

**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE
RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°1
PETINIMID 250 mg, capsule molle**

Période du 17/05/2017 au 30/04/2018

I. Introduction

PETINIMID (éthosuximide), 250 mg, capsule molle bénéficie d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte depuis le 05 avril 2017 encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) dans l'indication suivante : "Traitement des absences, en monothérapie ou en association, chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, en cas de mauvaise observance du traitement avec la solution buvable actuellement disponible".

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

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies sur la période considérée

Caractéristiques des patients inclus : Sur la période considérée, 261 patients ont été inclus dans la cohorte. Trente-trois demandes n'ont pas été acceptées en raison d'une indication non conforme au protocole d'utilisation thérapeutique. Les principales indications des refus étaient des pointes ondes continues du sommeil et des épilepsies myocloniques (respectivement 36,4 % et 27,3 % des demandes d'inclusions refusées). Les pharmaciens ont tous été informés de la possibilité de demander pour ces patients une ATU nominative.

Selon les données collectées, seuls 19 patients sur les 261 inclus dans la cohorte initiaient un traitement par PETINIMID. Les autres patients étaient inclus en relais soit du traitement de la forme buvable d'éthosuximide (ZARONTIN) soit de l'ATU nominative PETINIMID. Chez 60,7 % des patients, PETINIMID était administré en association avec un ou plusieurs autres antiépileptiques. Les traitements antiépileptiques les plus souvent associés étaient la lamotrigine (50,3 %), le valproate de sodium (44,0 %), le lévétiracétam (12,6 %) et le clobazam (11,3 %).

L'épilepsie d'absence est une affection touchant préférentiellement les patients de sexe féminin. Cette prévalence est également observée dans la cohorte PETINIMID puisque 62 % des patients étaient de sexe féminin. Au moment de l'inclusion, la moyenne d'âge des patients était de 13 ans. Vingt-neuf patients adultes (≥ 18 ans), soit 11,1 % des patients, ont été inclus dans la cohorte.

Parmi les patients présentant des antécédents psychiatriques, 3 étaient atteints d'autisme, la nature de ces troubles n'était pas précisée pour les 4 autres patients.

Données cliniques : Un suivi des paramètres biologiques (NFS, coagulation, clairance de la créatinine et fonction hépatique) est demandé avant la mise sous traitement, un mois après l'initiation de traitement, puis tous les 6 mois. Les rares anomalies biologiques rapportées étaient majoritairement antérieures à la mise sous traitement par PETINIMID.

Les données recueillies concernant les modifications de posologie n'étaient pas exhaustives. Trois cas d'augmentation de posologie ont été rapportés pour passage à une posologie d'entretien plus efficace. Trois baisses de la posologie ont été rapportées, en raison d'une mauvaise

tolérance, dans le cadre d'un sevrage thérapeutique et à la suite d'effets indésirables graves : douleurs abdominales avec ou sans nausées, associées à une asthénie. Dans ce dernier cas, le traitement a ensuite été arrêté.

Les arrêts de traitement sont peu nombreux. Ils concernaient 4 patients sur les 261. Deux ont pour motif une rémission prolongée des patients (âgés de 9 et 12 ans) après 2 ans de traitement par PETINIMID. Un arrêt est dû à des effets indésirables connus : douleurs abdominales avec ou sans nausées, associées à une asthénie. Le quatrième arrêt est lié à des difficultés d'un patient âgé de 10 ans à avaler les capsules molles.

Données d'efficacité : L'efficacité du traitement par PETINIMID peut être évaluée par la diminution du nombre de crises entre les patients débutant le traitement par éthosuximide (54 crises par mois) et les patients déjà traités par éthosuximide lors de leur inclusion dans la cohorte (18 crises par mois). Cette différence est statistiquement significative (test de Student, $p=0,004$).

II.2. Données de pharmacovigilance sur la période considérée

- Nombre de cas terrain et d'effets indésirables rapportés : 1 cas grave (3 effets indésirables attendus, à savoir asthénie, douleurs abdominales et nausées) et 2 cas non graves (2 effets indésirables attendus)
- Nombre de patients ayant présenté au moins un EI : 3
- Nombre de cas d'effet indésirable d'issue fatale : 0
- Nombre de cas ayant conduit à une modification de la posologie et un arrêt de traitement : 1 cas de diminution de la posologie a été rapportée suite à des douleurs abdominales avec ou sans nausées, associées à une asthénie. Le traitement a ensuite été arrêté.
- Nombre de cas de la littérature : 3 cas graves (4 effets indésirables attendus, à savoir lupus, sclérodermie, psychose et syndrome de Stevens-Johnson ; 2 effets indésirables inattendus, à savoir hallucinations olfactives et visuelles). Une publication de Kerckhove *et al.*, 2018 recense 103 effets indésirables liés à l'éthosuximide parmi une population de 59 patients. Quatre effets indésirables attendus sont considérés comme graves : dépression ou pensées suicidaires (2 occurrences) et éruptions cutanées (2 occurrences). Onze effets sont inattendus et non graves : bouffées de chaleur, douleurs, paresthésie, perte de mémoire, tachycardie.
- Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié dans le cadre de l'ATU durant la période considérée.

Conclusion

Les données de sécurité et d'efficacité issues du suivi des patients inclus dans l'ATU de cohorte PETINIMID ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque de l'éthosuximide.