

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE (ATUc)

Résumé du rapport de synthèse périodique n°6

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

(01/03/2020 - 28/02/2021)

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 (01/03/2020 - 28/02/2021)	Données cumulées (04/03/2015 - 28/02/2021)
Inclusions		
Nombre de patients	55 patients (66 demandes)	755 patients (895 demandes)
Confirmation de commande*	53 patients (96 %)	740 patients (98 %)
Patients précédemment traités par ATUc	1 patient (1,8 %)	274 patients (36 %)
Patients précédemment traités par un autre AE**	Renseigné chez 21 patients (38 %) Motif d'inclusion : - Inefficacité autres AEs : 17 (65,4 %) - Intolérance autres AEs : 2 (7,7 %) - Inefficacité + intolérance autres AEs : 2 (7,7 %) - Non déterminé : 5 (19,2 %)	Renseigné chez 230 patients (30 %) Motif d'inclusion : - Inefficacité autres AEs : 213 (67,6 %) - Intolérance autres AEs : 23 (7,3 %) - Inefficacité + intolérance autres AEs : 11 (3,5 %) - Amélioration : 1 (0,3 %) - Non déterminé : 67 (21,3 %)
Motifs refus d'inclusion	Indication hors ATUc : 10 (91 %) Contre-indication : 1 (9 %)	Indication hors ATUc : 137 (97,8 %) Contre-indication : 3 (2,2 %)
Arrêt de traitement		
Nombre de patients	1 patient	105 patients
Motifs arrêts	Effet thérapeutique non satisfaisant : 1 (100 %)	Evolution favorable : 36 (34,3 %) Non-observance / perdus de vue : 35 (33,3 %) Effet thérapeutique non satisfaisant : 19 (18,1 %) Motif non déterminé : 12 (11,4 %) Effet indésirable : 1 (1 %) Effet indésirable + effet thérapeutique non satisfaisant : 1 (1 %) Autre motif : 1 (1 %)

Caractéristiques patients		
Age à l'inclusion	Médiane : 7 ans Moyenne : 7,7 ans (4-17 ans)	Médiane : 8 ans Moyenne : 8 ans (1-29 ans)
Sexe ratio (H / F en %)	49 / 51	58 / 42
Nombre moyen de crises à l'inclusion	7,6 crises (patients initiant OSPOLOT) 0 crise (patients précédemment traités par ATUn)	10 crises (patients initiant OSPOLOT) 2 crises (patients précédemment traités par ATUn)
Caractéristiques traitement		
Posologie à l'initiation	2,4 ± 1,2 mg/kg/j	2,8 ± 1,4 mg/kg/j
Posologie d'entretien	5,4 ± 2,5 mg/kg/j	5,9 ± 2,7 mg/kg/j
Modification posologie	7 patients, 8 modifications	79 patients, 90 modifications
Motif modification de posologie	Motifs cliniques ou ajustement au poids : 5 (62,5 %) Facilitation de prise : 1 (12,5 %) Non documentées : 2 (25 %)	Motifs cliniques ou ajustement au poids : 53 (58 %) Effet indésirable : 3 (4 %) Non documentées : 27 (30 %) Autre : 7 (8 %)
Traitements associés		
DCI	Clobazam : 19 (38 %) Valproate de sodium : 8 (16 %) Lévétiracétam : 8 (16 %) Ethosuximide : 5 (10 %) Lamotrigine : 5 (10 %)	Clobazam : 212 (30,5 %) Valproate de sodium : 121 (17,4 %) Lévétiracétam : 118 (17 %) Ethosuximide : 82 (11,8 %) Lamotrigine : 33 (4,7%)
Bilans biologiques		
A l'inclusion (dont anormaux)	41 bilans biologiques reçus (1 anormal : thrombopénie)	467 bilans biologiques reçus (17 anormaux)
Après inclusion (dont anormaux)	17 bilans biologiques reçus (aucun anormal)	175 bilans biologiques reçus (6 bilans anormaux pour 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

Trois cas de pharmacovigilance non graves ont été notifiés : une éruption cutanée (EI attendu), une asthénie (EI inattendu) et une notification d'effet thérapeutique non satisfaisant a été recueillie. Le traitement a été arrêté chez le patient concerné.

Aucun cas grave ou décès lié au traitement n'a été signalé.

En cumulé

Depuis l'octroi de l'ATU de cohorte, 44 cas de pharmacovigilance ont été notifiés :

- 25 cas d'effets indésirables, dont 5 cas graves
- 18 notifications d'effet thérapeutique non satisfaisant. Le traitement a été arrêté chez 16 patients et la posologie augmentée chez 2 patients.
- 1 cas d'erreur médicamenteuse (administration d'OSPOLOT à la place de clobazam).

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 ont été identifiés portant sur la tolérance ou l'efficacité du sultiame, bien qu'ils ne rapportent pas de données dans l'indication de l'ATU de cohorte (POCS).

- La première étude de Topçu *et al.*, 2021 est une étude rétrospective évaluant l'efficacité et la sécurité du sultiame dans le traitement des états de mal épileptique durant le sommeil (1). Les auteurs ont décrit une efficacité (amélioration significative du contrôle des crises à l'EEG, des performances scolaires et de l'état neurophysiologique) ainsi qu'une bonne tolérance (aucun effet indésirable grave rapporté) du sultiame chez les patients souffrant d'épilepsie focale.

- La méta-analyse de Gerstl *et al.*, 2021 qui regroupe 19 études cliniques dont 6 études randomisées contrôlées, a pour but d'évaluer le taux de rémission des crises des enfants ou adolescents traités pour une épilepsie bénigne à pointes centro-temporales. Le clobazam, le lévétiracétam et le sultiame étaient associés à un taux de rémission de crises statistiquement plus élevé. Les effets indésirables survenus chez des patients traités par sultiame dans cette méta-analyse étaient les suivants : modifications du comportement, troubles respiratoires, perte de force, fatigue, problème d'apprentissage, paresthésie, somnolence, symptômes psychiatriques. Les auteurs concluent que le sultiame, le clobazam et le lévétiracétam devraient être utilisés comme traitement de première intention chez les patients présentant une épilepsie bénigne à pointes centro-temporales.

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 la cohorte.

1. Topçu Y, Kılıç B, Tekin HG, Aydın K, Turanlı G. Effects of sulthiame on seizure frequency and EEG in children with electrical status epilepticus during slow sleep. *Epilepsy Behav.* mars 2021;116:107793.
2. Gerstl L, Willimsky E, Rémi C, Noachtar S, Borggräfe I, Tacke M. A Systematic Review of Seizure-Freedom Rates in Patients With Benign Epilepsy of Childhood With Centrottemporal Spikes Receiving Antiepileptic Drugs. *Clinical Neuropharmacology.* avr 2021;44(2):39- 46.