

Rapport d'étude d'utilisation de la fenfluramine (FINTEPLA®) en ville en France entre septembre 2023 et Aout 2024 à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS).

Protocole, extraction et analyses des données, interprétation des résultats : Département des produits de santé (DDGOS/DOS/DPROD), Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (Cnam), opérateur dûment habilité en profil 30 pour la réalisation des requêtes.

Conformément à l'accès réglementaire permanent accordé à la CNAM, ce travail n'a pas fait l'objet d'une autorisation spécifique de la CNIL.



Etude d'utilisation du chlorhydrate de fenfluramine (FINTEPLA®) en ville entre septembre 2023 et Aout 2024 en France à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS).

Rationnel

Cette étude a été réalisée dans le cadre de la réévaluation des spécialités à base chlorhydrate de fenfluramine (FINTEPLA®) dans l'indication « syndrome de Dravet » par la Commission de Transparence (CT) de la Haute Autorité de santé (HAS) à laquelle la Cnam participe en tant que voix consultative. Ce travail est une auto-saisine de la Cnam considérant que l'utilisation de ce produit indiqué chez l'enfant se devait d'être étroitement suivie, étant donnée sa pharmacologie (amphétamine fenfluraminique), les incertitudes inhérentes à sa sécurité d'utilisation (risque de valvulopathie et hypertension pulmonaire notamment) dans cette indication, et les antécédents de crise sanitaire liée au retrait d'une autre amphétamine en 2009 en France, le benfluorex, MEDIATOR®. La fenfluramine (FINTEPLA®) et le benfluorex (MEDIATOR®) ont pour métabolite commun, la norfenfluramine, en cause dans les effets indésirables cardiaques susmentionnés.

Objectifs

L'objectif principal de cette étude était de quantifier le nombre de patients utilisant la fenfluramine (FINTEPLA®) entre son introduction sur le marché en France en septembre 2023 et Août 2024, date limite de disponibilité des données au moment de la réalisation de l'étude, et de décrire les caractéristiques de la population à partir des données disponibles dans les bases.

Les objectifs secondaires étaient de :

- décrire la persistance (ou temps avant arrêt) au traitement dans la population ayant débuté un traitement par FINTEPLA® entre septembre 2023 et Juin 2024 en France ;
- décrire la réalisation d'échocardiographie cardiaques avant et pendant le traitement dans la même population.

Méthodes

Données

L'ensemble des analyses réalisées dans cette étude est basée sur l'utilisation des données du Système National des Données de Santé (SNDS). Cette base de données médico-administratives renferme les données individualisées et pseudonymisées de l'ensemble des remboursements pour dépenses de santé de la quasi-totalité des résidents français.

Elle comprend ainsi les données de soins de ville et des établissements de santé privés, rassemblées au sein de la base des données de consommation inter-régimes (DCIR), ainsi que les données des séjours hospitaliers du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) du champs médecine chirurgie obstétrique (MCO), avec les données médicales correspondantes.

L'ensemble de ces données de santé est donc restitué dans le SNDS à l'aide de chainages permis par l'utilisation d'un identifiant unique et anonyme des individus assurés par le régime obligatoire universel d'Assurance Maladie.

Nombre de patients traités par FINTEPLA® et caractéristiques des patients

Cette étude est une étude d'utilisation descriptive.

Comme dans toutes les études d'utilisation basées sur des données médico-administratives, l'hypothèse est faite qu'une délivrance ou remboursement du médicament équivaut à utilisation du médicament.

Pour quantifier le nombre de patients utilisant le FINTEPLA® (objectif principal), deux indicateurs ont été calculés :

- le nombre mensuel de patients ayant eu au moins une délivrance ou remboursement de spécialités à base de fenfluramine (FINTEPLA®) ;
- le nombre mensuel de patients dits initiés ou débutant un traitement, à savoir ceux n'ayant pas eu de délivrances pendant au moins 6 mois.

La description des caractéristiques a porté sur la cohorte des utilisateurs dits initiés en termes de :

- indicateurs sociodémographiques (âge, sexe, bénéficiaires de la complémentaire santé solidaire),
- nature des prescripteurs,
- nombre et nature des autres antiépileptiques délivrés avant et au cours du traitement,
- caractérisation des indications avec de l'approche des comorbidités à partir des données médicales disponibles dans les bases.

L'approche des indications thérapeutiques s'est basée sur les données médicales présentes dans le SNDS par l'utilisation de *proxies* c'est-à-dire ;

- via la description des motifs d'exonérations des affections longues durée (ALD),
- l'utilisation des diagnostics des séjours hospitaliers (diagnostic principal [DP], relié [DR] ou associé [DAS]).

Ces motifs médicaux d'ALD et diagnostics d'hospitalisation sont codés selon la classification internationale de maladies version 10 (CIM-10).

Mesure des arrêts de traitement ou persistance du traitement

Les arrêts de traitement ont été définis comme une fenêtre de temps de 60 jours au moins entre deux délivrances permettant de prendre en compte une période de 30 jours de couverture par défaut pour chaque délivrance et une fenêtre de temps de 30 jours suivant cette période de couverture sans aucune délivrance.

Une analyse de sensibilité utilisant une fenêtre d'une durée de 90 jours au lieu de 60 a été réalisée pour prendre en compte les éventuelles reprises de traitement et correspondant à une définition d'arrêt prolongé.

Mesure du suivi échocardiographique à l'initiation et au cours du traitement

Dans son avis du 19 Mai 2021 sur la spécialité FINTEPLA®, la CT a rappelé « *la nécessité, tel que préconisé dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) FINTEPLA® :*

- *de réaliser 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® effectué tous les 6 mois pendant les deux premières années, puis une fois par an ».*

Conformément à ces préconisations, la réalisation de la surveillance échocardiographique a été mesurée.

Un acte d'échocardiographie (actes CCAM, DZQM006, DZQJ009, DZQJ001, DZQJ011, DZQJ008, DZQJ010, DZQM005, DZQJ006) a été recherché :

- dans l'année précédant la date d'initiation du FINTEPLA® ;
- dans l'ensemble de la période de traitement dans la sous-cohorte des patients avec au moins 6 mois de suivis.

La multiplicité des codes CCAM utilisés et les larges périodes de temps considérées, avant et après l'initiation d'un traitement par FINTEPLA® pour rechercher la réalisation d'une échocardiographie, avaient pour but de maximiser la sensibilité de cet indicateur.

Résultats

Nombre de patients traités par FINTEPLA® et caractéristiques sociodémographiques des patients

Entre son introduction sur le marché en septembre 2023 et août 2024, un traitement par FINTEPLA® a été initié chez 194 patients et 123 patients étaient en cours de traitement en août 2024 (**Figure 1 et 2**). La majorité des patients étaient des femmes, d'âge moyen 11,3 ans avec 2,6% d'utilisation avant l'âge de 2ans et 15,5% chez l'adulte (**Figure 3**). Au total, 18% des patients débutant le traitement étaient bénéficiaires de la complémentaire santé solidaire.

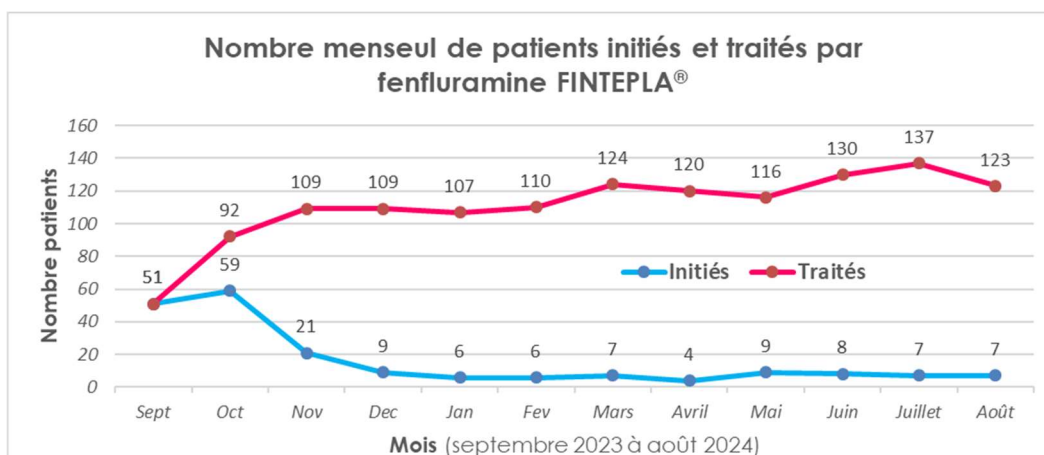


Figure1.

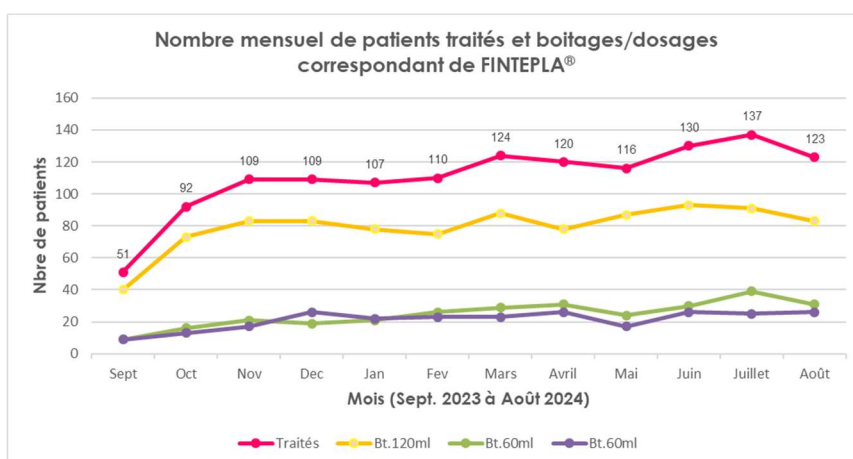


Figure2.

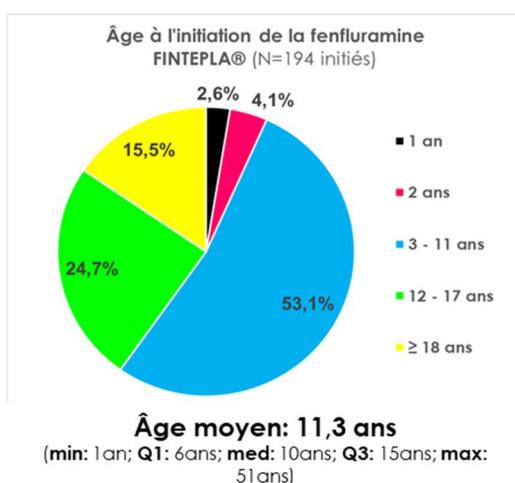


Figure 3.

Parmi les 1464 délivrances analysées, 94% correspondaient à des prescriptions par un hospitalier et parmi les 6% de prescriptions émanant d'un prescripteur libéral, 40,9% avaient été réalisées par un pédiatre (2,5% du total) et 25% par un médecin généraliste (1,5% du total).

Utilisation des autres antiépileptiques

Le nombre moyen de traitements antiépileptiques délivrés dans les 10 années précédant l'initiation du FINTEPLA® et leur nature, stratifiés par type comparateur cliniquement pertinent (CCP) en fonction de l'indication du syndrome de Dravet ou Syndrome de Lennox-Gastaut (LxG) ou autres, sont présentés dans les **figures 4 et 5** (n=194 initiés). Les patients avaient reçu en moyenne 6,3 traitements antiépileptiques (toutes molécules considérées) dans les 10 ans précédant l'initiation de FINTEPLA®.

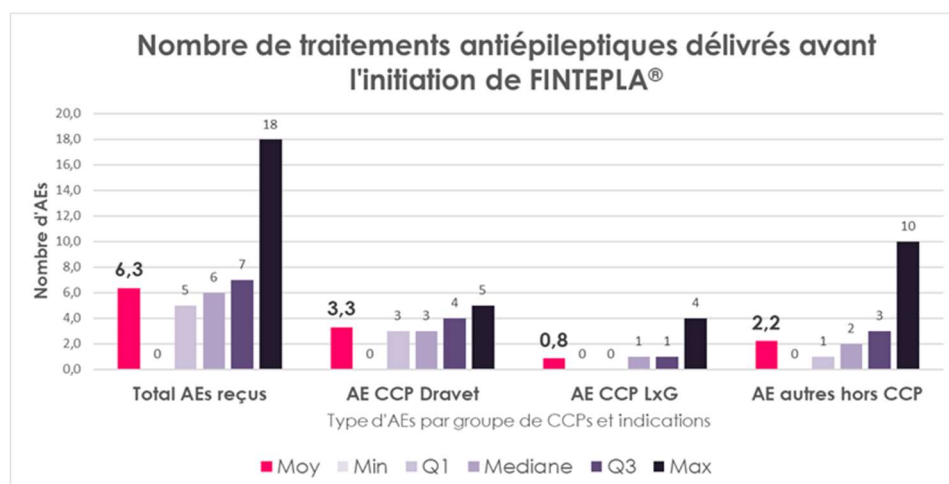


Figure 4.

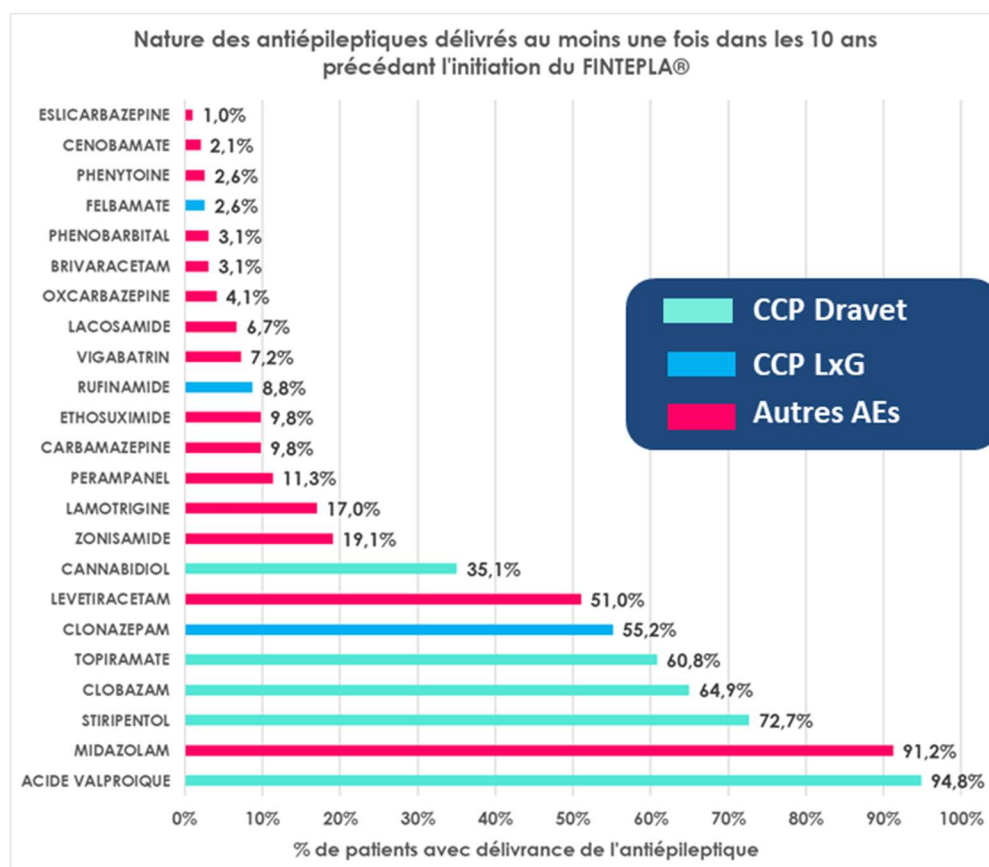


Figure 5.

Le nombre moyen de traitements antiépileptiques délivrés au cours de la période de traitement par FINTEPLA® et leur nature, stratifiés par type comparateur cliniquement pertinent (CCP) en fonction de l'indication du syndrome de Dravet ou Syndrome de Lennox-Gastaut (LxG) ou autres, sont présentés dans les **figures 5 et 6** (n=172 initiés).

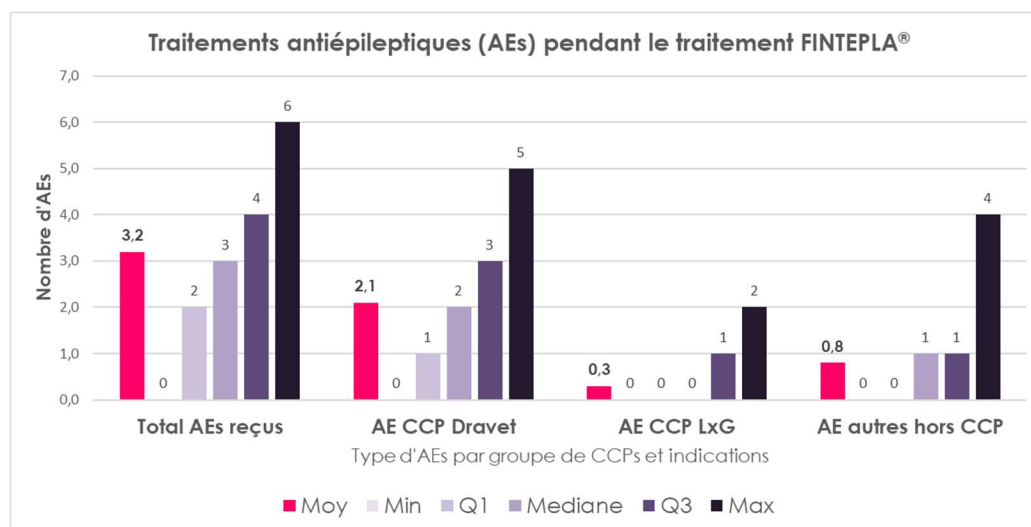


Figure 6.

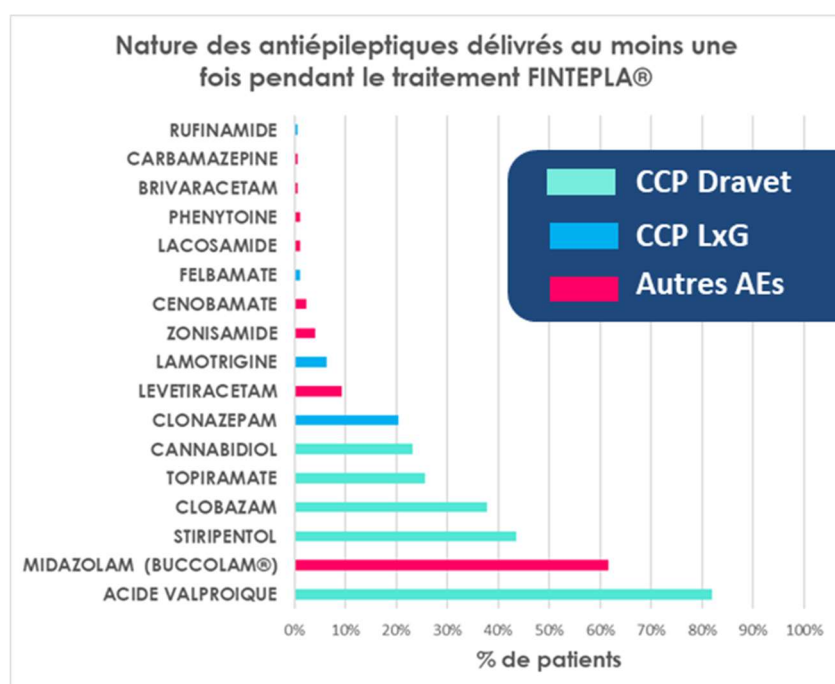


Figure 7.

Mesure des arrêts de traitement ou persistance du traitement

Chez les patients avec un suivi disponible de 90 jours au moins (n=172), en utilisant la définition d'une fenêtre de temps permmissible de 60 jours maximum entre deux prescriptions pour définir un arrêt, 44,2% (n=76) des patients étaient considérés comme arrêtant le traitement versus 17,4% (n=30) des patients avec une fenêtre de 90 jours. Aucun décès n'a été observé au cours du suivi.

Du fait de durées de suivi très différentes et la méthode utilisée, la durée moyenne sous traitement doit être interprétée avec prudence (moyenne : 181 jours ; médiane : 167 jours) ; 3/4 des patients étaient traités 259 jours ou moins soit 8,6 mois ou moins.

Approche des indications et comorbidités

Parmi les 194 patients débutant FINTEPLA®, 92,8% étaient en affection longue durée (ALD, tous types d'ALDs considérés) avec les motifs médicaux décrits en **Figure 8**.

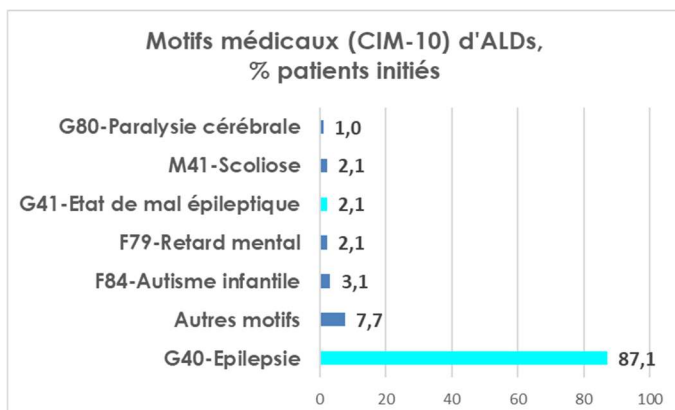


Figure 8.

A partir des données du PMSI MCO, en se restreignant aux patients initiés avec données du PMSI MCO disponibles avant initiation de FINTEPLA® (soit avant avril 2024, n=154), et en effectuant une recherche sur 4 années d'historique, on retrouve :

- 83,1% (n=128) et 62,3% (n=96) de patients hospitalisés pour diagnostics CIM-10 G40 (épilepsie) ou G41 (état de mal épileptique), en utilisant les diagnostics toutes positions et le DP uniquement, respectivement,
 - o 71,4% des patients hospitalisés pour G404 (autres épilepsies et syndromes épileptiques généralisés) et 33,1% pour G409 (Epilepsie sans précision),
- 32,5% des patients hospitalisés avec CIM-10 (toutes positions) 'F00-F99: Troubles mentaux et du comportement' (n=50),
- 22,1% des patients hospitalisés avec CIM-10 (toutes positions) 'F70-F79: Retard mental' (n=34),
- 5,8% des patients hospitalisés avec CIM-10 (toutes positions) 'I00-I99: Maladies de l'appareil circulatoire' (n=9), ces diagnostics étaient retrouvés en DAS.

La **figure 9** présente les diagnostics sur 4 caractères retrouvés chez plus de 10% des patients.

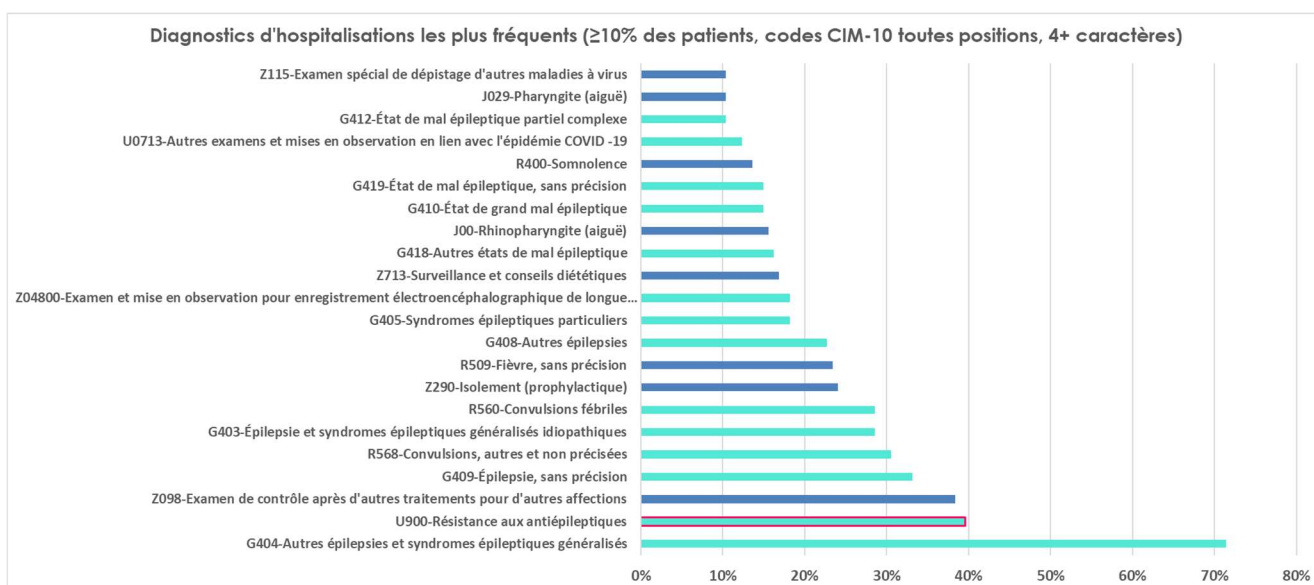


Figure 9.

Mesure du suivi échocardiographique à l'initiation et au cours du traitement

La recherche des actes CCAM spécifiques d'échocardiographie en ville, cliniques, hôpitaux publics dont consultations externes, en se restreignant aux patients avec données du PMSI MCO disponibles avant l'initiation (soit avant avril 2024, n=154), on observe que chez les patients débutant FINTEPLA®, 85,1% (n=131) avaient eu un acte d'échocardiographie dans l'année précédant l'initiation du traitement.

En restreignant ce groupe de patients à ceux avec un suivi de 6 mois minimum disponible (n=49), on observe que 67,3% des patients ayant débuté FINTEPLA® avaient eu un acte d'échocardiographie au cours des 6 mois suivant cette initiation.

Conclusions

Ces résultats montrent que la population cible rapportée dans l'avis initial de la CT pour FINTEPLA® dans l'indication du syndrome de Dravet n'est pas dépassée avec un total de 194 patients initiés sur la période d'étude (septembre 2023 à août 2024).

Les profils utilisateurs semblent globalement cohérents avec l'indication d'épilepsie pour une majorité de patients mais une utilisation hors indication « épilepsie » ne peut être exclue. Les patients avaient reçu en moyenne 6 traitements antiépileptiques dans les 10 ans précédant l'initiation de FINTEPLA®. Parmi les patients avec un suivi disponible dans les bases d'au moins 3 mois, 17% de patients ont arrêté leur traitement.

Les résultats suggèrent des points de préoccupations liés :

- à un usage hors autorisation de mise sur le marché pour 2,6% des patients dont l'âge est inférieur à 2 ans ;
- à un usage qui serait pour partie non conforme aux mises en garde et précaution d'emploi décrite dans l'AMM du fait du non-respect du suivi échocardiographique au cours du suivi estimé pour environ 20% des patients (pour le premier suivi post initiation des patients débutant un traitement en septembre) ;

Notons aussi que :

- 15,5% des nouveaux utilisateurs étaient des adultes alors que selon l'avis de la CT FINTEPLA®, dans l'indication du syndrome de Dravet « *les données chez l'adulte sont limitées avec la quasi-totalité des patients des études ayant été âgés de moins de 18 ans (correspondant aux critères d'inclusion de l'étude) avec 3,4 % (n=7/206 patients) âgés de 18 à 19 ans* » ;
- pour 5.8% des patients on retrouvait un diagnostic d'hospitalisation de 'Maladies de l'appareil circulatoire' évoquant des antécédents cardio-vasculaires.