

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE (ATUc)

Résumé du rapport de synthèse périodique n°7

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

(01/03/2021 - 28/02/2022)

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-RD) 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.

L'ATUc a pris fin le 28/02/2022 au profit d'une Autorisation d'Accès Compassionnel avec PUT-RD.

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

II.a. *Données cliniques et démographiques*

	Données de la période (01/03/2021 - 28/02/2022)	Données cumulées (04/03/2015 - 28/02/2022)
Inclusions		
Nombre de patients	71 patients (84 demandes)	826 patients (979 demandes)
Confirmation de commande*	64 patients (90 %)	806 patients (97,6 %)
Patients précédemment traités par ATUc	10 patients (14,1 %)	284 patients (54 %)
Patients précédemment traités par un autre AE**	Renseigné chez 15 patients (21 %) Motif d'inclusion : - Inefficacité autres AEs : 13 (54,2 %) - Intolérance autres AEs : 3 (12,5 %) - Non déterminé : 8 (33,3 %)	Renseigné chez 244 patients (29,5 %) Motif d'inclusion : - Inefficacité autres AEs : 226 (66,7 %) - Intolérance autres AEs : 25 (7,4 %) - Inefficacité + intolérance autres AEs : 12 (3,5 %) - Amélioration : 1 (0,3 %) - Non déterminé : 75 (22,1 %)
Motifs refus d'inclusion	Indication hors ATUc : 13 (100 %)	Indication hors ATUc : 150 (98 %) Contre-indication : 3 (2 %)
Arrêt de traitement		
Nombre de patients	4 patients inclus dans les périodes précédentes 1 patient inclus dans la période	110 patients

Motifs arrêts	Effet thérapeutique non satisfaisant : 2 (40 %) Patient perdu de vue : 1 (20 %) Non déterminé : 2 (40 %)	Evolution favorable : 36 (33 %) Non-observance / perdus de vue : 36 (33 %) Effet thérapeutique non satisfaisant : 21 (19 %) Motif non déterminé : 14 (12 %) 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 : 8 ans (3-71 ans)	Médiane : 7 ans Moyenne : 8 ans (1-71 ans)
Sexe ratio (H / F en %)	64,8 / 35,2 %	58,8 / 41,2 %
Nombre moyen de crises à l'inclusion	8 crises (patients initiant OSPOLOT) 2 crises (patients précédemment traités par ATUn)	10 crises (patients initiant OSPOLOT) 2 crises (patients précédemment traités par ATUn)
Caractéristiques traitement		
Posologie à l'initiation	2,6 ± 1,1 mg/kg/j	2,7 ± 1,4 mg/kg/j
Posologie d'entretien	5,3 ± 1,4 mg/kg/j	5,8 ± 2,6 mg/kg/j
Modification posologie	19 patients, 19 modifications	96 patients, 109 modifications
Motif modification de posologie	Motifs cliniques ou ajustement au poids : 11 (57,9 %) Non documentées : 8 (42,1 %)	Motifs cliniques ou ajustement au poids : 64 (58,7 %) Effet indésirable : 3 (2,8 %) Non documentées : 35 (32,1 %) Autre : 7 (6,4 %)
Traitements associés		
DCI	Clobazam : 20 (27,7 %) Valproate de sodium : 16 (22,2 %) Lévétiracétam : 13 (18,1 %) Ethosuximide : 6 (8,3 %) Lamotrigine : 5 (6,9 %)	Clobazam : 233 (29,6 %) Valproate de sodium : 138 (17,5 %) Lévétiracétam : 132 (16,8 %) Ethosuximide : 89 (11,3 %) Lamotrigine : 39 (5,0%)
Bilans biologiques		
A l'inclusion (dont anormaux)	59 bilans biologiques reçus (1 anormal : hyperleucocytose)	526 bilans biologiques reçus (19 anormaux)
Après inclusion (dont anormaux)	11 bilans biologiques reçus (aucun anormal)	202 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

Quatre cas de pharmacovigilance non graves ont été notifiés : il s'agit de remontées d'effet thérapeutique non satisfaisant.

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

En cumulé

Depuis l'octroi de l'ATU de cohorte, 48 cas de pharmacovigilance ont été notifiés :

- 25 cas d'effets indésirables, dont 5 cas graves
- 22 notifications d'effet thérapeutique non satisfaisant. Le traitement a été arrêté chez 17 patients et la posologie augmentée chez 5 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, 3 articles ont été identifiés portant sur la tolérance ou l'efficacité du sultiame.

- La première étude de Heger *et al.*, 2022¹ évalue l'utilisation des médicaments antiépileptiques en Norvège entre 2009 et 2018 et met en avant une augmentation de l'utilisation de sultiame chez les enfants.

- La revue de Milburn-McNulty *et al.*, 2021² regroupe 4 études cliniques :

- 2 études cliniques comparant sultiame en monothérapie vs placebo pour le traitement de l'épilepsie bénigne de l'enfance avec pointes centro-temporales : les données renseignées concernant les effets indésirables n'étaient pas assez détaillées pour être analysées ;
- Sultiame vs phénytoïne, traitement des crises tonico-cloniques généralisées : le nombre d'effets indésirables est similaire que les patients soient traités par sultiame ou phénytoïne, mais l'occurrence de l'EI « hyperplasie gingivale » semble être plus élevée chez les patients traités par phénytoïne ;
- Sultiame vs lévétiracétam, traitement de l'épilepsie bénigne de l'enfance avec pointes centro-temporales : le nombre d'arrêt de traitement liés à une récurrence des crises ou un effet indésirable est plus élevé chez les patients traités par lévétiracétam. Le nombre d'EI est plus important chez les patients traités par lévétiracétam, mais la différence n'est pas significative. Il y a un plus grand nombre d'EI touchant les voies aériennes chez les patients traités par sultiame.

- Le cas clinique de Hadi *et al.*, 2021³ s'intéresse à un jeune patient présentant des crises épileptiques cloniques à l'âge de 7 mois et diagnostiqué à un an d'une microcéphalie et d'un trouble du développement. Malgré un traitement par phénobarbital, lévétiracétam, valproate et midazolam, les crises ont subsisté. Elles ont stoppé avec un traitement comprenant valproate, lamotrigine et clobazam. Il a été diagnostiqué plus tard comme souffrant de pointes-ondes continues du sommeil. Après deux semaines de traitement par 100mg 2x/j de sultiame, les crises ont disparu. Elles sont réapparues après à l'âge de 4 ans après un arrêt soudain du sultiame, elles ont à nouveau disparu dès la reprise du traitement.

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. Heger K, Skipsfjord J, Kiselev Y, Burns ML, Aaberg KM, Johannessen SI, Skurtveit S, Johannessen Landmark C. Changes in the use of antiepileptic medications in children and adolescents in Norway, 2009-2018. *Epilepsy Res.* 2022 Mar;181:106872. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2022.106872. Epub 2022 Feb 5. PMID: 35180640.
2. Milburn-McNulty P, Panebianco M, Marson AG. Sulthiame monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 9. Art. No.: CD010062. DOI: 10.1002/14651858.CD010062.pub3. Accessed 03 November 2022.
3. Hadi DA, Mohamed AR, Rethanavelu K, Khoo TB. Clonic seizures, continuous spikes-and-waves during slow sleep, choreoathetosis and response to sulthiame in a child with FRRS1L encephalopathy. *Brain Dev.* 2022 Jan;44(1):44-49. doi: 10.1016/j.braindev.2021.08.006. Epub 2021 Sep 2. PMID: 34483011.