
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce ONTOZRY - Cénobamate

Rapport n° 1 Période du 2 mai 2022 au 22 novembre 2022

1- Introduction

Le 31/03/2022, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), pour le médicament Ontozry 12,5 mg comprimé, Ontozry 25 mg comprimé pelliculé, Ontozry 50 mg comprimé pelliculé, Ontozry 100 mg comprimé pelliculé, Ontozry 150 mg comprimé pelliculé, Ontozry 200 mg comprimé pelliculé (cenobamate) dans l'indication : Traitement adjuvant des crises 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.

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 2 mai 2022.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France le 26/03/2022.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Tableau 1 : Suivi des patients

Nombre de patients pour lesquels une demande d'AAP a été effectuée	Nombre de patients inclus dans l'AAP	Nombre de patients exposés
156	156	145

Seize patients ont arrêté le traitement au cours de l'accès précoce.

Les arrêts de traitement se sont faits progressivement en suivant les recommandations du RCP.

Tableau 2 : Liste des arrêts de traitement survenues au cours de la période (n=16)

Sexe	Posologie reçue avant l'arrêt du traitement (par jour)	Date d'arrêt de traitement	Raison d'arrêt du traitement
F	100mg	24/05/2022	Effet thérapeutique non satisfaisant
M	200mg	23/05/2022	Effet indésirable lié au ONTOZRY
F	25 mg	05/07/2022	Effet indésirable lié au ONTOZRY Effet thérapeutique non satisfaisant Souhait du patient
F	50mg	01/09/2022	Effet thérapeutique non satisfaisant
M	250mg	04/11/2022	Effet indésirable lié au traitement
F	100mg	24/08/2022	Effet thérapeutique non satisfaisant Souhait du patient d'interrompre le traitement
F	150mg	26/08/2022	Effet indésirable lié au ONTOZRY Effet thérapeutique non satisfaisant Souhait du patient d'interrompre le traitement
F	100mg	24/06/2022	Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement : fatigue, douleur abdo Effet thérapeutique non satisfaisant : aucun changement sur fréquence ou intensité des crises Souhait du patient d'interrompre le traitement
F	200mg	20/09/2022	Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement Effet thérapeutique non satisfaisant
F	200mg	30/09/2022	Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement
M	200mg	03/09/2022	Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement (psychose)
F	100mg	12/10/2022`	Effet thérapeutique non satisfaisant Souhait du patient d'interrompre le traitement
F	150mg	30/09/2022	Effet thérapeutique non satisfait
F	100mg	23/11/2022	Effet thérapeutique non satisfaisant Souhait du patient d'interrompre le traitement
F	ND	27/09/2022	Souhait du patient d'interrompre le traitement Grossesse
M	50mg	10/07/2022	Effet indésirable lié au traitement

Caractéristiques générales des patients

Tableau 3 : Age

Age (années)	
Moyenne	39
Médiane	37
Minimum	19
Maximum	66

- Sexe : 75 hommes et 81 femmes ont été inclus dans l'AAP.
Sexe Ratio H/F = 0,92

Caractéristiques de la maladie

Tous les patients inclus présentent une épilepsie focale non contrôlée, en échec de tous les autres traitements appropriés disponibles ; les patients présentent des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Tableau 4 : Fréquence des crises d'épilepsie à l'inclusion :

Crise focale sans rupture de contact avec signe moteur (n=156)	32 patients
Crise focale avec rupture de contact (n=156)	135 patients
Crise focale avec bilatéralisation tonico-clonique secondaire (n=156)	62 patients
Nombre de jour sans crise au cours du dernier mois pour les 156 patients inclus	13 jours
Moyenne du nombre d'hospitalisation au cours des 6 derniers mois, dues à des crises d'épilepsie (n=156)	0,6 hospitalisations
Moyenne du nombre total de jours en hospitalisation au cours des 6 derniers mois, dus à des crises d'épilepsie	1,4 jours

Au moment de l'accès au traitement, 61 patients présentaient des comorbidités. On note que 13 patients (8,3% des patients inclus dans l'AAP) présentaient un syndrome dépressif et/ou anxieux ; 7 patients présentaient des troubles de la mémoire (4,5% des patients inclus dans l'AAP), au moment de la demande d'accès au traitement.

Caractéristiques des prescripteurs

Le traitement a été prescrit par 53 neurologues répartis au sein de 37 hôpitaux en France. Les hôpitaux sont situés dans 33 villes différentes (Ajaccio, Amiens, Béthune, Le Kremlin-Bicêtre, Bordeaux, Bron, Caen, Cayenne, Clermont-Ferrand, Dijon, Grenoble, Le Havre, La Rochelle, Lanester, Lille, Lorient, Lyon, Marseille, Nancy, Nantes, Nîmes, Paris, Pontivy, Rennes, Rouen, Sarreguemines, Strasbourg, Tain-L'hermitage, Toulon, Toulouse, Tours, Villefranche sur Saône, Wissembourg).

b. Conditions d'utilisation du médicament

Au cours de l'AAP, aucun suivi n'a été prévu par le PUT-RD, nous n'avons donc pas recueilli de données d'efficacité.

Selon le RCP, la dose initiale recommandée d'ONTOZRY est de 12,5 mg par jour, augmentée progressivement jusqu'à la dose cible recommandée de 200 mg par jour. En fonction de la réponse clinique, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 400 mg par jour.

Au cours de l'AAP, 16 patients ont arrêté le traitement Ontozry.

Les arrêts de traitement se sont faits progressivement en suivant les recommandations du RCP.

Aucun décès n'a été signalé.

c. Données d'efficacité

Selon le PUT-RD de l'AAP, aucune visite de suivi n'était prévue. Par conséquent, aucune donnée sur l'efficacité n'a pu être recueillie ni analysée.

d. Données nationales de pharmacovigilance

Sur la période considérée par ce premier résumé du rapport de synthèse d'AAP, il a été rapporté la survenue de 9 cas graves et 49 cas 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
58	9	0	58	145

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
12	11	57	65	69	76

Les 9 cas graves sont les suivants :

- Un cas de syndrome cérébelleux (ataxie, dysarthrie, retard psychomoteur) entraînant la diminution de la dose du cénobamate à 100 mg/j puis diminution progressive chaque semaine jusqu'à l'arrêt complet. L'évolution du patient a été favorable.
- Un cas d'augmentation des crises d'épilepsie conduisant à une réduction de la dose du cénobamate de 150 mg/j à 50 mg/j. L'évolution du patient a été favorable.
- Un cas d'œdème des membres inférieurs conduisant à une hospitalisation. Le patient a également présenté une asthénie, une somnolence et plainte verbale. La dose du cénobamate a été réduite à 50 mg/j. L'évolution a été favorable pour l'œdème des membres inférieurs. Concernant les autres effets indésirables, au moment de la notification, le patient était en cours de guérison.
- Un cas de somnolence diurne, clinophilie, ralentissement moteur accru, nausées, vomissements, anorexie, ataxie et troubles de l'équilibre. La dose de cénobamate a été

réduite à 75 mg/j puis à 50 mg/j. L'évolution a été favorable. La dose a été reraugmentée à 75 mg/j et les effets indésirables sont réapparus. Finalement, la dose de cénobamate a été maintenue à 75mg/j mais la dose du Lamictal a été réduite. L'évolution du patient a été favorable.

- Un cas d'asthénie, de syndrome cérébelleux et troubles amnésiques apparus 89 jours après le début du traitement cénobamate. Au moment de la notification, le patient était en cours de guérison pour les troubles amnésiques et non guéri pour les autres effets indésirables.
- Un cas de somnolence ainsi qu'une augmentation des crises d'épilepsie conduisant à un arrêt définitif du cénobamate. L'évolution du patient est inconnue malgré des relances au médecin.
- Un cas de psychose conduisant à l'arrêt définitif du cénobamate. Au moment de l'apparition de l'effet indésirable le patient recevait la dose de 200 mg/j de cénobamate. L'évolution du patient est inconnue malgré des relances au médecin.
- Un cas de vertige et somnolence conduisant à une hospitalisation. La dose de cénobamate n'a pas été réduite. L'évolution du patient est inconnue malgré des relances au médecin.

3- Conclusion

Entre le 2 mai 2022 et le 22 novembre 2022, 156 patients ont été inclus dans l'AP Ontozry dans 37 hôpitaux de plusieurs villes françaises.

Parmi ceux-ci, 145 patients ont reçu le traitement Ontozry.

Tous les patients inclus présentent une épilepsie focale non contrôlée, en échec de tous les autres traitements appropriés disponibles ; les patients présentent des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Cinquante-huit (58) cas de pharmacovigilance liés au cénobamate ont été rapportés pendant la période couverte par ce rapport 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.

La balance bénéfice-risque de l'utilisation d'Ontozry reste inchangée pour l'indication de l'AAP.

Le prix et le remboursement d'ONTOZRY ont été publiés au Journal Officiel le 22 novembre 2022 ; l'AAP s'est donc arrêté le même jour. Il s'agit donc du premier et dernier rapport d'AAP.