



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYNTHÈSE D'AVIS

19 MAI 2021

Fenfluramine
FINTEPLA 2,2 mg/ml, solution buvable

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en association à d'autres médicaments antiépileptiques dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, chez les patients âgés de 2 ans et plus.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, chez les patients âgés de 2 ans et plus, comme EPIDYOLEX (cannabidiol).

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet repose sur la mise en place rapide d'un traitement antiépileptique symptomatique afin de réduire la fréquence, la durée et l'intensité des crises, prenant en compte le contexte de pharmacorésistance observé dans cette maladie. Le choix du traitement prend notamment en compte le profil clinique du patient, le type de crises convulsives, les interactions pharmacocinétiques entre antiépileptiques (dans un contexte où la majorité des patients sont polymédiqués) et le profil de tolérance.

Le valproate de sodium associé à des benzodiazépines (clobazam ou lorazépam) est recommandé en traitement de 1^{ère} intention. L'association du valproate avec le topiramate peut également être efficace, mais le topiramate ne peut être utilisé qu'à partir de l'âge de deux ans.

Le stiripentol (DIACOMIT) a l'AMM spécifiquement chez les patients atteints du syndrome de Dravet en association au valproate de sodium et au clobazam dans le traitement des convulsions tonico-cloniques généralisées insuffisamment contrôlées par l'association clobazam/valproate de sodium.

Par ailleurs, la Commission a récemment évalué le 13 mai 2020 la spécialité EPIDYOLEX (cannabidiol) indiquée en association au clobazam dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet ou au syndrome de Lennox Gastaut chez les patients de 2 ans et plus. Elle a considéré que ce traitement constituait une option thérapeutique chez les patients pharmacorésistants.

Le régime cétogène et la stimulation du nerf vague sont des traitements de recours, en cas d'échec des traitements médicamenteux, chez les patients atteints de syndrome de Dravet.

Place de FINTEPLA (fenfluramine) dans la stratégie thérapeutique :

Au regard :

- de la démonstration de l'efficacité de FINTEPLA (fenfluramine) en traitement adjuvant (dont en association au stiripentol avec clobazam et/ou valproate de sodium) par rapport au placebo, à court terme (14 et 15 semaines) dans deux études cliniques randomisées,
- et en l'absence de données disponibles par rapport à un autre antiépileptique dans un contexte de pharmacorésistance,

FINTEPLA (fenfluramine) est une option thérapeutique en traitement adjuvant à d'autres médicaments antiépileptiques dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, chez les patients âgés de 2 ans et plus pharmacorésistants (définis comme étant en échec à au moins deux traitements antiépileptiques bien conduits et bien tolérés, que ce soit en monothérapie ou en association).

Prenant en compte les événements d'échocardiographie anormale (tous de type régurgitations mitrales et/ou aortiques minimes et un cas de régurgitation mitrale légère) rapportés au cours des études à court terme (16,4 % dans les groupes fenfluramine versus 6,0 % dans les groupes placebo) dans un contexte antérieur d'arrêt de commercialisation de la fenfluramine suite à des cas de cardiopathies valvulaires et d'hypertension artérielle pulmonaire rapportés dans l'indication d'obésité chez l'adulte et des incertitudes sur la physiopathologie des atteintes valvulaires chez l'enfant ainsi que la relation dose-effet de la fenfluramine, la Commission rappelle la nécessité, tel que préconisé dans le RCP :

- de réalisation d'une échocardiographie initiale avant l'instauration du traitement afin d'établir la situation initiale et d'exclure toute cardiopathie valvulaire ou hypertension artérielle pulmonaire,
- du suivi échocardiographique régulier lors de la mise sous traitement par FINTEPLA (fenfluramine) effectué tous les 6 mois pendant les deux premières années, puis une fois par an.

Les données d'efficacité et de tolérance de FINTEPLA (fenfluramine) étant limitées à un recul maximal de 3 ans et ce traitement étant destiné à une administration au long cours, la Commission souligne la nécessité d'une réévaluation régulière de l'intérêt du traitement.

En l'absence de données comparatives indirectes robustes entre les deux spécialités FINTEPLA (fenfluramine) et EPIDYOLEX (cannabidiol), dans un contexte où celles-ci ont fait l'objet d'un développement concomitant, le choix thérapeutique entre ces deux spécialités doit se faire notamment en fonction des caractéristiques des patients, du profil de tolérance des molécules et des contre-indications qui en découlent.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

► Recommandations particulières

La Commission rappelle aux prescripteurs et aux pharmaciens amenés à délivrer FINTEPLA (fenfluramine) que cette spécialité fait l'objet d'un programme d'accès contrôlé associé à des spécificités de prescription et de délivrance ayant pour objectif :

- 1) empêcher l'utilisation hors AMM de FINTEPLA (fenfluramine) pour la diminution du poids chez les patients obèses dans la mesure où le rapport bénéfice/risque dans cette population est jugé défavorable
- 2) confirmer que les médecins prescripteurs ont été informés de la nécessité d'une surveillance cardiaque régulière chez les patients prenant FINTEPLA (fenfluramine) en raison du risque potentiel de cardiopathie valvulaire et d'hypertension artérielle pulmonaire.

Dans le cadre de ce programme d'accès contrôlé, les médecins prescripteurs devront être préalablement enregistrés dans le dispositif (avec un numéro d'identifiant PAC donné). Au cours de cet enregistrement, le prescripteur sera informé de la nécessité d'une surveillance cardiaque périodique chez les patients prenant FINTEPLA (fenfluramine) en raison du risque potentiel de cardiopathie valvulaire et d'hypertension artérielle pulmonaire et aura accès aux documents d'information du produit (RCP, guide des professionnels de santé) répertoriant ces différents risques dont l'usage hors AMM pour le contrôle du poids.

Le contrôle de la prescription à la dispensation sera réalisé par la suite au regard du numéro d'identification PAC qui devra être indiqué sur la prescription de FINTEPLA (fenfluramine) afin de permettre la délivrance par les pharmacies.

Ce document a été élaboré à partir de l'avis de la Commission de la transparence disponible sur www.has-sante.fr