

RÉSUMÉ DU RAPPORT DE SYNTHÈSE SOLRIAMFETOL AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION DE COHORTE

Période du 13 janvier 2020 au 16 avril 2020

I. Introduction

SUNOSI (solriamfetol) 75 et 150 mg, comprimés pelliculés a bénéficié d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc) entre le 13 janvier 2020 et le 16 avril 2020, encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) dans l'indication suivante : « *traitement symptomatique de la somnolence diurne excessive (SDE) chez les patients adultes souffrant de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles* ».

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

II.1. Données cliniques et démographiques

Entre le 13 janvier 2020 et le 16 avril 2020, trente-trois (33) patients ont été inclus et trente (30) patients ont effectivement reçus le traitement dans le cadre de cette ATUc. La durée médiane de suivi des patients inclus est de 69 jours.

La majorité des patients (63%) étaient déjà traités par solriamfetol au moment de leur inclusion dans l'ATUc car ils avaient bénéficié du solriamfetol dans le cadre d'ATU nominatives (ATUn), accordées par l'ANSM dès le mois de juillet 2019. Sur les vingt-neuf (29) patients narcoleptiques inclus, 80% présentaient des crises de cataplexies associées. L'inclusion de ces patients dans l'ATUc est intervenue en moyenne 9,4 années après le diagnostic initial de narcolepsie. Un (1) patient atteint d'hypersomnie idiopathique a été inclus par erreur dans la cohorte suite à un remplissage incorrect de la fiche d'accès au traitement par le médecin prescripteur.

L'âge moyen des patients inclus était de 39 ans (de 19 à 76 ans), plus de la moitié (56,7%) étaient des femmes.

L'Indice de Masse Corporelle (IMC) moyen était de 29,4 Kg/m² avec la répartition suivante : 27% des patients avaient un IMC normal (IMC < 25 Kg/m²), 39% des patients étaient en surpoids (25 Kg/m² ≤ IMC < 30 Kg/m²), 19% des patients présentaient une obésité modérée (30 Kg/m² ≤ IMC < 35 Kg/m²) et 15% des patients présentaient une obésité sévère à massive (IMC ≥ 35 Kg/m²).

Le solriamfetol était associé chez un tiers des patients (33%) à un autre psychostimulant, que ce soit le méthylphénidate, l'oxybate de sodium, le modafinil ou le pitolisant. Par ailleurs 30% des patients recevaient de la venlafaxine pour traiter spécifiquement les crises de cataplexie.

Sur l'ensemble de la cohorte, deux (2) patients (7%) recevaient un double traitement à visée cardiovasculaire, à savoir traitement d'une hypertension artérielle (HTA) et traitement préventif antiagrégant (ces deux mêmes patients avaient chacun ces deux pathologies).

Enfin, quatre (4) patients (13%) ont été rapportés comme dépressifs, un seul était traité par antidépresseur.

Les patients inclus dans l'ATU de cohorte devant être « en échec, intolérance ou contre-indiqués aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles », ils avaient quasiment tous reçus un traitement antérieur. Ainsi, vingt-neuf (29) patients inclus (97%) avaient reçu du modafinil, médicament de première intention dans la narcolepsie. Les prescripteurs avaient jugé ce médicament inefficace ou trop faiblement efficace pour soulager les patients de leur somnolence diurne excessive

pour vingt-cinq (25) d'entre eux (86%). Chez quatre (4) patients (14%), le modafinil a été arrêté du fait de la survenue d'effets indésirables : rash cutané (1), vertiges (1), céphalées (1) et autre effet indésirable non précisé (1).

La totalité des patients de la cohorte avait ensuite bénéficié de traitements de seconde intention tels le pitolisant (25 patients, 83%), l'oxybate de sodium (20 patients, 67%) ou le méthylphénidate (29 patients, 97%) et un patient un autre dérivé amphétaminique. Ces traitements ont aussi été très majoritairement arrêtés pour cause d'inefficacité et parfois pour cause d'effets indésirables (un cas de dépression sous pitolisant et un autre sous oxybate de sodium).

Le schéma posologique recommandé par le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) a été globalement appliqué par les prescripteurs : initier le traitement par le dosage 75 mg puis, en fonction de la réponse clinique, augmenter la posologie en doublant la dose, soit 150 mg, avec un intervalle d'au moins 3 jours ; la dose initiale envisagée peut être de 150 mg si des niveaux de somnolence sévères étaient observés.

Plus de la moitié des patients (57%) ont ainsi intégré la cohorte au dosage de 75 mg et 30% avec le dosage de 150 mg. 89% des patients ayant intégré la cohorte avec le dosage de 150 mg étaient précédemment déjà sous solriamfetol dans le cadre de l'ATU nominative.

Un seul patient a ainsi débuté le traitement directement par 150 mg, celui-ci étant résistant à tout autre traitement psychostimulant.

La part des patients ayant débuté leur traitement par un dosage de 37,5 mg est de 13%.

Lors de l'analyse des fiches de suivi, on peut observer que la quasi-totalité (29 patients, 97%) des patients a atteint la dose quotidienne maximale recommandée de 150 mg, une fois par jour. Le dernier patient inclus, sous solriamfetol depuis 15 jours, avait initié le traitement par le dosage à 37,5 mg et avait atteint le palier de 75 mg, une fois par jour.

Sur l'ensemble de la période de l'ATU de cohorte, trois (3) patients (10%) ont arrêté définitivement leur traitement pour inefficacité dans 2 cas et en raison du confinement dû à la pandémie de COVID-19 dans 1 cas. Un autre patient a interrompu temporairement son traitement en raison du confinement.

Par ailleurs, un seul patient s'est vu adjoindre un traitement concomitant psychostimulant (pitolisant 36 mg, une fois par jour).

A l'inclusion dans la cohorte, le niveau de somnolence des patients était élevé tel qu'en témoigne le score d'Epworth moyen (ESS) de 17,6 (soit un niveau comparable à l'étude de Phase III TONES 2 évaluant le solriamfetol chez des patients narcoleptiques).

Suite au traitement par solriamfetol, le niveau de somnolence global (moyenne des ESS quel que soit le moment du suivi : à 15 jours, un mois ou trois mois) a baissé pour atteindre 15.4 ± 5.8 , soit une amélioration de 2,2 points en moyenne.

D'après les fiches de suivi les praticiens ont observé l'amélioration de la somnolence de treize (13) patients et la stabilisation de neuf (9) autres patients. Par ailleurs, deux (2) patients avaient stoppé leur traitement pour inefficacité et il n'y avait pas de commentaire annoté pour les six derniers patients.

Echelle de somnolence d'Epworth (ESS)	
ESS moyen à l'inclusion dans la cohorte	17.6 ± 3.7
ESS moyen lors du suivi (quel que soit le moment du suivi : S2, M1 ou M3)	15.4 ± 5.8
Evolution moyenne de l'ESS sur la période (moyenne)	-2,2
Variation des ESS par patient sur la période (moyenne)	-2,6 ± 3,7
Variation des ESS par patient, pour les patients naïfs de solriamfetol (moyenne)	-5,1 ± 3,9

Tableau : Evolution du score moyen d'Epworth au cours du suivi.

II.2. Données de pharmacovigilance

Sur l'ensemble de la période de l'ATU de cohorte, quatre (4) cas non graves de pharmacovigilance (5 effets indésirables) ont été rapportés.

Trois (3) cas sont liés à des effets indésirables :

- 2020-FR-003920 : un cas de céphalées et d'agitation pendant les trois premiers jours de traitement, suivi d'une disparition des symptômes. Le traitement a été poursuivi à la même posologie.
- 2020-FR-007066 : un cas de nausées et diarrhées légères, non graves, ne gênant pas le patient et n'ayant pas entraîné de modification du traitement.
- 2020-FR-004141 : un cas d'élévation de la pression artérielle systolique avec une évolution de 95 mmHg à 130 mmHg lors de la prise de solriamfetol. Le traitement a été poursuivi à la même posologie.

Dans un cas, aucun effet indésirable n'a été rapporté, il s'agit d'un cas de manque d'efficacité ayant conduit à un arrêt de traitement (2020-FR-005479).

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié dans le cadre de l'ATU durant la période considérée.

III. CONCLUSION

Dans le cadre de cette ATU de cohorte s'étant déroulée du 13 janvier 2020 au 16 avril 2020, trente (30) patients ont été traités par solriamfetol.

Cinq (5) effets indésirables, non graves et déjà décrits lors des études cliniques de solriamfetol (céphalées, agitation, pression artérielle systolique augmentée, nausées et diarrhées), ont été rapportés et concernaient quatre (4) patients. De plus, un (1) cas rapportait un manque d'efficacité sans effet indésirable associé.

Les données recueillies portant sur les caractéristiques des patients, l'efficacité et la sécurité du traitement sont cohérentes avec les données du programme de phase III de solriamfetol, TONES. On observe ainsi une balance bénéfice risque positive lors de l'utilisation de solriamfetol dans le cadre de cette ATU de cohorte avec l'indication suivante : « *traitement symptomatique de la somnolence diurne excessive chez les patients adultes souffrant de narcolepsie (avec ou sans cataplexie) en cas d'échec, intolérance ou contre-indications aux alternatives thérapeutiques actuellement disponibles* ».

L'ATU de cohorte s'étant terminée le 16 avril 2020, il n'y aura pas d'autre rapport de synthèse.