pour 233 initiations de traitement. La posologie est en majorité diminuée suite à une amélioration clinique (55 %) ou avant l'arrêt de traitement (27 %). Les augmentations de posologie sont majoritairement dues à des récurrences de crises (45 %) ou à un effet thérapeutique insuffisant (27 %).

Données de pharmacovigilance sur la période du 01/03/2017 au 28/02/2018

Six cas ont été notifiés dont 3 cas évalués comme graves.

Cas graves :

- Patient de 8 ans traité depuis le 20/09/2017 par OSPOLOT pour une épilepsie de type POCs. Médicaments associés : Micropakine et Artane (depuis 2013). En septembre 2017, les effets indésirables observés sont : agitation, fatigue, troubles respiratoires (respiration anormalement profonde), aggravation de la dystonie, troubles de la concentration, ataxie. Fatigue, dystonie et ataxie sont des EI non mentionnés dans le RCP.
- Patiente de 10 ans traitée par OSPOLOT en monothérapie depuis 11/2015 pour manque d'efficacité de clobazam et lévétiracétam. Un ralentissement statural est constaté depuis 2012 avec une majoration constatée dès 6 mois après le début du traitement par OSPOLOT. La croissance (poids et taille) est stoppée, le dernier bilan date d'avril 2017. Le ralentissement de croissance est imputé à OSPOLOT. En août 2018, le ralentissement statural est résolu. Il n'est pas fait mention d'un arrêt de traitement par OSPOLOT.
- Patient de 5 ans traité par OSPOLOT pour une épilepsie pharmacorésistante de type POCs. Introduction d'OSPOLOT en février 2016. En juillet, augmentation de la dose (50 mg 2x par jour) pour une stagnation des acquisitions et des difficultés de la motricité

fine. En septembre, OSPOLOT est arrêté en raison de la dégradation progressive de l'EEG avec reprise de clobazam et introduction d'hydrocortisone. En octobre, une amélioration de l'EEG est observée. L'effet indésirable grave enregistré est : inefficacité médicamenteuse et aggravation de la maladie.

Cas non graves :

Trois cas non graves ont été enregistrés pour différents effets indésirables : troubles digestifs, aggravation de la maladie et granulome annulaires cutanés.

Sur la période du 01/03/2017 au 28/02/2018, une notification d'effet thérapeutique non satisfaisant a été recueillie. Le traitement a été arrêté chez ce patient.

Aucune exposition à OSPOLOT au cours d'une grossesse ou au cours d'un allaitement ni aucun cas de décès n'a été rapporté durant la période considérée.

Actuellement 23 patientes de 16 ans et plus sont traitées par OSPOLOT. Les femmes en âge de procréer ne devant pas prendre OSPOLOT en l'absence de moyen efficace de contraception, toutes les pharmacies ont été informées de la nécessité d'attirer l'attention des prescripteurs et des patientes sur ce point.

Veille bibliographique : aucune donnée d'efficacité du sultiame dans le traitement des POCS n'a été publiée durant la période considérée. Concernant la tolérance du sultiame, aucun effet indésirable inattendu n'a été déclaré dans la littérature.

Conclusions

Sur la période du 01/03/2017 au 28/02/2018, trois cas d'effets indésirables graves et trois cas non graves ont été rapportés ainsi qu'un cas d'inefficacité. Le rapport bénéfice/risque d'OSPOLOT tel qu'évalué dans le cadre de l'octroi de l'ATU de cohorte reste favorable.