

AUTORISATION D'ACCES COMPASSIONNEL
RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°13
ATTENTIN (sulfate de dexamphétamine) 5 mg, comprimé

Période du 1^{er} janvier 2023 au 31 décembre 2023

Introduction

ATTENTIN 5 mg, comprimé, bénéficie d'une Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) encadrée par un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Recueil de Données (PUT-RD).

Dans le cadre de cette AAC, ATTENTIN 5 mg est octroyé pour le traitement de la narcolepsie avec ou sans cataplexie et de l'hypersomnie idiopathique après échec thérapeutique des traitements indiqués dans ces pathologies.

Données recueillies dans le cadre des AAC

Depuis le 5 janvier 2017, jusqu'au 31 décembre 2023, une AAC a été accordée à 149 patients, et parmi eux :

- 61 patients sont traités pour une narcolepsie,
- 76 patients sont traités pour une hypersomnie,
- 10 patients sont traités pour TDAH,
- 1 patient est traité pour dépendance aux amphétaminiques,
- 1 patient est traité pour leucopathie post-radique avec syndrome cognitif dysexécutif et apathie.

Pendant la période considérée pour ce rapport (1^{er} janvier au 31 décembre 2023), 3 nouveaux patients ont reçu une AAC pour ATTENTIN.

La moyenne d'âge des patients ayant bénéficié d'au moins une AAC est de 39 ans (min : 10 ans ; max : 90 ans). La majorité de ces patients sont des femmes (n = 78 soit 52%).

Parmi les 82 patients sous traitement pendant la période, 50 (soit 61%) étaient déjà traités par sulfate de dexamphétamine auparavant. Pour la période considérée, les posologies d'ATTENTIN étaient comprises entre 5 et 80 mg/jour, avec une moyenne de 36 mg/jour.

Huit arrêts de traitement ont été confirmés sur la période couverte par ce rapport. Ces confirmations concernaient un patient qui était considéré en arrêt probable dans le rapport précédent et 7 patients pour lesquels une confirmation d'arrêt a été reçue. Un total de 67 patients a arrêté le traitement depuis le début de l'AAC. A noter que 2 patients qui étaient en arrêt de traitement confirmé ont recommencé leur traitement au cours de la période couverte par ce rapport.

Données de sécuritéPharmacovigilance

Pendant la période couverte par ce 13^{ème} rapport, un cas grave de pharmacovigilance a été rapporté :

- **ATT 202300140** : Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) transitoire survenue chez un patient de 44 ans, traité par 30 mg/jour d'ATTENTIN pendant environ 4 mois pour une hypersomnie idiopathique. Le patient était également traité par escitalopram 20 mg/jour pour dépression sévère (ayant mené à deux hospitalisations). Les antécédents médicaux

comprenaient notamment : tabagisme, syndrome d'apnée du sommeil, dyspnée d'effort depuis l'enfance, syndrome anxiodépressif, syndrome des jambes sans repos, hémochromatose. Les examens cardiaques réalisés avant le début du traitement par ATTENTIN ont révélé une pression artérielle pulmonaire normale (20 mmHg). Quatre mois après le retrait de l'ATTENTIN pour une raison inconnue, dans le cadre du renouvellement de la prescription, les examens cardiaques ont révélé une HTAP (50 mmHg) ; la surveillance Holter était normale. Huit jours après, l'ECG, l'échographie cardiaque et la fraction d'éjection étaient normaux ; l'échographie Doppler n'a révélé aucune maladie valvulaire. Le cardiologue a conclu que l'HTAP était probablement due aux amphétamines et a contre-indiqué la reprise du traitement par ATTENTIN. Deux mois après la découverte de l'HTAP (soit six mois après d'arrêt du traitement), l'ensemble des examens réalisés se sont révélés être normaux. Le diagnostic final a été celui d'une HTAP transitoire liée à l'ATTENTIN. L'hypertension artérielle est un effet indésirable connu. Le rôle de l'ATTENTIN ne peut donc pas être exclu. A noter que la prise d'ATTENTIN pouvait être considérée comme contre-indiquée chez ce patient, compte-tenu de ses antécédents médicaux (dépression sévère). Néanmoins aucun antécédent médical contre-indiquant la prescription d'ATTENTIN n'est répertorié dans la fiche d'initiation de traitement complétée par le prescripteur.

Quatre suivis de cas ont été rapportés sur la période concernée par ce rapport (cas rapportés en 2021 et initialement décrits dans le rapport de synthèse n°9 (ATT 202100014) et dans le rapport n°10 pour les trois autres) :

- **ATT 202100014** : Tachycardie sinusale intermittente (bien tolérée, sans signe de détresse cardiaque) et dyspnée d'effort survenues chez une patiente de 45 ans, traitée depuis 3 ans et demi par 60 mg/jour d'ATTENTIN pour une hypersomnie idiopathique. Elle avait pour traitement concomitant du XYREM (oxybate de sodium) à raison de 8 g/jour. Le monitoring Holter a montré une fréquence cardiaque moyenne de 100 bpm. Le cardiologue a validé la poursuite de l'ATTENTIN. Un traitement par AVLOCARDYL (propranolol) 20 mg/jour a été prescrit en cas d'apparition de symptômes, mais fut arrêté en raison d'une intolérance. Selon le médecin, les événements étaient probablement liés au surpoids et à la sédentarité de la patiente. Un an et demi après sa découverte, la patiente présentait toujours une tachycardie sinusale (94 bpm) mais aucune dyspnée à l'effort n'était rapportée par le cardiologue. En outre, une augmentation de la pression artérielle diastolique (97 mmHg) a été signalée. Un traitement par vérapamil / trandolapril a été prescrit pour la tachycardie et l'augmentation de la pression artérielle. L'ATTENTIN a été maintenu à la même posologie (60 mg/jour). La tachycardie et l'hypertension artérielle sont des effets indésirables connus. Le rôle de l'ATTENTIN ne peut être exclu, malgré que le cas soit confondu par le traitement par oxybate de sodium.
- **ATT 202100078** : Tachycardie sinusale avec palpitations (épisodes réguliers, courts de quelques minutes, dans le cadre de contextes particuliers : examens scolaires, fatigue) et extrasystoles ventriculaires survenues chez une patiente de 21 ans, traitée depuis plus de 4 ans par ATTENTIN pour une hypersomnie idiopathique. La posologie quotidienne était initialement de 15 mg/jour, puis avait été augmentée à 20 mg/jour, deux ans après l'instauration du traitement. Aucun traitement concomitant n'a été signalé. La patiente était auparavant traitée par LEELOO (éthinyloestradiol et lévonorgestrel) comme pilule contraceptive. À une date non précisée, la posologie quotidienne de l'ATTENTIN a été ramenée à 15 mg/jour pendant une semaine. Après résolution de la tachycardie et des palpitations (pendant ses vacances), la

posologie a de nouveau été augmentée à 20 mg/jour. Les examens Holter réalisés un an et deux ans après la découverte des effets n'ont pas retrouvé de tachycardie, de palpitations ou d'extrasystoles ventriculaires. Selon le prescripteur, les événements étaient liés au stress. Aucun autre épisode n'a été signalé depuis. La tachycardie est un effet indésirable connu. Le rôle de l'ATTENTIN ne peut être exclu, malgré la présence de facteurs environnementaux.

- **ATT 202100101** : Tachycardie (moyenne de 90 bpm, bien tolérée) survenue chez une patiente de 31 ans, traitée depuis 4 mois par ATTENTIN 20 mg/jour, pour somnolence post-traumatique. La patiente était également traitée par OPTIMIZETTE (désogestrel) comme contraceptif oral et LEVOTHYROX (lévothyroxine) avec une posologie de 175 µg par jour. Les antécédents médicaux comprenaient diabète de type 1 et hypothyroïdie. Le cardiologue a conclu que le Holter-ECG était normal, cependant le neurologue a signalé la tachycardie comme un événement indésirable. Un an et demi après, le Holter-ECG montrait toujours une tachycardie (moyenne de 86 bpm). La patiente avait également ressenti des palpitations et avait été traitée par propranolol 40 mg/jour et nebivolol 5 mg/jour. La tachycardie étant un effet indésirable connu, le rôle de l'ATTENTIN ne peut donc pas être exclu.
- **ATT 202100115** : Hypertension artérielle (jusqu'à 180/110) et tachycardie (100 bpm) chez une patiente de 59 ans, traitée depuis environ 4 ans par ATTENTIN 60 mg/jour pour une hypersomnie idiopathique. La patiente avait des antécédents médicaux de phlébite, d'embolie pulmonaire et de thrombophilie, la mise en place d'un pacemaker, AVC et reflux gastroœsophagien. Les traitements concomitants comprenaient candésartan 4 mg/jour, ésoméprazole 40 mg/jour, et SINTROM (acénocoumarol) 4 mg/jour. Le bilan cardiovasculaire réalisé suite à la découverte des effets d'hypertension et tachycardie était par ailleurs normal, mais un traitement par ISOPTINE (vérapamil) à 120 mg/jour a été introduit pour la tachycardie. Un an plus tard, le bilan cardiovasculaire était toujours normal, sans hypertension ni tachycardie (la patiente était toujours sous vérapamil). Les effets indésirables ont été considérés comme résolus. La tachycardie et l'hypertension artérielle sont des effets indésirables connus. Le rôle de l'ATTENTIN ne peut être exclu.

Au total, la plupart des effets indésirables rapportés depuis le début de l'AAC/ATU sont en lien avec le système nerveux central et le système cardiovasculaire. Ceci est lié à la nature amphétaminique de l'ATTENTIN et à ses répercussions directes sur ces deux systèmes. Les effets indésirables cardiaques rapportés étaient presque tous attendus.

Bilan cardiaque

Au total, 115 patients traités par ATTENTIN présentent ou ont présenté au moins une anomalie du bilan cardiaque.

Pour 20 patients, une ou plusieurs de ces anomalies du bilan cardiaque étaient uniquement préexistantes à l'introduction de l'ATTENTIN lors de la première commande d'AAC (observées à l'échographie cardiaque ou à l'Holter-ECG). Ces anomalies préexistantes à l'introduction de l'ATTENTIN ne contre-indiquaient pas le traitement selon les cardiologues et les prescripteurs. Il s'agissait principalement d'anomalies cardiaques stabilisées chez des patients traités au long cours par dexamphétamine. L'anomalie la plus fréquemment rencontrée est une insuffisance mitrale, le plus souvent considérée comme discrète, bénigne, voire physiologique, par les cardiologues.

Pour 56 patients, le bilan cardiaque ne montrait aucune anomalie lors de la première demande d'AAC mais au moins une anomalie était détectée lors d'un renouvellement d'AAC. L'anomalie la plus fréquemment rapportée était la tachycardie sinusale.

Les 39 patients restants présentaient donc au moins une anomalie avant l'introduction de l'ATTENTIN, et une anomalie différente sous AAC.

Dans tous les cas, ces anomalies ne contre-indiquaient pas la poursuite du traitement selon les cardiologues et les prescripteurs.

Conclusion

Ce treizième rapport de synthèse portant sur l'AAC d'ATTENTIN fait l'objet d'un premier cas grave d'HTAP probablement relié à la prise d'ATTENTIN. Ce type d'évènement indésirable continuera d'être surveillé avec attention, à travers le suivi cardiaque des patients et la pharmacovigilance de routine.

Compte tenu de l'ensemble des données recueillies, le rapport bénéfice/risque de l'ATTENTIN, dans les indications précitées, demeure favorable.