

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE (ATUc)

Résumé du rapport de synthèse périodique n° 5

OSPOLOT, 50 mg, comprimé pelliculé
OSPOLOT, 200 mg, comprimé pelliculé sécable

(01/03/2019 - 29/02/2020)

I. Introduction

OSPOLOT 50 mg, comprimé pelliculé et OSPOLOT 200 mg, comprimé pelliculé sécable bénéficient 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) dans l'indication suivante : « Traitement du Syndrome de Pointes-Ondes Continues du Sommeil (POCS) après échec des thérapeutiques disponibles et appropriées ».

L'épilepsie de type POCS est une forme d'épilepsie touchant les enfants et disparaissant habituellement à l'adolescence, OSPOLOT est soumis à une prescription hospitalière réservée aux spécialistes en pédiatrie ou en neurologie.

II. Données recueillies dans le cadre de l'ATUc protocolisée

II.a. *Données cliniques et démographiques*

| | Données de la période (01/03/2019 - 29/02/2020) | Données cumulées (04/03/2015 - 29/02/2020) |
|---|--|--|
| Inclusions | | |
| Nombre de patients | 120 patients (130 demandes) | 700 patients (829 demandes) |
| Confirmation de commande* | 108 patients | 679 patients |
| Patients précédemment traités par ATUc | 11 patients (9 %) | 273 patients (39 %) |
| Patients précédemment traités par un autre AE** | Renseigné chez 34 patients (28 %) Motif d'inclusion : - Inefficacité autres AEs: 74 % - Inefficacité + intolérance autres AEs: 9% | Renseigné chez 208 patients (30 %) Motif d'inclusion : - Inefficacité autres AEs : 68 % - Intolérance autres AEs : 7 % - Inefficacité + intolérance autres AEs : 3 % |
| Motifs refus d'inclusion | Indication hors ATUc : 100 % | Indication hors ATUc : 98 % Contre-indication : 2 % |
| Arrêt de traitement | | |
| Nombre de patients | 14 patients | 103 patients |
| Motifs arrêts | Non-observance / perdus de vue : 60 % Evolution favorable : 57 % Effet thérapeutique non satisfaisant : 29 % | Non-observance / perdus de vue : 34 % Evolution favorable : 35 % Effet thérapeutique non satisfaisant : 17 % |
| Caractéristiques patients | | |
| Age à l'inclusion | Médiane : 7 ans Moyenne : 6,9 ans (2-16 ans) | Médiane : 8 ans Moyenne : 8,1 ans (0-29 ans) |
| Sexe ratio (H / F en %) | 62 / 38 | 59 / 41 |

| | | |
|--------------------------------------|---|--|
| Nombre moyen de crises à l'inclusion | 16 (patients initiant OSPOLOT) 4 (patients précédemment traités par ATUn) | 11 (patients initiant OSPOLOT) 2 (patients précédemment traités par ATUn) |
| Caractéristiques traitement | | |
| Posologie à l'initiation | 2,7 ± 1,2 mg/kg/j | 2,8 ± 1,5 mg/kg/j |
| Posologie d'entretien | 5,6 ± 2,2 mg/kg/j | 5,9 ± 2,8 mg/kg/j |
| Modification posologie | 18 patients | 63 patients |
| Motif modification de posologie | Motifs cliniques ou ajustement au poids : 55 % Effet indésirable : 9 % Non documentées : 36 % | Motifs cliniques ou ajustement au poids : 67% Effet indésirable : 4 % Non documentées : 31 % |
| Traitements associés | | |
| DCI | clobazam (36 %) lévétiracétam (18 %) valproate de sodium (16 %) éthosuximide (11 %) | clobazam (30 %) valproate de sodium (18 %) lévétiracétam (17 %) éthosuximide (12 %) |
| Bilans biologiques | | |
| A l'inclusion (dont anormaux) | 87 bilans biologiques reçus (1 anormal : drépanocytose) | 419 bilans biologiques reçus (16 anormaux) |
| Après inclusion (dont anormaux) | 5 bilans biologiques reçus (1 bilan anormal : neutropénie) | 157 bilans biologiques reçus (6 bilans anormaux pour un total de 4 patients : troubles de la NFS) |

* Les autres patients ont pu être traités sur le stock des Pharmacies à Usage Intérieur (PUI)

** AE : Anti Epileptique

II.b. Données de pharmacovigilance sur la période et en cumulé

Sur la période considérée

Onze cas ont été notifiés dont 1 cas grave (3 effets indésirables).

- Patiente de 6 ans traitée depuis le 09/08/2019 par OSPOLOT dans l'indication de l'ATU de cohorte. Le 15/08/2019, augmentation de la dose à 100mg/jour (5mg/kg) et apparition simultanée des effets indésirables suivants : asthénie très importante (EI inattendu), perte d'appétit (EI attendu), crises de colère (EI attendu). Mesures prises : arrêt définitif d'OSPOLOT le 05/09/2019. Augmentation dose de lévétiracétam à 1000mg/jour en 2 prises. Guérison sans séquelles le 09/09/2019.

Parmi les 5 cas non graves et associés à des effets indésirables rapportés, 9 effets indésirables ont été notifiés, dont 5 déjà identifiés dans le PUT : perte de l'appétit, difficultés de raisonnement, épisode de confusion, dyspnée. Les autres effets indésirables étaient : lenteur, trouble cognitif, épistaxis, douleurs abdominales.

Sur la période considérée, 5 notifications d'effet thérapeutique non satisfaisant ont été recueillies. Le traitement a été arrêté chez 4 patients et la posologie augmentée chez le cinquième.

Cumulativement

Depuis l'octroi de l'ATU de cohorte, 40 cas ont été notifiés dont 5 cas graves.

De plus, 16 notifications d'effet thérapeutique non satisfaisant ont été recueillies. Le traitement a été arrêté chez 14 patients et la posologie augmentée chez 2 patients.

Un cas d'erreur médicamenteuse a été déclaré (administration d'OSPOLOT à la place de clobazam (Urbanyl)). Aucune exposition à OSPOLOT au cours d'une grossesse ou au cours d'un allaitement n'a été rapportée. Aucun cas de décès n'a été signalé.

II.c. Données de la littérature

Sur la période concernée, 2 articles^{1,2} ont été identifiés portant sur la tolérance ou l'efficacité du sultiame mais aucun ne concernait l'indication POCS. Les données de sécurité issues de la recherche bibliographique ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque du sultiame dans l'indication de l'ATU de cohorte.

III. Conclusion

Les données de sécurité et d'efficacité issues du suivi des patients inclus dans l'ATU de cohorte OSPOLOT sur la période considérée et sur la période cumulée et les données de la recherche bibliographique ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque du sultiame dans l'indication et les conditions d'utilisation de l'ATU de cohorte.

¹ Bresnahan R, Martin-McGill KJ, Milburn-McNulty P, Powell G, Sills GJ, Marson AG. *Sulthiame add-on therapy for epilepsy*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 8. Art. No.: CD009472. DOI: 10.1002/14651858.CD009472.pub4..

² Dao K, Thoueille P, Decosterd LA, Mercier T, Guidi M, Bardinet C, Lebon S, Choong E, Castang A, Guittet C, Granier LA, Buclin T. *Sulthiame pharmacokinetic profile in plasma and erythrocytes after single oral doses: A pilot study in healthy volunteers*. Pharmacol Res Perspect. 2020 Feb;8(1):e00558. DOI: 10.1002/prp2.558.