

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE (ATUc) RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N° 2 ONTOZRY

Période du 26 novembre 2021 au 24 mars 2022

Introduction

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 24 mars 2021 une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc) pour les spécialités Ontozry® (cénobamate) 12,5 mg comprimés, 25 mg, 50mg, 100mg, 150 mg, 200mg, comprimés pelliculés, encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information (PUT). Ontozry® (cénobamate) est indiqué dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire dans la population adulte présentant une épilepsie focale non contrôlée, en échec de tous les autres traitements appropriés disponibles. Il s'agit du deuxième rapport de synthèse couvrant la période du 26/11/2021 au 24/03/2022. Le premier patient a été inclus dans l'ATU de cohorte le 25 mai 2021.

L'ATU de cohorte a pris fin le 02 mai 2022. Le 13 avril 2022, la HAS a approuvé un programme d'accès précoce post AMM pour les patients français, lequel a débuté le 2 mai 2022

I. Données recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte protocolisée

I.1. Données cliniques et démographiques recueillies au cours de la période (du 26 novembre 2021 au 24 mars 2022)

Au total, sur la période considérée, 119 patients ont été inclus dans la cohorte. Ontozry® (cénobamate) a été prescrit par 34 médecins neurologues répartis dans 20 centres hospitaliers. Quinze (15) patients ont arrêté le traitement durant cette période et 9 n'ont jamais démarré le traitement.

Caractéristiques des patients :

- Sex-ratio H/F : 1,29 (67 hommes / 52 femmes).
- Âge médian : 38,8 ans [18,3 ans ; 76,7 ans].

Tous les patients inclus étaient âgés de plus de 18 ans et traités pour une épilepsie focale non contrôlée, en échec de tous les autres traitements appropriés disponibles.

I.2 Données cliniques et démographiques au cours de l'ATU de cohorte (du 25 mai 2021 au 24 mars 2022)

Au total, au cours de l'ATU de cohorte, 228 patients ont été inclus. Ontozry® (cénobamate) a été prescrit par 44 médecins neurologues répartis dans 26 centres hospitaliers. Vingt-deux (22) patients ont arrêté le traitement durant cette période et 9 n'ont jamais démarré le traitement.

Caractéristiques des patients :

- Sex-ratio H/F: 1,33 (130 hommes / 98 femmes).
- Âge médian : 38,1 ans [18,3 ans ; 82.6 ans].

Tous les patients inclus étaient âgés de plus de 18 ans et traités pour une épilepsie focale non contrôlée, en échec de tous les autres traitements appropriés disponibles.

Le délai moyen entre le diagnostic et l'initiation d'Ontozry® (cénobamate) était d'environ 25 ans (min 4 ans, max 72 ans).

Statut clinique des patients inclus dans l'ATU de cohorte :

- Nombre de patients présentant des crises focales sans rupture de contact avec un signe moteur : 69
- Nombre de patients présentant des crises focales avec rupture de contact : 191
- Nombre de patients présentant des crises focales avec bilatéralisation tonico-clonique secondaire : 211
- Nombre moyen de jours sans crises au cours du dernier mois avant l'inclusion : 11.8 jours.

Pour les 228 patients inclus dans la cohorte ATU du 25 mai 2021 au 24 mars 2022, le nombre médian de traitements antiépileptiques antérieurs était de 8.

Au cours de l'ATU de cohorte, 91 fiches de suivi médical à 3 mois et 31 fiches de suivi médical à 6 mois et 7 fiches de suivi à 9 mois ont été reçues. Compte-tenu des données limitées utilisées pour l'analyse, leur interprétation doit être considérée avec prudence.

Arrêts de traitements :

Vingt-deux (22) arrêts de traitements ont été signalés au cours de la période en raison d'effets indésirables (19 patients), de progression de la maladie (1 patient) ou suite à la décision du patient lui-même (2 patients).

II.3. Données de pharmacovigilance sur la période

Sur la période considérée par le deuxième résumé du rapport de synthèse d'ATU de cohorte rapporte la survenue de 7 cas graves (correspondant à 11 effets indésirables graves) et 39 cas non graves (correspondant à 83 effets indésirables non graves). Aucun décès n'a été rapporté.

| Nombre de cas | Nombre de cas graves | Nombre de décès | Nombre de patient ayant présenté au moins 1 effet indésirable | Nombre total d'effets indésirables |
|---------------|----------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| | | | | |

| | | | | |
|----|---|---|----|----|
| 46 | 7 | 0 | 46 | 94 |
|----|---|---|----|----|

| Nombre d'effet indésirable grave | | Nombre d'effet indésirable non grave | | Nombre total d'effet indésirable | |
|----------------------------------|-----------|--------------------------------------|-----------|----------------------------------|-----------|
| Listé | Non listé | Listé | Non listé | Listé | Non listé |
| 6 | 5 | 62 | 21 | 68 | 26 |

Au cours de cette période, aucun patient n'a présenté d'idées suicidaires, d'automutilation ou de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse systémique avec éosinophilie.

Les 7 cas graves sont les suivants :

- Un cas de somnolence, de confusion avec désorientation temporo-spatiale, et de ralentissement moteur avec des troubles de l'équilibre à la dose de 150 mg/j. Le traitement a été poursuivi à la dose de 250 mg/j avec une bonne tolérance et des résultats biologiques satisfaisants
- Un cas de somnolence, de troubles de la vigilance et d'aggravation progressive de l'encéphalopathie conduisant à une hospitalisation. La dose du cénobamate a été diminuée à 150 mg/j ou 100 mg/j. L'évolution du patient a été favorable.
- Un cas d'asthénie et de somnolence ainsi qu'une augmentation des crises d'épilepsie lors de l'augmentation de la dose de cénobamate de 50mg/j à 100 mg/j. Le 12 janvier 2022, la dose de cénobamate a été réduite à 50 mg/j puis à 25mg/j et le traitement était finalement arrêté le premier février 2022 en raison de la persistance de la somnolence. L'évolution du patient a été favorable.
- Un cas de crise d'épilepsie conduisant à une hospitalisation. Une adaptation posologique a été faite avec une dose de cénobamate à 50 mg/j. L'évolution de la patiente est inconnue. Aucune nouvelle information n'est disponible malgré les demandes d'informations complémentaires.
- Un cas d'hospitalisation pour une raison inconnue. Aucune nouvelle information n'est disponible malgré les demandes d'informations complémentaires.
- Un cas d'augmentation des crises d'épilepsie suite à l'augmentation de la dose de 150 mg/j à 200 mg/j. La dose a donc été diminuée à 150 mg/j. L'évolution du patient est inconnue malgré plusieurs relances au médecin.
- Un cas d'augmentation de la somnolence conduisant à une hospitalisation. Les EIs ont régressé suite à la diminution de la dose à 100 mg/j. L'évolution du patient est inconnue malgré plusieurs relances au médecin.

II.4. Données de pharmacovigilance au cours de l'ATUc

Au cours de l'ATU de cohorte il a été rapporté la survenue de 9 cas graves (correspondant à 16 effets indésirables graves) et 53 cas non graves (correspondant à 122 effets indésirables non graves). Aucun décès n'a été rapporté.

| Nombre de cas | Nombre de cas graves | Nombre de décès | Nombre de patient ayant présenté au moins 1 effet indésirable | Nombre total d'effets indésirables |
|---------------|----------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 62 | 9 | 0 | 62 | 138 |

| Nombre d'effet indésirable grave | | Nombre d'effet indésirable non grave | | Nombre total d'effet indésirable | |
|----------------------------------|-----------|--------------------------------------|-----------|----------------------------------|-----------|
| Listé | Non listé | Listé | Non listé | Listé | Non listé |
| 9 | 7 | 85 | 37 | 94 | 44 |

Conclusion

Entre le 25 mai 2021 et le 24 mars 2022, 119 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte Ontozry® (cénobamate) dans 20 centres hospitaliers répartis dans plusieurs villes françaises. Au total, 34 neurologues hospitaliers ont inclus les patients. Quarante-vingt-dix-sept (97) patients ont reçu le traitement Ontozry® sur place.

Entre le 25 novembre 2021 et le 24 mars 2022, 228 patients ont été inclus dans l'ATU de la cohorte Ontozry®, dans 26 hôpitaux par 44 neurologues.

Tous les patients sont diagnostiqués avec des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire, et présentent une épilepsie focale résistante aux médicaments, qui n'a pas été correctement contrôlée. Tous les patients sont âgés de 18 ans ou plus.

Durant la période considérée par le deuxième résumé du rapport de synthèse d'ATU de cohorte en France, 7 cas graves (correspondant à 11 effets indésirables graves) et 39 cas non graves (correspondant à 83 effets indésirables non graves) ont été rapportés. Au total, 9 cas graves (correspondant à 16 effets indésirables graves) et 53 cas non graves (correspondant à 122 effets indésirables non graves) ont été rapportés pendant l'ATU de cohorte en France.

Les données recueillies au cours de la période sont limitées et ne permettent pas d'identifier de nouvelles informations de sécurité ou d'efficacité pour Ontozry®.

Le rapport bénéfice/risque d'Ontozry® reste inchangé.

Aucune modification du PUT, de la note d'information au prescripteur ou de la note d'information au patient n'est attendue.

L'ATU de cohorte a pris fin le 02 mai 2022. Le 13 avril 2022, la HAS a approuvé un programme d'accès précoce post AMM pour les patients français, lequel a débuté le 2 mai 2022.