

---

# Résumé de rapport de synthèse

Autorisation d'Accès Compassionnel **OSPOLOT – Sultiame**

*OSPOLOT 50 mg, comprimé*

*OSPOLOT 200 mg, comprimé sécable*

**Rapport n°3 – Période du 01/03/2024 au 28/02/2025**

---

## 1- Introduction

L'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) délivre des autorisations d'accès compassionnel (AAC) pour le médicament OSPOLOT 50 mg, comprimé et OSPOLOT 200 mg, comprimé sécable dans le traitement de l'épilepsie, après échec des thérapeutiques disponibles et appropriées, dans les situations suivantes :

- Traitement du syndrome de Pointes-Ondes Continues du Sommeil (POCS)
- Traitement de l'épilepsie à paroxysmes rolandiques
- Traitement de l'épilepsie de Landau-Keffner
- Traitement des absences

La mise à disposition du médicament dans le cadre des autorisations d'accès compassionnel a démarré le 01/03/2022 à la suite de l'ATU de cohorte encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT-RD) du 04/03/2015 au 28/02/2022 dans l'indication suivante : « 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.

## 2- Données recueillies

### a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

#### Suivi des patients

	<b>Données de la période (01/03/2024 - 28/02/2025)</b>	<b>Données de la période cumulée (01/03/2022 - 28/02/2025)</b>
Nombre de patients inclus	109 patients	847 patients
Nombre de patients pour lesquels une fiche d'initiation a été transmise	89 patients Les informations manquantes concernant l'indication de traitement et la posologie d'entretien ont pu être obtenues pour respectivement 20 patients et 17 patients via leurs AAC respectives.	776 patients Des informations manquantes concernant le sexe des patients, l'indication de traitement, l'historique de traitement et la posologie ont pu être obtenues via les AAC ou en interrogeant les pharmaciens.
Historique de traitement par OSPOLOT	109 initiations de traitement	313 initiations de traitement 502 patients précédemment traités (334 en ATUc, 168 en ATUn/AAC) 32 n/d
Nombre de patients exposés	108 patients	839 patients

	Pour 1 patient, le traitement n'a finalement jamais été débuté, il est en réalité traité par un autre antépileptique.	Pour 4 patients, une commande nominative a été reçue mais le traitement n'a finalement jamais été débuté.
Nombre de patients ayant arrêté le traitement	9 patients  Motif d'arrêt du traitement : - Evolution favorable de la maladie : 6 patients (66,7%) - Effet thérapeutique non satisfaisant : 2 patients (22,2%) - Evolution défavorable de la maladie : 1 patient (11,1%), le traitement a été réinstauré.	26 patients  Motif d'arrêt du traitement : - Evolution favorable de la maladie : 19 patients (73,1%) - Effet thérapeutique non satisfaisant : 4 patients (15,4%) - Evolution défavorable de la maladie : 1 patient (3,8%), le traitement a été réinstauré. - Non connu : 2 patients (7,7%)

### Caractéristiques générales des patients

	<b>Données de la période (01/03/2024 - 28/02/2025)</b>	<b>Données de la période cumulée (01/03/2022 - 28/02/2025)</b>
Age l'inclusion	Médiane : 6 ans Moyenne : 6,5 ans (2 à 19 ans) L'information n'est pas disponible pour 20 patients.	Médiane : 9 ans Moyenne : 9,6 ans (1 à 83 ans) L'information n'est pas disponible pour 71 patients.
Sexe ratio (H / F en %)	55,1 / 44,9 % L'information n'est pas disponible pour 20 patients.	58 / 42 % L'information n'est pas disponible pour 50 patients.
Poids	Médiane : 22 kg Moyenne : 23,6 ± 7,1 kg L'information n'est pas disponible pour 23 patients.	Médiane : 30 kg Moyenne : 33,1 ± 15,2 kg L'information n'est pas disponible pour 71 patients.

### Caractéristiques de la maladie

	<b>Données de la période (01/03/2024 - 28/02/2025)</b>	<b>Données de la période cumulée (01/03/2022 - 28/02/2025)</b>
Indications cliniques	POCS : 67 patients (61,5%) Epilepsie à paroxysmes rolandiques : 18 patients (16,5%) Crises généralisées : 14 patients (12,8%) Crises partielles : 4 patients (3,7%) Syndrome Landau-Keffner : 2 patients (1,8%) Autre : 3 patients (2,8%) Multiple : 1 patient (0,9%)	POCS : 570 patients (67,3%) Epilepsie à paroxysmes rolandiques : 143 patients (16,9%) Crises partielles : 23 patients (2,7%) Crises généralisées : 20 patients (2,4%) Syndrome Landau-Keffner : 13 patients (1,5%) Absences : 6 patients (0,7%) Autre : 20 patients (2,4%) Multiple : 15 patients (1,8%) Non précisé : 37 patients (4,3%)
Traitements antiépileptiques (AE) antérieurs	44 (40%) patients précédemment traités par un autre AE, pour un total de 75 AEs.  Motif d'arrêt des AEs précédents :	420 patients (49,6%) précédemment traités par un autre AE, pour un total de 784 AEs.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inefficacité : 41</li> <li>- Intolérance : 17</li> <li>- Inefficacité + intolérance : 3</li> <li>- Autre, n/d : 14</li> </ul>	<b>Motif d'arrêt des AEs précédents :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inefficacité : 449</li> <li>- Intolérance : 93</li> <li>- Inefficacité + intolérance : 15</li> <li>- Evolution favorable : 18</li> <li>- Autre, n/d : 209</li> </ul>
Bilans biologiques à l'inclusion	Réalisé pour 78 patients, tous normaux.	Réalisé pour 624 patients, dont 5 bilans anormaux : NFS : - Anémie - Thrombocytopénie - Anormalité non précisée Clairance de la créatinine : - Anormalité non précisée Ionogramme : - Anormalité non précisée
Bilans biologiques après l'inclusion	278 bilans réalisés pour 249 patients, dont 5 bilans anormaux : NFS : - Thrombocytopénie - Hyperleucocytose (1,17 g/l) à polynucléaires neutrophiles (12,66g/l) - Thrombocytose (643 g/l) - Lymphopénie (1,37 g/l) Clairance de la créatinine : - Créatininémie (32 µmol/l)	885 bilans réalisés pour 463 patients, dont 11 bilans anormaux : NFS : - Faible taux de globules rouges - Thrombocytopénie - Lymphopénie (2 bilans d'un patient) - Anémie ferrique (2 bilans d'un patient) - Hyperleucocytose (1,17g/l) à polynucléaires neutrophiles (12,66g/l) - Thrombocytose (643g/l) Clairance de la créatinine : - Vessie neurologique - Créatininémie faible (32µmol/l) Ionogramme : - Hypocalcémie (2,11mmol/l)

### Caractéristiques des prescripteurs

	<b>Données de la période (01/03/2024 - 28/02/2025)</b>	<b>Données de la période cumulée (01/03/2022 - 28/02/2025)</b>
Nombre de prescripteurs	74 médecins prescripteurs pour 45 centres hospitaliers	231 médecins prescripteurs pour 118 centres hospitaliers
Spécialité des prescripteurs	Neuropédiatrie : 74 patients (67,9%) Pédiatrie : 26 patients (23,9%) Neurologie : 9 patients (8,2%)	Neuropédiatrie : 571 patients (67,4%) Pédiatrie : 195 patients (23%) Neurologie : 81 patients (9,6%)
Zones géographiques	Grand Est : 20 patients (18,3 %) Auvergne-Rhône-Alpes : 15 patients (13,8%) Ile-de-France : 13 patients (11,9%) Hauts-de-France : 10 patients (9,2%) Bretagne : 10 patients (9,2%) Occitanie : 9 patients (8,3%)	Grand Est : 241 patients (28,4%) Ile-de-France : 89 patients (10,5%) Hauts-de-France : 82 patients (9,7%) Bretagne : 81 patients (9,6%) Auvergne-Rhône-Alpes : 71 patients (8,4%)

	<p>Normandie : 8 patients (7,2%)  Nouvelle-Aquitaine : 6 patients (5,5%)  Provence-Alpes-Côte-d'Azur : 6 patients (5,5%)  Bourgogne-Franche-Comté : 4 patients (3,7%)  Pays de la Loire : 3 patients (2,8%)  Départements d'Outre-Mer : 3 patients (2,8%)  Centre-Val de Loire : 2 patients (1,8%)</p>	<p>Nouvelle-Aquitaine : 65 patients (7,7%)  Normandie : 50 patients (6%)  Occitanie : 41 patients (4,8%)  Centre-Val de Loire : 34 patients (4%)  Pays de la Loire : 28 patients (3,3%)  Provence-Alpes-Côte-d'Azur : 26 patients (3%)  Bourgogne-Franche-Comté : 23 patients (2,7%)  Départements d'Outre-Mer : 16 patients (1,9%)</p>
--	--	---

b. Conditions d'utilisation du médicament

	<b>Données de la période (01/03/2024 - 28/02/2025)</b>	<b>Données de la période cumulée (01/03/2022 - 28/02/2025)</b>
Posologie à l'initiation	2,8 ± 1,5 mg/kg/jour	2,8 ± 1,6 mg/kg/jour
Posologie d'entretien	5,9 ± 2 mg/kg/jour	5,5 ± 2,5 mg/kg/jour
Traitements antiépileptiques associés	<p>Renseigné pour 60 (55%) patients avec jusqu'à 3 AEs associés.</p> <p>Clobazam : 36 patients (38,3%)  Lévétiracétam : 21 patients (22,3%)  Valproate de sodium : 18 patients (19,1%)  Ethosuximide : 9 patients (9,6%)  Carbamazépine : 3 patients (3,2%)  Lacosamide : 2 patients (2,1%)  Oxcarbazépine : 2 patients (2,1%)  Lamotrigine : 1 patient (1,1%)  Zonisamide : 1 patient (1,1%)  Chlorhydrate de méthylphénidate : 1 patient (1,1%)</p>	<p>Renseigné pour 464 patients (54,8%) avec jusqu'à 5 AEs associés.</p> <p>Clobazam : 231 patients (32%)  Lévétiracétam : 142 patients (19,7%)  Valproate de sodium : 112 patients (15,5%)  Ethosuximide : 68 patients (9,4%)  Lamotrigine : 40 patients (5,5%)  Topiramate : 23 patients (3,2%)  Lacosamide : 17 patients (2,4%)  Carbamazépine : 15 patients (2,1%)  Hydrocortisone : 14 patients (1,4%)  Oxcarbazépine : 13 patients (1,8%)  Zonisamide : 11 patients (1,5%)  Clonazépam : 9 patients (1,2%)  Brivaracétam : 4 patients (0,6%)  Pérampanel : 4 patients (0,6%)  Autre : 18 patients (2,6%)</p>
Modifications de traitement	<p>109 modifications de posologie pour 104 patients</p> <p>69 augmentations de posologie :  - Effet thérapeutique insuffisant et/ou persistance des symptômes : 23 patients  - Adaptation au poids : 8 patients  - Amélioration clinique : 2 patients  - Passage à la posologie d'entretien : 1 patient</p>	<p>300 modifications de posologie pour 239 patients</p> <p>190 augmentations de posologie :  - Effet thérapeutique insuffisant et/ou persistance des symptômes : 74 patients  - Adaptation au poids : 29 patients  - Amélioration clinique : 3 patients  - Passage à la posologie d'entretien : 2 patients</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Non connu : 35 patients</li> <li>40 diminutions de posologie :</li> <li>- Amélioration clinique, sevrage : 13 patients</li> <li>- Effet thérapeutique insuffisant et/ou persistance des symptômes : 5 patients</li> <li>- Effets indésirables, mauvaise tolérance : 1 patient</li> <li>- Autre : 1 patient</li> <li>- Non connu : 20 patients</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Effet thérapeutique insuffisant et/ou persistance des symptômes + effets indésirables, mauvaise tolérance : 1 patient</li> <li>- Autre : 5 patients</li> <li>- Non connu : 76 patients</li> <li>110 diminutions de posologie :</li> <li>- Amélioration clinique, sevrage : 40 patients</li> <li>- Effet thérapeutique insuffisant et/ou persistance des symptômes : 7 patients</li> <li>- Effets indésirables, mauvaise tolérance : 6 patients</li> <li>- Adaptation au poids : 1 patient</li> <li>- Autre : 11 patients</li> <li>- Non connu : 45 patients</li> </ul>
--	---	---

c. Données d'efficacité (données disponibles sur la période cumulée du 01/03/2022 au 28/02/2025)

**Durée de traitement**

Depuis le début de l'AAC avec PUT-RD, 26 patients ont stoppé leur traitement. Les données précises de dates de début effectif de traitement (en ATUc ou en AAC) et de fin de traitement sont disponibles pour 23 d'entre eux.

Les durées de traitement s'étendent de 1 mois à 112 mois (soit 9 ans et 4 mois). La durée moyenne de traitement est de  $58 \pm 28,3$  mois (soit 4 ans et 10 mois  $\pm$  2 ans et 4 mois), et la durée médiane de traitement est de 56 mois (soit 4 ans et 8 mois).

**Fiches de suivi**

Depuis le début de l'AAC avec PUT-RD, 1 138 fiches de suivi ont été réceptionnées, concernant 530 patients distincts.

	Nombre de patients	Durée moyenne en mois entre inclusion et fiche de suivi (min-max)
<b>1<sup>ère</sup> fiche de suivi</b>	530	6,4 (0 – 31)
<b>2<sup>ème</sup> fiche de suivi</b>	352	15,6 (1 – 33)
<b>3<sup>ème</sup> fiche de suivi</b>	179	21,8 (7 – 34)
<b>4<sup>ème</sup> fiche de suivi</b>	51	23,4 (11 – 34)
<b>5<sup>ème</sup> fiche de suivi</b>	21	26,4 (15 – 33)
<b>6<sup>ème</sup> fiche de suivi</b>	3	27,3 (18 – 33)
<b>7<sup>ème</sup> fiche de suivi</b>	1	21
<b>8<sup>ème</sup> fiche de suivi</b>	1	28

d. Données nationales de pharmacovigilance

**Sur la période considérée**

Deux cas de pharmacovigilance concernant des patients français ont été notifiés :

- 2 cas non graves associés à 5 effets indésirables
  - o EI attendus : paresthésie distale
  - o EI inattendus : diminution du taux de bicarbonate, diminution de la fonction rénale, asthénie, pâleur.

Six effets thérapeutiques non satisfaisants ont été enregistrés, sans effets indésirables associés.

### **Sur la période cumulée**

Quinze cas de pharmacovigilance concernant des patients français ont été notifiés :

- 6 cas graves associés à 10 effets indésirables
  - o EI attendus : neutropénie, troubles comportementaux, dyspnée, nausées
  - o EI inattendus : crise catatonique, crise épileptique (x3), récurrence de la maladie, asthénie
- 9 cas non graves associés à 22 effets indésirables
  - o EI attendus : irritabilité, paresthésie distale, paresthésie des membres inférieurs, dyspnée
  - o EI inattendus : lymphopénie, élévation de la créatininémie (x2), diminution du taux de bicarbonate, troubles de la déglutition, diminution de la fonction rénale, troubles de la mémoire, confusion, troubles de l'apprentissage, parasomnie, perturbation de l'EEG, ptosis, érections invalidantes, asthénie (x4), pâleur

Vingt-quatre effets thérapeutiques non satisfaisants ont été enregistrés, dont deux associés à plusieurs effets indésirables (troubles de l'apprentissage, perturbation de l'EEG, récurrence de la maladie, crise épileptique), et un cas associé à une erreur médicamenteuse (« tablet split incorrectly <sup>1</sup> »).

Une erreur de dosage accompagnée d'une erreur de dispensation a été interceptée et enregistrée, il s'agit d'une confusion entre les comprimés de 50 mg et 200 mg.

Aucune exposition à OSPOLOT au cours d'une grossesse ou au cours d'un allaitement n'a été rapportée.

Aucun décès lié au traitement n'a été signalé.

Les données de sécurité issues de la recherche bibliographique ne remettent pas en cause le rapport bénéfices du sultiame dans les indications de l'AAC avec PUT-RD.

## **3- Conclusion**

Les données de sécurité et d'efficacité issues du suivi des patients inclus dans l'AAC avec PUT-RD OSPOLOT sur la période et de la recherche bibliographique ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque du sultiame dans l'indication de l'AAC.

<sup>1</sup> Comprimé incorrectement divisé