

# AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DITE DE COHORTE

## OSPOLOT, 50 mg, comprimé pelliculé

## OSPOLOT, 200 mg, comprimé pelliculé sécable

### 2<sup>ème</sup> RESUME DU RAPPORT PERIODIQUE, PERIODE DU 01/03/2016 AU 28/02/2017

#### Introduction

OSPOLOT, 50 mg, comprimé pelliculé et OSPOLOT, 200 mg, comprimé pelliculé sécable font l'objet d'une mise à disposition dans le cadre d'Autorisations Temporaires d'Utilisation dite de cohorte, encadrées par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT).

L'indication d'OSPOLOT dans le cadre de l'ATU de cohorte est : "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. Ce résumé du deuxième rapport périodique couvre la période cumulée du 04/03/2015 (date d'octroi de l'ATU de cohorte) au 28/02/2017.

**Données cumulatives recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte** (du 04/03/2015 au 28/02/2017). Depuis le 04/03/2015, 481 demandes d'inclusion à la cohorte ont été reçues, dont 128 durant la 2<sup>ème</sup> année (période du 01/03/2016 au 28/02/2017) : 388 patients ont été inclus dans la cohorte (111 durant la 2<sup>ème</sup> année) et 93 demandes ont été refusées (17 durant la 2<sup>ème</sup> année) en raison d'une indication hors ATU de cohorte. Parmi les indications refusées dans le cadre de l'ATU de cohorte, elles sont majoritairement pour des traitements d'épilepsies focales et pharmacorésistantes (respectivement 63,4% et 9,7%).

Le nombre d'inclusions est plus important durant la 1<sup>ère</sup> année suivant la date d'octroi de l'ATU de cohorte, période qui correspond aux transferts des ATU nominatives vers l'ATU de cohorte. Durant la 2<sup>ème</sup> année, le nombre d'inclusions diminue et concerne majoritairement des initiations de traitement (75,6%).

L'épilepsie de type POCS est une affection touchant principalement les garçons (62%, valeur retrouvée dans la littérature). Cette fréquence est également observée dans la cohorte OSPOLOT ; la majorité des patients inclus est de sexe masculin (61,3%).

A l'inclusion dans la cohorte, l'âge moyen des patients est de 8,9 ans (2-29 ans). Le nombre moyen de crises par jour est de 7 (0-300) pour les patients qui ne sont pas encore traités par OSPOLOT et de 2 (0-90) pour les patients précédemment traités par OSPOLOT dans le cadre d'une ATU.

Dans la cohorte, 96% des patients sont traités par OSPOLOT 50 mg. Lors de l'initiation du traitement, le nombre moyen de prises par jour est de 1,5 pour une posologie moyenne de 3,2 mg/kg de poids corporel. Le nombre de prises par jour augmente à 2 lorsque la dose d'entretien est atteinte, pour une posologie de 6,2 mg/kg de poids corporel. La posologie d'entretien observée est proche de la dose recommandée (5 mg/kg de poids corporel par jour). Le nombre de prises est, lui, inférieur aux recommandations du RCP (3 prises).

Six patients, dont 2 initiations de traitement et 4 déjà traités par OSPOLOT dans le cadre d'ATU nominatives, présentaient des antécédents de troubles psychiatriques au moment de leur inclusion.

Comme le prévoit le protocole d'utilisation thérapeutique, les patients inclus dans la cohorte OSPOLOT doivent être suivis et surveillés. Un bilan initial est à effectuer avant l'initiation du traitement. Des visites de suivi sont ensuite à réaliser après un mois de traitement puis tous les 6 mois. Les données recueillies concernent les paramètres biologiques, les traitements associés, les modifications de posologies et la fréquence des crises.

256 bilans biologiques ont été reçus (97 durant la 2<sup>ème</sup> année). Sur les 12 bilans biologiques dont les résultats sont considérés comme anormaux, 9 ont été obtenus avant la mise sous traitement par OSPOLOT. Pour les résultats après traitement, ils montrent un bon profil de tolérance au traitement par OSPOLOT et les anomalies observées ne peuvent pas être imputées avec certitude à OSPOLOT.

Le traitement OSPOLOT a été initié en majorité suite à l'inefficacité ou l'intolérance aux autres traitements antiépileptiques (respectivement 74,8% et 14,2% des cas). OSPOLOT est en effet indiqué dans le traitement des épilepsies de type POCS après échec des autres thérapeutiques.

OSPOLOT est fréquemment pris en association avec un ou plusieurs médicaments antiépileptiques. Les traitements antiépileptiques les plus souvent associés sont le clobazam (28,2%), le valproate de sodium (17%), le lévétiracétam (16,4%), et l'éthosuximide (12,2%).

L'efficacité du traitement par OSPOLOT peut être évaluée par l'évolution du nombre de crises par mois. Toutefois la fréquence des crises est rarement renseignée sur la fiche de suivi ce qui rend les données difficilement exploitables.

Une modification de la posologie a été reportée chez 32 patients (8,2%) (16 durant la 2<sup>ème</sup> année). Un ajustement de la posologie suite à une augmentation du poids corporel du patient ou un passage à la dose d'entretien n'a été rapporté que 3 fois pour 140 initiations de traitement depuis le début de la cohorte. La posologie est en majorité

diminuée suite à une amélioration clinique (60% des cas motivés) ou avant l'arrêt de traitement (30% des cas motivés). Les augmentations de posologie font suite en majorité à des récives de crises (55,6% des cas motivés).

L'épilepsie de type POCS est une forme d'épilepsie touchant les enfants et disparaissant habituellement à l'adolescence. Vingt-cinq arrêts de traitement ont été signalés. En majorité le motif d'arrêt est une évolution favorable de la maladie (61% des cas motivés). Dans 22% des cas, l'arrêt de traitement fait suite à une inefficacité du traitement.

#### **Données de pharmacovigilance sur la période (du 01/03/2016 au 28/02/2017)**

Sur la période, deux cas non graves et 1 cas grave d'effets indésirables ont été notifiés :

- 1 cas non grave chez un patient de 12 ans. Le patient était traité par OSPOLOT 50 mg (200 mg/jour) depuis 4 mois et par clobazam (20 mg/jour). Il présentait des signes d'irritabilité et d'impatience d'intensité légère depuis le premier mois de traitement. L'intensité de l'effet indésirable est considérée comme faible. Les symptômes ont disparu après sevrage de clobazam. OSPOLOT n'est pas imputable et le traitement a été maintenu.
- 1 cas non grave chez une patiente de 9 ans, ayant présenté environ 1 mois après l'introduction d'OSPOLOT des troubles de l'attention. Un mois plus tard (soit deux mois après l'introduction d'OSPOLOT), la patiente présente toujours des troubles de l'attention ainsi qu'une baisse de motivation sur le plan scolaire. Le médicament est continué.
- 1 cas grave publié dans la littérature en août 2016 : Sulthiame-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome, Fong et al., Official Journal of the European Paediatric Neurology Society, 2016.

Un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) est survenu chez une patiente de 10 ans, souffrant d'épilepsie pharmaco-résistante, suite à une initiation de traitement par du sultiame. Cette publication décrit pour la première fois un syndrome DRESS après prise de sultiame. La patiente était en traitement d'entretien sous valproate de sodium et clonazepam. L'initiation de traitement par le sultiame a été réalisée 5 semaines avant apparition du DRESS syndrome. La dose journalière d'entretien était de 8.5 mg/kg. Un traitement par des corticostéroïdes et l'arrêt de la prise de sultiame ont permis une amélioration de l'état clinique de la patiente.

Même si le sultiame est bien toléré par la plupart des patients, une attention particulière doit être portée sur la possibilité de l'apparition d'un DRESS syndrome. Dans ce cas, la prise de sultiame doit immédiatement être arrêtée et un traitement symptomatique doit être initié.

Par ailleurs, 5 notifications d'effet thérapeutique non satisfaisant ont été recueillies. Le traitement a été arrêté chez ces 5 patients. Un cas grave a été rapporté chez un patient de 5 ans, auparavant traité par clobazam et valproate de sodium avec un tracé épileptique se modifiant jusqu'à des pointes ondes continues pendant le sommeil (POCS). Neuf mois après introduction d'OSPOLOT, et malgré une augmentation des posologies, l'EEG (électroencéphalogramme) s'est encore aggravé avec un développement psycho-moteur non satisfaisant. Décision d'arrêt de l'OSPOLOT pour inefficacité. Un mois et demi après reprise du clobazam, le tracé EEG est très amélioré. Les bilans biologiques montrent une bonne tolérance au traitement par OSPOLOT.

Aucune exposition à OSPOLOT au cours d'une grossesse ni aucun cas de décès n'a été rapporté durant la période considérée.

Actuellement 12 patientes de 16 ans et plus sont traitées par OSPOLOT. Les femmes en âge de procréer ne devant pas prendre OSPOLOT en l'absence de moyen efficace de contraception, toutes les pharmacies ont été informées de la nécessité d'attirer l'attention des prescripteurs et des patientes sur ce point.

#### **Conclusions**

Sur la période du 01/03/2016 au 28/02/2017, un effet indésirable grave et inattendu du sultiame (DRESS syndrome) a été rapporté dans la littérature. Cet effet indésirable sera incorporé dans le résumé des caractéristiques du produit. Deux autres cas non graves d'effets indésirables et un cas grave d'inefficacité ont également été rapportés. Le rapport bénéfice/risque d'OSPOLOT reste favorable.