

AUTORISATION D'ACCES COMPASSIONNEL
RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE PÉRIODIQUE N°14
ATTENTIN (sulfate de dexamphétamine) 5 mg, comprimé

Période du 1^{er} janvier 2024 au 31 décembre 2024

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 2024, une AAC a été accordée à 160 patients, et parmi eux :

- 64 patients sont traités pour une narcolepsie,
- 82 patients sont traités pour une hypersomnie,
- 12 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 2024), 11 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 = 81 soit 51%).

Parmi les 92 patients sous traitement pendant la période, 52 (soit 56,5%) 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 35,2 mg/jour.

Deux arrêts de traitement ont été confirmés sur la période couverte par ce rapport. Ces confirmations concernaient 1 patient qui était considéré en arrêt probable dans le rapport précédent et 1 patient pour lequel une confirmation d'arrêt a été reçue. Trois patients sont considérés en arrêt probable. Un total de 68 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 sécurité

Pharmacovigilance

Pendant la période couverte par ce 14^{ème} rapport, deux cas (1 grave et 1 non grave) de pharmacovigilance ont été rapportés :

ATT 202400008 : Troubles de l'érection et vertiges lors d'un changement de position, suggérant une hypotension orthostatique, survenus chez un patient de 41 ans traité par 15 mg/jour d'ATTENTIN depuis 1 mois pour narcolepsie, et depuis 5 ans par venlafaxine 75 mg/jour (indication non précisée). Les antécédents médicaux comprenaient notamment : obésité, chirurgie bariatrique, syndrome d'apnée obstructive du sommeil et narcolepsie avec cataplexie. La posologie d'ATTENTIN a été réduite à 10 mg/jour, puis le médicament a été stoppé environ 1 mois plus tard. Le patient s'est rétabli de l'hypotension orthostatique et des troubles de l'érection à une date inconnue. Les troubles de l'érection sont considérés comme événements graves par le laboratoire car ils figurent sur la liste IME (*Important Medical Events*) établie par l'EMA. Dans ce contexte, au vu de la chronologie des effets apparaissant au bout d'un mois de traitement et de leur résolution suite à l'arrêt, le rôle de l'ATTENTIN ne peut pas être exclu (malgré la prise concomitante de venlafaxine depuis 5 ans, pour laquelle la dysfonction érectile et l'hypotension orthostatique sont des effets indésirables connus).

ATT 202400021 : Palpitations chez une patiente de 56 ans, traitée par 30 mg/jour d'ATTENTIN depuis environ 6 ans pour une hypersomnie idiopathique. Les antécédents médicaux comprenaient notamment : hypertension artérielle et syndrome anxiolépressif. Elle était aussi traitée par du candésartan, de la lamotrigine, de l'aripiprazole et du milnacipran. La fréquence cardiaque, la pression artérielle, l'ECG, l'échographie cardiaque, la surveillance Holter et la pression artérielle pulmonaire étaient normaux. Le cardiologue a soupçonné le rôle d'ATTENTIN dans l'apparition de ces palpitations et a envisagé d'instaurer du bisoprolol. ATTENTIN a été maintenu. Aucune autre information n'est actuellement disponible mais l'évolution de ces palpitations est suivie. Les palpitations sont des effets indésirables connus d'ATTENTIN, directement liés à ses propriétés amphétaminiques. Le rôle du produit est possible dans ce contexte, cependant le bilan cardiaque réalisé le jour même était strictement normal.

Deux suivis de cas ont été rapportés sur la période concernée par ce rapport (un cas rapporté en 2021, initialement décrit dans le rapport de synthèse n°9 puis suivi dans le rapport n°13 (ATT 202100014) et un cas rapporté en 2023, initialement décrit dans le rapport de synthèse n°13 (ATT 202300140)) :

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 (manque d'effort physique lié à l'enfermement et au travail exclusif à domicile). 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. Ce traitement cardiovasculaire a été arrêté au bout d'un an, à la suite d'une intolérance. La patiente présentait toujours une tachycardie mais la pression artérielle était revenue à la normale (135/85

mmHg). 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 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 SEROPLEX (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 anxiolépressif, 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 l'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) ; cette contre-indication ("Administration d'un produit contre-indiqué") a été codée à l'occasion du suivi du cas. Néanmoins aucun antécédent médical contre-indiquant la prescription d'ATTENTIN n'était répertorié dans la fiche d'initiation de traitement complétée par le prescripteur.

Au total, la plupart des effets indésirables rapportés depuis le début de l'AAC 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, 120 patients traités par ATTENTIN présentent ou ont présenté au moins une anomalie du bilan cardiaque.

Pour 23 patients, une ou plusieurs de ces anomalies du bilan cardiaque étaient uniquement préexistantes à l'introduction de l'ATTENTIN lors de la première demande 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 41 patients restants présentaient donc au moins une anomalie avant l'introduction de l'ATTENTIN, et une anomalie différente survenue en cours de traitement sous AAC.

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

Conclusion

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