

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

fenfluramine

FINTEPLA 2,2 mg/mL,

solution buvable

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 23 octobre 2024

- Epilepsie
- Adulte / Adolescent / Enfant (≥ 2 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement en traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut, en association à d'autres médicaments antiépileptiques, chez les patients âgés de 2 ans et plus, pharmacorésistants, uniquement en situation de dernier recours.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.

Place dans la
stratégie thé-
rapeutique

Au regard :

- de la démonstration de l'efficacité de FINTEPLA (fenfluramine) à la dose recommandée de 0,7 mg/kg/j, par rapport au placebo, tous deux en traitement adjuvant, à court terme (14 semaines),
- de l'absence de donnée disponible par rapport à un autre antiépileptique dans un contexte de pharmacorésistance,
- du profil de tolérance à moyen terme avec le risque d'hypertension artérielle pulmonaire désormais classé en tant que risque important identifié suite à un cas post-commercialisation, associé aux risques potentiels de valvulopathie cardiaque, idées ou comportements suicidaires et retard de croissance,
- des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme,

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 Lennox-Gastaut, chez les patients âgés de 2 ans et plus pharmacorésistants uniquement en situation de dernier recours.

Des événements d'échocardiographie anormale ont été rapportés au cours de l'étude à court terme dans cette indication de syndrome de Lennox-Gastaut, tout comme dans l'indication de syndrome de Dravet. Il s'agissait pour la quasi-totalité de traces de régurgitation mitrale (15 à 18 % dans les groupes fenfluramine versus 22 % dans le groupe placebo) et/ou valvulaire aortique (5,6 % dans le groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/j versus 2,3% dans le groupe placebo) excepté deux cas de régurgitation mitrale légère et régurgitation valvulaire aortique légère respectivement dans les groupes fenfluramine. Par ailleurs, le risque d'hypertension artérielle pulmonaire associé à la fenfluramine est désormais classé en tant que

risque important identifié suite à un cas rapporté chez un enfant atteint de syndrome de Dravet dans le cadre du suivi post-commercialisation. Dans un contexte antérieur d'arrêt de commercialisation des spécialités à base de fenfluramine et dérivés suite à des cas de cardiopathie valvulaire et d'hypertension artérielle pulmonaire rapportés dans l'indication d'obésité chez l'adulte^{3,Erreur ! Signet non défini.,5,6} 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.**

Au regard de la diminution du taux de complétion des données rapportées dans le registre national de suivi des échocardiographies, la Commission souligne l'obligation d'inscription et de suivi des patients dans ce registre et a fortiori depuis la reclassification du risque important d'hypertension artérielle pulmonaire de potentiel à identifié.

Les données d'efficacité et de tolérance de FINTEPLA (fenfluramine) à long terme étant limitées (recul maximal de 12 mois pour l'efficacité évaluée lors du suivi en ouvert et de 3 ans pour la tolérance) 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.

Par ailleurs, la Commission rappelle que l'initiation du traitement dans l'indication du syndrome de Lennox-Gastaut débute à une posologie de 0,2 mg/kg/j la première semaine suivie d'une titration progressive selon la tolérance et l'efficacité à 0,4 mg/kg/j la deuxième semaine puis, le cas échéant, à une dose d'entretien de 0,7 mg/kg/j (dose recommandée) la troisième semaine. La dose maximale recommandée est de 26 mg/j dans cette indication.

La Commission souligne 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 profil de tolérance de FINTEPLA (fenfluramine) identifié à moyen terme avec notamment le risque important identifié d'hypertension artérielle pulmonaire conduit à le restreindre à une utilisation en traitement de dernier recours lorsque les autres alternatives thérapeutiques ont été épuisées.

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

Dans les autres situations cliniques de l'AMM, FINTEPLA (fenfluramine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Service médical rendu (SMR)

- **IMPORTANT** en traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut, en association à d'autres médicaments antiépileptiques, chez les patients âgés de 2 ans et plus pharmacorésistants uniquement en situation de dernier recours.
- **INSUFFISANT** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale aux regard des alternatives disponibles dans les autre situations de l'AMM.

Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Un progrès thérapeutique dans la prise en charge en traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut, en association à d'autres médicaments antiépileptiques, chez les patients âgés de 2 ans et plus, pharmacorésistants, uniquement en situation de dernier recours. Compte tenu : – de la démonstration de la supériorité de la fenfluramine à la dose d'entretien recommandée de 0,7 mg/kg par rapport au placebo, en traitement adjuvant, évaluée au cours d'une étude randomisée en double-aveugle, chez des enfants et adultes atteints du syndrome de Lennox-Gastaut : • sur le critère de jugement principal de variation de la fréquence des crises avec chutes à court terme sur 14 semaines avec une quantité d'effet supplémentaire modérée par rapport au placebo (différence médiane de -19,9 %) • sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de proportion de patients répondeurs (<i>i.e.</i> ≥ 50 % réduction des crises avec chutes) sur 14 semaines – du besoin médical qui reste important, en raison des alternatives limitées dans cette maladie rare, – de l'absence de donnée comparative indirecte robuste versus le cannabidiol (EPIDYOLEX) dans un contexte de co-développement, mais : – de l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie, – du risque d'hypertension artérielle pulmonaire désormais classé en tant que risque important identifié suite à un cas post-commercialisation justifiant le maintien de l'encadrement associé à la nécessité de réalisation et de surveillance échocardiographique prenant en compte l'historique de la molécule dans l'indication d'obésité chez l'adulte, – de l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance de la fenfluramine à long terme, notamment en termes d'impact sur la détérioration neurocognitive et le développement psychomoteur des patients, dans le cadre d'une maladie au long cours, la Commission considère que FINTEPLA (fenfluramine), en association à d'autres médicaments antiépileptiques, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle de dernier recours en traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut, chez les patients âgés de 2 ans et plus pharmacorésistants.
Population cible	Au total, la population-cible de FINTEPLA (fenfluramine) ne peut être déterminée avec précision ; elle peut être estimée au maximum à 2500 patients environ mais sera vraisemblablement plus restreinte.
Demande de données	Conformément à l'avis rendu lors de la primo-inscription de FINTEPLA (fenfluramine) en 2021, la Commission souhaite un suivi des patients atteints de syndrome de Lennox-Gastaut ou de syndrome de Dravet (réévaluation faisant l'objet d'un second avis) et traités par FINTEPLA (fenfluramine) en France afin de décrire : – les caractéristiques des patients et la pratique clinique, – l'évolution des patients sous traitement notamment en termes de réduction des crises convulsives, détérioration neurocognitive et impact sur le développement psychomoteur, – la qualité de vie des patients,

- la tolérance, en particulier au regard des signaux d'hypertension artérielle pulmonaire rapportés lors du suivi post-commercialisation,

La Commission recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence et de compétence des épilepsies rares.

Par ailleurs, prenant en compte le contexte historique de la fenfluramine, le risque important désormais identifié d'hypertension artérielle pulmonaire chez l'enfant et le risque important potentiel de cardiopathie valvulaire, la Commission maintient son souhait d'être destinataire des résultats de l'étude européenne de sécurité post-autorisation (PASS) demandée par l'EMA, ainsi que de l'ensemble des données de pharmacovigilance.

La Commission réévaluera ce médicament sur la base de ces données dans un délai maximal de 3 ans.

Recommandations particulières

→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Conformément à son premier avis rendu dans l'indication du syndrome de Dravet, compte tenu des mesures spécifiques de minimisation des risques associées à la prescription et à la délivrance de ce médicament et des incertitudes en termes de maintien de son efficacité et de sa tolérance au long cours, la Commission souhaite que la décision d'instauration de traitement par FINTEPLA (fenfluramine) soit réservée aux centres de référence et de compétence dans la prise en charge des épilepsies rares.

La Commission est favorable au statut de médicament d'exception compte tenu du périmètre de prise en charge plus restreint que celui de l'AMM, en situation de derniers recours uniquement au regard notamment du profil de tolérance du médicament.

Par ailleurs, 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 objectifs¹ :

1. **d'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. **de confirmer que les médecins prescripteurs ont été informés de la nécessité d'une surveillance cardiaque régulière par échocardiographie chez les patients prenant FINTEPLA (fenfluramine) en raison du risque important potentiel de cardiopathie valvulaire et du risque important identifié d'hypertension artérielle pulmonaire.**

Au regard de la diminution du taux de complétion des données rapportées dans le registre national de suivi des échocardiographies, la Commission souligne l'obligation d'inscription et de suivi des patients dans ce registre et a fortiori depuis la reclassification du risque important d'hypertension artérielle pulmonaire de potentiel à identifié.

→ Conditionnements

La Commission signale que le conditionnement en flacon multidose avec deux dispositifs d'administration gradués en ml, tandis que la posologie est exprimée en mg, nécessite une conversion (de mg en ml) favorisant le risque d'erreur médicamenteuse et de surdosage. Afin de diminuer ce risque, la Commission

¹Site ANSM : <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/fenfluramine> [accédé le 24/10/2024]

souhaite la mise à disposition d'un dispositif d'administration plus adapté aux posologies de l'AMM avec une graduation en mg.

La Commission souligne de plus la nécessité de la clarté du libellé de la posologie sur la prescription médicale et de l'information adéquate des personnes en charge de la dispensation et de l'administration de FINTEPLA (fenfluramine), comprenant les professionnels de santé et aussi l'entourage de l'enfant.

Cette recommandation est d'autant plus nécessaire qu'un cas d'erreur de surdosage (en lien avec une prescription en milligrammes et la mise à disposition de seringues en millilitres et un manque de communication à la délivrance) a été rapporté lors du suivi de pharmacovigilance, confirmant la persistance d'erreurs médicamenteuses déjà identifiées dans les derniers PSUR.

Sommaire

1. Contexte	7
2. Environnement médical	9
2.1 Généralités sur les maladies ou les affections concernées	9
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	14
3. Synthèse des données	14
3.1 Données disponibles	14
3.2 Synthèse des données d'efficacité	15
3.2.1 Etude ZX008-1601 ¹¹ – partie 1	15
3.2.2 Etude ZX008-1601 ¹² – partie 2	19
3.3 Profil de tolérance	20
3.3.1 Etude ZX008-1601-partie 1 (14 semaines)	20
3.3.2 Données de tolérance groupées durant les périodes en ouvert des études (EPAR)	21
3.3.3 Autres données de tolérance	21
3.4 Modification du parcours de soins	27
3.5 Programme d'études	27
3.5.1 Dans d'autres indications	28
4. Discussion	29
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	30
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	30
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	32
5.3 Service Médical Rendu	32
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	33
5.5 Population cible	34
5.6 Demande de données	34
5.7 Autres recommandations de la Commission	35
6. Annexes : tableau face/face des modifications de RCP de FINTEPLA (fenfluramine) depuis la précédente évaluation par la Commission	37

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Octobre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	Extension d'indication de l'AMM : « FINTEPLA (fenfluramine) est indiqué dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut, en association à d'autres médicaments antiépileptiques, chez les patients âgés de 2 ans et plus ». A noter que la Commission a également souhaité, dans le cadre de l'examen de cette extension d'indication, réévaluer FINTEPLA (fenfluramine) dans son indication initiale dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet (cf. rubrique « Rappel des évaluations précédentes » ci-dessous). Cette seconde évaluation fait l'objet d'un autre avis séparé.
DCI (code ATC) Présentations concernées	Fenfluramine (chlorhydrate) (N03AX26) FINTEPLA 2,2 mg/mL, solution buvable – 1 flacon avec fermeture de sécurité enfant de 60 mL + 4 seringues pour administration orale (2 x 3 mL et 2 x 6 mL) + 1 adaptateur de flacon (CIP : 34009 302 243 5 9) – 1 flacon avec fermeture de sécurité enfant de 120 mL + 4 seringues pour administration orale (2 x 3 mL et 2 x 6 mL) + 1 adaptateur de flacon (CIP : 34009 302 243 6 6) – 1 flacon avec fermeture de sécurité enfant de 360 mL + 4 seringues pour administration orale (2 x 3 mL et 2 x 6 mL) + 1 adaptateur de flacon (CIP : 34009 302 243 7 3)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	UCB PHARMA (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 18/12/2020 Date des rectificatifs et teneur : 24/01/2023 (extension d'indication faisant l'objet du présent avis) L'AMM est associée à un Plan de Gestion des Risques (PGR) avec une étude PASS à réaliser. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription hospitalière (PH) • Prescription réservée aux spécialistes en neurologie ou en neuropédiatrie • Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT) – Statut particulier • Médicament orphelin (27/02/2017)
Posologie dans l'indication évaluée	« Le traitement par FINTEPLA (fenfluramine) doit être instauré et supervisé par des médecins expérimentés dans le traitement de l'épilepsie. FINTEPLA

	(fenfluramine) est prescrit et délivré conformément au programme d'accès contrôlé à FINTEPLA (fenfluramine) (voir rubrique 4.4 du RCP)². Les recommandations posologiques dans l'indication du syndrome de Lennox-Gastaut sont une dose initiale de 0,2 mg/kg/j la première semaine suivie d'une titration progressive selon la tolérance et l'efficacité à 0,4 mg/kg/j la deuxième semaine puis, le cas échéant, à une dose d'entretien de 0,7 mg/kg/j (dose recommandée) la troisième semaine. La dose maximale recommandée est de 26 mg/j » Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un agent induisant la libération de sérotonine stimulant de multiples sous-types de récepteurs 5-HT. La fenfluramine est un mélange racémique de la dexfenfluramine et de la lévofenfluramine. Plus de 75 % de la fenfluramine est métabolisé en norfenfluramine avant d'être éliminé, principalement par les cytochromes CYP1A2, CYP2B6 et CYP2D6. Il est à noter que ce métabolite est commun avec celui de la spécialité MEDIATOR à base de benfluorex ayant été retirée du marché français fin 2009.
Mécanisme d'action	La fenfluramine peut réduire les crises d'épilepsie en agissant comme un agoniste de certains récepteurs sérotoninergiques spécifiques dans le cerveau, dont les récepteurs 5-HT1D, 5-HT2A, et 5-HT2C, et en agissant également sur le récepteur sigma-1. Le mode d'action précis de la fenfluramine dans le syndrome de Lennox-Gastaut n'est pas connu. Pour rappel, la fenfluramine avait été initialement mise à disposition dans les années 70 dans l'indication de traitement de l'obésité des adultes^{3,4,5,6}. Des cas de cardiopathies valvulaires et d'hypertension artérielle pulmonaire ont conduit à retirer du marché mondial à la fin des années 1990 les spécialités à base de fenfluramine et dérivés.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Pour l'Europe : FINTEPLA (fenfluramine) est pris en charge en Allemagne et aux Pays-Bas (indication AMM), en Espagne (après échec d'au moins 3 options thérapeutiques) et en Autriche (après échec d'au moins 2 options thérapeutiques) ; son évaluation est en cours au Royaume-Uni et en Italie, – Pour les Etats-Unis : l'indication AMM est plus large que l'indication européenne : « Treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome in patients two years of age and older »
Autres indications de l'AMM	FINTEPLA (fenfluramine) est également indiqué dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, en association à d'autres médicaments antiépileptiques, chez les patients âgés de 2 ans et plus.

² La prescription et la délivrance de FINTEPLA (fenfluramine) font l'objet d'un programme d'accès contrôlé pour :

- 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 important de cardiopathie valvulaire et du risque important identifié d'hypertension artérielle pulmonaire

³ Dahl Charles F, Allen Marvin R, Urie Paul M, Hopkins Paul N. Valvular regurgitation and surgery associated with fenfluramine use : an analysis of 5743 individuals. BMC medicine, 2008, vol. 6, p. 34, ISSN : 1741-7015

⁴ <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Retrait-definitif-dumarche-des-medicaments-anorexigenes> [accédé le 01/04/2021]

⁵ <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Anorexigenes-etrisque-d-hypertension-artérielle-pulmonaire> [accédé le 01/04/2021]

⁶ Afssaps. Lechat Ph. Propriétés pharmacologiques du benfluorex. Décembre 2010.

Rappel des évaluations précédentes	La Commission a déjà évalué FINTEPLA (fenfluramine) dans l'indication du syndrome de Dravet (cf. libellé AMM ci-dessus) et lui a octroyé un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) comme EPIDYOLEX (cannabidiol) dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, chez les patients âgés de 2 ans et plus (avis du 19/05/2021 ⁷).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Dates d'examen : 15 mai 2024 et 23 octobre 2024. • Date d'adoption : 23 octobre 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur les maladies ou les affections concernées

Le syndrome de Lennox-Gastaut est une forme rare et sévère d'encéphalopathie épileptique pharmaco-résistante apparaissant le plus fréquemment entre l'âge de 3 et 5 ans. Son incidence est estimée à 0,1/100 000 cas par an et sa prévalence à 15/100 000 en Europe⁸ avec une survenue un peu plus fréquente chez le garçon. L'étiologie du syndrome de Lennox-Gastaut est dans la majorité des cas connue (70 à 80%) avec des patients ayant des antécédents ou une atteinte cérébrale existante (retard neurologique, encéphalite, autre forme d'épilepsie tel que le syndrome de West, etc.).

Le tableau clinique est caractérisé par la triade symptomatique suivante :

- la présence de multiples types de crises, souvent toniques, entraînant le plus souvent des crises avec chutes de l'enfant et risque de blessure,
- un tracé EEG caractéristique associant des pointes-ondes lentes, diffuses, inter-critiques (< 3 Hz) lors de la veille, et des rythmes rapides (10 Hz) pendant le sommeil,
- un ralentissement du développement intellectuel et des troubles de la personnalité et comportementaux (hyperactivité, agressivité et traits autistiques).

La répétition et l'intensification des crises ainsi que les troubles associés impactent fortement la qualité de vie des patients et des aidants.

La fréquence des crises diminue avec l'âge avec néanmoins un retard cognitif observé pour la majorité des patients.

2.2 Prise en charge actuelle⁹

La prise en charge actuelle du syndrome de Lennox-Gastaut repose sur la mise en place rapide d'un traitement antiépileptique symptomatique afin de réduire la fréquence et l'intensité des crises, prenant en compte un contexte de pharmacorésistance important observé dans cette maladie.

Le valproate de sodium est recommandé en traitement de première intention.

⁷ Avis de la Commission de la Transparence de FINTEPLA (fenfluramine) du 19/05/2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19096_FINTEPLA_PIC_INS_AvisDef_CT19096_EPI731.pdf

⁸ Les Cahiers d'Orphanet - Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques – Octobre 2024 - Numéro 1 [Prévalence des maladies rares par prévalence décroissante ou cas.pdf](#)

⁹ Orphanet : <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/2382> [accédé le 16/05/2024]

D'autres molécules ont une AMM dans le syndrome de Lennox-Gastaut : la lamotrigine, le topiramate, le rufinamide, le clonazépam, le felbamate et le clobazam avec des profils de tolérance différents.

Des essais contrôlés randomisés avec la lamotrigine, le felbamate, le clobazam ont démontré leur efficacité dans tous les types de crises. L'utilisation du felbamate est limitée par des effets secondaires indésirables. Le topiramate et le rufinamide se sont avérés efficaces pour réduire les crises atoniques provoquant une chute.

Par ailleurs, la Commission a évalué récemment la spécialité EPIDYOLEX, à base de cannabidiol, ayant obtenu une AMM dans l'indication en association au clobazam dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) chez les patients de 2 ans et plus (avis CT du 13 mai 2020¹⁰). La Commission lui a octroyé un SMR important et une ASMR mineure (IV) en association au clobazam dans l'indication de l'AMM.

A noter que plusieurs antiépileptiques actuellement disponibles sont contre-indiqués dans le syndrome de Lennox-Gastaut car pouvant provoquer une aggravation des crises (carbamazépine, gabapentine, oxcarbazépine, pregabaline, tiagabine, vigabatrine).

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
EPIDYOLEX, so- lution buvable (cannabidiol) <i>Jazz Pharmaceu- ticals</i>	En association au cloba- zam dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox- Gastaut (SLG) [...] chez les patients de 2 ans et plus .	13/05/2020 (inscrip- tion)	Important	Compte-tenu : – de la démonstration de la supé- riorité du cannabidiol par rapport au placebo, en traitement adju- vant, principalement en associa- tion au clobazam, évaluée au cours de quatre études randomi- sées en double-aveugle, dont deux réalisées chez des enfants atteints du syndrome de Dravet et deux réalisées chez des en- fants et adultes atteints du syn- drome de Lennox-Gastaut, • sur la variation de la fréquence totale des crises convulsives à court terme sur 14 semaines (critère de jugement principal pour le syndrome de Dravet) avec une quantité d'effet sup- plémentaire modérée par rap- port au placebo (différence médiane de -23% et pourcen- tage de réduction de 26% à 30 %), ainsi que sur la variation de la fréquence totale des crises avec chute à court terme sur 14 semaines (critère de ju- gement principal pour le syn- drome de Lennox-Gastaut) avec une quantité d'effet sup- plémentaire modérée par rap- port au placebo (différence médiane de – 17% à - 22%),

¹⁰ Avis EPIDYOLEX. Site HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3184448/fr/epidyolex-cannabidiol [accédé le 14/05/2024]

				• sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés notamment le taux de patients répondeurs au traitement, (i.e. réduction $\geq 50\%$ des crises convulsives ou avec chute selon l'étude) et la variation de la fréquence totale des crises (toute crise confondues) sur 14 semaines dans 3 études sur les 4 concernées, – du besoin médical important, en raison des alternatives limitées dans ces maladies rares, et malgré : – l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie, – l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance du cannabidiol à long terme, notamment en termes d'impact sur la détérioration neurocognitive et le développement psychomoteur des patients, dans le cadre d'une maladie au long cours, la Commission considère qu'EPIDYOLEX (cannabidiol) en association au clobazam apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) [...], chez les patients de 2 ans et plus
DEPAKINE, solution buvable, sirop, comprimé gastro-résistant, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée MICROPAKINE LP, granulés à libération prolongée en sachet-dose, et leurs génériques (valproate de sodium) Sanofi-Aventis	Chez l'adulte et l'enfant : soit en monothérapie, soit en association à un autre antiépileptique : traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut.	08/06/2016 (RI)	Important	Sans objet
EPITOMAX et ses génériques, comprimé pelliculé et gélule (topiramate) Janssen-Cilag	En association aux autres antiépileptiques chez l'enfant à partir de 2 ans, l'adolescent et l'adulte dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées, ainsi que dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut [...]	27/09/2017 (RI)	Important	Sans objet

INOVELON, suspension buvable et comprimé pelli- culé (rufinamide) Eisai SAS	Traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés de 1 an à moins de 4 ans .	06/11/2019 (extension d'indica- tion)	Important	Compte tenu : - des données de pharmacociné- tique chez l'enfant âgé de 1 à moins de 4 ans comparables à celle de la population des pa- tients âgés de 4 ans et plus, po- pulation pour laquelle l'efficacité du rufinamide a été démontrée vs placebo en termes de réduc- tion de la fréquence totale des crises, réduction de la fréquence des crises toniquesatoniques et diminution de la sévérité des crises, - de l'absence de supériorité dé- montrée versus d'autres traite- ments antiépileptiques sur un score comportemental (critère principal), dans l'étude de phase III randomisée, comparative, en ouvert, ayant inclus un faible ef- fectif de patients âgés de 1 an à moins de 4 ans - de l'absence de donnée de bon niveau de preuve sur la qualité de vie des patients ou des ai- dants, la Commission considère qu'INOVELON n'apporte pas d'ASMR dans la prise en charge
	Traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés de 4 ans ou plus .	20/05/2015 (RI)		Sans objet
LAMICTAL et ses génériques, com- primé dispersible ou à croquer (lamotrigine) GlaxoSmithKline	Adultes et adolescents âgés de 13 ans et plus : crises associées au syn- drome de Lennox-Gastaut. Lamictal est administré en association à un autre trai- tement mais peut être l'an- tiépileptique de 1ère intention dans le syndrome de Lennox-Gastaut. Enfants et adolescents de 2 à 12 ans : traitement en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico- cloniques et les crises as- sociées à un syndrome de Lennox-Gastaut.	26/06/2019 (RI)	Important	Sans objet
RIVOTRIL 2 mg, comprimé quadri- sécable et 2,5 mg/ml, solution buvable en gouttes (clonazépam) Roche	Chez l'adulte et chez l'en- fant , soit en monothérapie temporaire, soit en associa- tion à un autre antiépilep- tique : traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, ab- sences, crises myoclo- niques, atoniques, spasmes infantiles et syn- drome de Lennox-Gastaut.	05/07/2017 (RI)	Important (solu- tion buvable) Important (com- primé, enfant) et modéré (com- primé, adulte)	Sans objet

	N.B : le RCP précise que le traitement peut être utilisé chez le nourrisson, l'enfant, l'adolescent et l'adulte.			
TALOXIA, suspension buvable ou comprimé (felbamate) <i>MSD France</i>	TALOXIA peut être prescrit dans l'indication suivante après une évaluation soigneuse du rapport B/R [...] : traitement du syndrome de Lennox-Gastaut de l'adulte et de l'enfant à partir de 4 ans , non contrôlé par les autres anti-épileptiques appropriés disponibles.	22/06/1994 (inscription)	NA	NA
URBANYL 10 et 20 mg, comprimé (clobazam) <i>Sanofi-Aventis</i>	En association à un autre antiépileptique, chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans : traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut.	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet
LIKOZAM, suspension buvable (clobazam) <i>Advicenne</i>	En association à un autre antiépileptique chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans , lorsque le traitement avec un ou plusieurs antiépileptiques est inefficace : traitement des épilepsies partielles simples ou complexes, avec ou sans généralisation secondaire et traitement de tous les types d'épilepsie généralisée (crises toniques/cloniques, crises myocloniques, crises d'absence).	21/09/2016 (inscription)	Important dans le traitement de l'épilepsie partielle ou généralisée, en association à un autre antiépileptique chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, en cas d'échec de deux monothérapies consécutives.	La Commission reconnaît l'intérêt de la forme en suspension buvable du clobazam, particulièrement chez les patients pour qui la forme en comprimés n'est pas adaptée ainsi que chez les enfants âgés de 6 ans ou moins. Cependant, compte tenu de : – l'absence de comparaison d'efficacité entre le clobazam sous forme de comprimés et le clobazam sous sa forme en suspension buvable chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, – l'absence de données d'efficacité du clobazam sous sa forme en suspension buvable chez l'enfant de plus de 2 ans à 6 ans, LIKOZAM, en association avec un autre traitement antiépileptique n'apporte pas d'ASMR dans la stratégie de traitement de l'épilepsie partielle ou généralisée chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, qui comprend notamment le clobazam sous forme de comprimés au-delà de 6 ans, en cas d'échec de deux monothérapies consécutives

➔ Traitements non-médicamenteux

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 Lennox-Gastaut.

La chirurgie palliative de type callosotomie et chirurgie cérébrale résective sont indiquées en dernier recours après échec médicamenteux dans le syndrome de Lennox-Gastaut.

Ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique, ces alternatives ne sont donc pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents.

2.3 Couverture du besoin médical

Prenant en compte les alternatives médicamenteuses limitées dans un contexte de pharmacorésistance, il existe un besoin médical important à disposer de médicaments efficaces dans le syndrome de Lennox-Gastaut pour diminuer la fréquence, la durée et l'intensité des crises associées à une dégradation importante de la qualité de vie au prix d'effets secondaires maîtrisés. Le besoin médical est actuellement très partiellement couvert.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de FINTEPLA (fenfluramine) repose principalement sur les données suivantes :

- Une étude de phase III (ZX008-1601 - NCT03355209) réalisée en deux parties :
 - Partie 1¹¹ : étude comparative versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, d'une durée de 20 semaines dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de l'efficacité de la fenfluramine à la posologie de 0,7 mg/kg/j par rapport au placebo, en tant que traitement adjuvant à un traitement antiépileptique, chez des enfants et des adultes âgés de 2 à 35 ans atteints du syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) insuffisamment contrôlés par leur traitement actuel,
 - Partie 2¹² : étude d'extension en ouvert à la suite de la partie 1 dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de la fenfluramine sur une durée de 12 mois, comprenant une période à posologie fixe de 0,2 mg/kg/j (4 semaines) puis une période à posologie à la discrétion de l'investigateur (jusqu'à 0,7 mg/kg/j) (11 mois).
- Une étude d'extension de phase III (ZX008-1900 - NCT03936777 - non publiée) non comparative, multicentrique, ayant pour objectif principal d'évaluer la tolérance jusqu'à 3 ans du chlorhydrate de fenfluramine en solution orale comme traitement adjuvant des crises chez les patients atteints de troubles épileptiques rares tels que les encéphalopathies épileptiques, y compris le syndrome de Dravet et le syndrome de Lennox-Gastaut ; les résultats de cette étude seront présentés dans les données de tolérance groupées issues de l'EPAR en rubrique «3.3.2. Données de tolérance groupées durant les périodes en ouvert des études (EPAR) » du présent avis.
- Les données de tolérance actualisées issues du suivi de pharmacovigilance de la spécialité FINTEPLA (fenfluramine) depuis sa mise à disposition dans l'indication du syndrome de Dravet.

Le laboratoire a également fourni une comparaison indirecte avec méta-analyse en réseau ayant inclus 9 essais et ayant comparé la fenfluramine 0,7 mg/kg au cannabidiol (à la dose de 10 mg/kg et 20 mg/kg) mais aussi au clobazam, topiramate, lamotrigine et rufinamide en termes d'efficacité et de tolérance. La portée des résultats est cependant notamment limitée par :

- l'hétérogénéité des essais notamment en termes de caractéristiques des patients, définition des crises, critères d'évaluation,
- la variabilité des réponses des groupes placebo,

¹¹ Knupp K G, Scheffer I E, Ceulemans B et al. Efficacy and Safety of Fenfluramine for the Treatment of Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome : A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2022 ; 79 :554-64.

¹² Knupp K G, Scheffer I E, Ceulemans B et al. Fenfluramine provides clinically meaningful reduction in frequency of drop seizures in patients with Lennox-Gastaut syndrome : Interim analysis of an open-label extension study. Epilepsia. 2023 ; 64 :139-51.

- l'absence de vérification de l'hypothèse de cohérence entre les résultats issus des comparaisons directes et ceux issus des comparaisons indirectes.

Les résultats de celle-ci ne seront par conséquent pas détaillés.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude ZX008-1601¹¹ – partie 1

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3 comparative, randomisée en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'efficacité de la fenfluramine **à la posologie de 0,7 mg/kg/j** par rapport au placebo, en tant que traitement adjuvant à un traitement antiépileptique, chez des enfants et des adultes atteints du SLG insuffisamment contrôlés par leur traitement actuel.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- un âge de 2 à 35 ans inclus,
- un diagnostic de SLG avec des crises ayant entraîné des chutes, non complètement contrôlées par les traitements antiépileptiques actuels du patient,
- SLG répondant aux 4 critères suivants :
 - Premières crises survenues avant l'âge de 11 ans (inclus) (≤ 11 ans),
 - Tableau avec plusieurs types de crises (dont crises toniques et crises toniques-atoniques), y compris des crises motrices ayant entraîné des chutes (définies comme : crises tonico-cloniques généralisées, crises toniques, crises cloniques, crises toniques-atoniques, crises focales et crises myocloniques ayant entraîné la chute),
 - Anomalies du développement cognitif,
 - Electroencéphalogramme (EEG) ou antécédents médicaux d'EEG montrant une activité de fond anormale accompagnée de pointes-ondes lentes ($< 2,5$ Hz),
- Au moins 8 crises d'épilepsie avec chute au cours des 4 semaines précédant la visite de sélection (au moins 4 crises au cours des 2 premières semaines et 4 au cours des 2 dernières semaines),
- Traitement par au moins 1 médicament antiépileptique (MAE) et jusqu'à 4 MAE concomitants¹³,
- Dose stable des traitements et interventions pour la prise en charge de l'épilepsie depuis au moins 4 semaines avant la visite de sélection et pendant toute la durée de l'étude.

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- Crises d'épilepsie dues à une maladie neuro-dégénérative,
- Antécédents de crises hémicloniques dans la première année de vie,
- Patient présentant un tableau de crises d'épilepsie avec chute en clusters, les crises individuelles ne pouvant être comptabilisées de manière fiable,
- Présence ou antécédent de maladie cardiovasculaire ou cérébro-vasculaire, ou anomalie cardiaque structurelle cliniquement significative,
- Hypertension artérielle pulmonaire,
- Résultat positif au test de dépistage du tétrahydrocannabinol (THC) dans les urines ou le sérum ou du cannabidiol (CBD) dans le sang total lors de la visite de sélection.

¹³ Le régime cétogène et la stimulation du nerf vague étaient autorisés mais ne comptaient pas comme MAE ; les traitements de secours des crises d'épilepsie ne comptaient pas comme MAE.

L'étude a comporté :

- une période d'inclusion de 4 semaines,
- une randomisation selon un ratio 1 :1 :1 suivie d'une période de traitement en double-aveugle de 14 semaines (dont une période de titration de 2 semaines et une période d'entretien à la dose sélectionnée de 12 semaines),
- une période de 2 semaines de transition/ou désescalade de dose en aveugle selon la sortie de l'étude ou l'inclusion dans la partie 2 de l'étude.

À la fin de la période d'entretien, les patients avaient la possibilité d'être inclus dans la partie 2 de l'étude correspondant à une étude d'extension en ouvert avec objectif principal d'évaluation de la tolérance de la fenfluramine jusqu'à 12 mois.

L'étude a débuté le 27 novembre 2017 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 30 janvier 2020.

A noter un amendement au protocole en juillet 2019 avec les modifications suivantes :

- une précision pour augmenter la durée de suivi cardiaque à 24 mois post-traitement en France, Allemagne et aux Pays-Bas,
- la possibilité pour les patients de participer à une étude de suivi à long terme en ouvert (étude 1900) après avoir terminé l'étude 1601,
- la séparation de l'étude en 2 cohortes A (Amérique du Nord, Europe, Australie) et B (Japon) permettant de respecter les hypothèses de taille d'échantillon initiale par rapport aux inclusions des patients dans l'étude.

Traitements reçus

Un total de 263 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1 :1) pour recevoir par voie orale en :

- Groupe fenfluramine 0,7 mg/kg (n=87) : fenfluramine administrée en deux prises par jour avec période de titration et d'entretien ; **cette dose d'entretien de 0,7 mg/kg correspond à la dose recommandée par l'AMM,**
- Groupe fenfluramine 0,2 mg/kg (n=89) : fenfluramine administrée en deux prises par jour avec période de titration et d'entretien,
- Groupe placebo (n=87) : placebo administré en deux prises par jour avec période de titration et d'entretien.

L'ensemble des 263 patients randomisés ont reçu au moins 1 dose de fenfluramine ou placebo et disposait d'au moins une semaine de saisie dans le carnet de suivi des crises, correspondant à la population mITT d'analyse principale (cf. « critères de jugements » *infra*).

La randomisation a été stratifiée selon le poids des patients (<37.5 kg ou ≥37.5 kg).

Les traitements concomitants par produits contenant du cannabis ou des cannabinoïdes ont été interdits durant l'étude.

Le pourcentage de patients ayant terminé l'étude a été 90 % dans le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg, 92 % dans le groupe fenfluramine 0,2 mg/kg et 98 % dans le groupe placebo. La principale raison d'arrêt de l'étude a été la tolérance : n=5 patients dans le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg, n=4 patients dans le groupe fenfluramine 0,2 mg/kg et n=1 patient dans le groupe placebo.

Population de l'étude

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 3 groupes.

L'âge moyen était de 13,7 ans (7,59) avec une majorité des patients (71 %) âgés de moins de 18 ans dont 14 % âgés entre 2 et < 6 ans, 27 % âgés entre 6 et < 12 ans et 29 % âgés entre 12 et < 18 ans. Un peu plus de la moitié des patients (56 %) étaient de sexe masculin. Le poids moyen était de 42,8 kilos (20,9) dont 47 % pesant < 37,5 kilos et 53 % pesant ≥ 37,5 kilos.

Le nombre médian de crises avec chute par 28 jours était plus élevé dans les groupes fenfluramine 0,7 mg/kg et 0,2 mg/kg que dans le groupe placebo : respectivement 83 (min-max : 6,5 – 1803) et 85 (min-max : 4,1 – 2943) *versus* 53 (min-max : 2 -1761).

Le pourcentage de patients ayant reçu un traitement antiépileptique antérieur a été de 99,2 % avec un nombre médian de 7 (min-max :1-20) ; les principaux traitements reçus ont été : le levetiracetam (67 %), le topiramate (57 %), le valproate (57 %), le clobazam (47 %), le rufinamide (45 %), la lamotrigine (43 %), le vigabatrin (39 %), le zonisamide (36 %) et le clonazépam (33 %). A noter un peu plus d'un quart des patients (27 %) ont reçu du cannabidiol en traitement antérieur.

Le pourcentage de patients ayant reçu un traitement concomitant a été de 99 % avec un nombre médian de 3 (min-max :1-5).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation de la fréquence des crises avec chutes¹⁴ (par période de 28 jours) entre l'inclusion et la période totale de traitement (titration et entretien) de 14 semaines chez les patients inclus **dans le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/j (dose d'entretien recommandée)** par rapport aux patients inclus dans le groupe placebo.

Le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires ont été analysés selon une méthode de gestion du risque alpha avec analyse séquentielle hiérarchisée ; les critères de jugement secondaires hiérarchisés ont été les suivants :

1. Proportion de patients répondeurs (*i.e.* avec une réduction ≥50% de leurs crises avec chute par rapport à l'inclusion) **entre le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/j (dose d'entretien recommandée)** et le groupe placebo.
2. Proportion de patients avec une amélioration de leur score CGI, selon l'investigateur, entre l'inclusion et la période totale de traitement (titration et entretien) de 14 semaines, **entre le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/j (dose d'entretien recommandée)** et le groupe placebo.
3. Variation de la fréquence des crises avec chutes (par période de 28 jours) entre l'inclusion et la période totale de traitement (titration et entretien) de 14 semaines chez les patients inclus dans le **groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/j** par rapport aux patients inclus dans le groupe placebo.
4. Proportion de patients répondeurs (*i.e.* réduction ≥50% de leurs crises avec chute) par rapport à l'inclusion entre le **groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/j** et le groupe placebo.
5. Proportion de patients avec une amélioration de leur score CGI selon l'investigateur, entre la période d'inclusion et la période totale de traitement (titration et entretien) de 14 semaines, entre le **groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/j** et le groupe placebo.

Les analyses d'efficacité ont été réalisées dans la population ITT modifiée correspondant à l'ensemble des patients ayant reçu au moins 1 dose de fenfluramine ou placebo et disposant d'au moins une semaine de saisie dans le carnet de suivi des crises.

Les médianes de fréquence des crises avec chutes pour chacun des groupes de traitement ont été estimées selon la méthode des moindres carrés. Les groupes ont été comparés à l'aide d'un test non-paramétrique de la covariance (ANCOVA) incluant les groupes de traitement, le poids (<37,5 kg, ≥

¹⁴ Les crises d'épilepsie avec chutes étaient définies au protocole comme étant celles de type généralisée tonico-clonique, tonico-clonique secondairement généralisée, tonique, atonique ou tonique/atonique, selon la définition de l'ESC.

37,5 kg), et la fréquence des crises en période de référence comme co-variables fixes et la réduction des crises lors de la période de traitement comme variable de réponse.

La (pseudo-)médiane de la différence des réductions de crises entre les deux groupes de traitement a été estimée en utilisant la méthode de Hodges Lehmann (HL).

Résultats sur le critère de jugement principal

La supériorité de la fenfluramine 0,7 mg/kg/j (dose d’entretien recommandée) a été démontrée par rapport au placebo sur la variation de la fréquence des crises avec chutes entre l’inclusion et la période totale de traitement (titration et entretien) de 14 semaines dans la population mITT : 26,5% vs 7,6% soit une différence médiane intergroupe de -19,9 % (IC95% [-31,0 ; -8,7] ; p=0,0013).

La supériorité ayant été démontrée sur le critère de jugement principal, l’analyse a été poursuivie sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés.

Résultats sur les critères de jugement secondaire hiérarchisés avec gestion du risque alpha

La supériorité de la fenfluramine 0,7 mg/kg/j (dose d’entretien recommandée) a été également démontrée par rapport au placebo sur la proportion de patients répondeurs (i.e. ≥ 50 % réduction de leurs crises avec chutes entre l’inclusion et la période totale de traitement (titration et entretien) de 14 semaines dans la population mITT : 25,3 % vs 10,3%, OR : 2,87 (IC95% : [1,23 ; 6,70] ; p=0,015).

Aucune différence significative n’a en revanche été mise en évidence entre la fenfluramine 0,7 mg/kg (dose d’entretien recommandée) et le placebo sur le critère de jugement secondaire de proportion de patients avec une amélioration du score CGI selon l’investigateur. La séquence hiérarchique sur les autres critères de jugement secondaires a par conséquent été interrompue.

Tableau 2 : Résultats sur le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l’étude (population mITT)

	Placebo (N = 87)	Fenfluramine 0,2mg/kg/j (N = 89)	Fenfluramine 0,7mg/kg/j (dose d’entretien recom- mandée) (N = 87)
1. Critère de jugement principal de variation de la fréquence des crises avec chute			
Fréquence des crises avec chutes (période d’inclusion), par 28 jours			
Médiane	53,0	85,0	83,0
Min, max	2,0 ; 1761,0	4,1 ; 2943,0	6,5 ; 1803,0
Fréquence des crises avec chutes (période de traitement T+E de 14 semaines), par 28 jours			
Médiane	46,85	61,82	54,57
Min, max	0,0 ; 1683,8	0,0 ; 5110,9	0,3 ; 1562,0
% de variation de la fréquence des crises (période de référence vs période T+E)			
Médiane	-7,59 %	-14,16 %	- 26,49 %
Min, max	-100,0 ; 557,1	-100,0 ; 3307,3	-95,2 ; 402,1
Analyse de la différence de variation (modèle non-paramétrique)			
Valeur de p de la comparaison avec le placebo	-	-	0,0013

Estimation de la différence médiane de % de variation entre le traitement et le placebo (méthode HL)

Estimation (erreur standard)	-	-	-19,88 (5,684)
IC 95%	-	-	-31,02 ; -8,74

2. Critère de jugement secondaire hiérarchisé de proportion de répondants

≥ 50 % réduction en période T+E, n (%)	9 (10,3)		22 (25,3)
OR (IC 95%)	-		2,87 (1,23 ; 6,70)
Valeur de p (comparaison vs placebo)	-		0,015

3. Critère de jugement secondaire hiérarchisé de proportion de patients avec une amélioration du score CGI selon l'investigateur

Score 1, 2 et 3, n (%)	27 (33,8)		39 (48,8)
OR vs placebo (IC 95%)			1,86 (0,98 ; 3,52)
Valeur de p vs placebo			NS

E = période d'entretien ; HL = Hodges-Lehmann ; IC 95% = intervalle de confiance à 95% ; T = période de titration

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude précitée dans une analyse exploratoire à l'aide du questionnaire spécifique QOLCE. Compte-tenu du caractère exploratoire, les résultats ne sont par conséquent pas détaillés.

3.2.2 Etude ZX008-1601¹² – partie 2

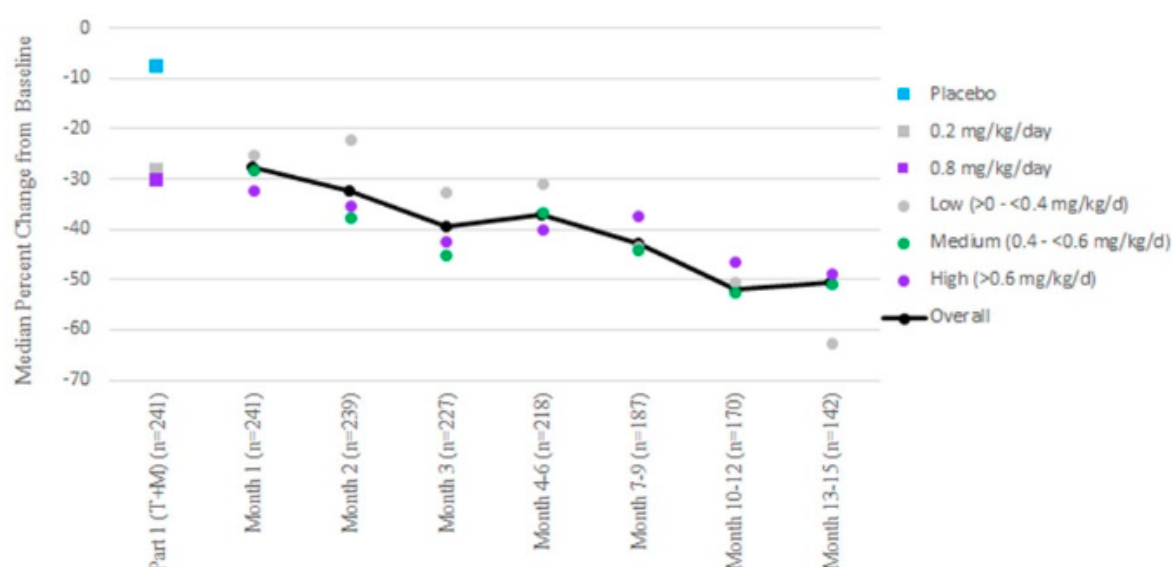
Pour rappel, la partie 2 de l'étude ZX008-1601 correspondait à une étude d'extension en ouvert à la suite de la partie 1 **dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de la fenfluramine sur une durée de 12 mois** ; l'étude comprenait une période de 4 semaines à posologie fixe de 0,2 mg/kg/j **puis une période de 11 mois à posologie à la discrétion de l'investigateur (jusqu'à un maximum de 0,7 mg/kg/j)**.

A la date d'analyse intermédiaire du 19 octobre 2020, un total de 247 patients ont été inclus dans la partie 2 de l'étude dont 80,5 % ont eu la visite de suivi de 6 mois de traitement et 62,2 % ont eu la visite de suivi de 1 an de traitement. Les arrêts de traitement ont concerné 32 % des patients, principalement en raison d'un manque d'efficacité (22,0 %), de la survenue d'un événement indésirable (4,6%) ou par choix du patient (4,6%).

La durée médiane d'exposition au traitement par fenfluramine pendant la partie 2 en ouvert était de 364 jours (min-max : 19 ; 542).

Les données d'efficacité (critères de jugement secondaire exploratoires) sont rapportées à titre descriptif ci-dessous.

Figure 1: Median Percentage Change from Baseline in Drop Seizure Frequency During the OLE Treatment Period (OLE mITT Population)



3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Etude ZX008-1601-partie 1 (14 semaines)

Pour rappel, un total de 263 patients ont été randomisés : 87 patients dans le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg, 89 patients dans le groupe fenfluramine 0,2 mg/kg et 87 patients dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant rapporté des événements indésirables (EI) a été de 90 % dans le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg, et 78 % dans le groupe fenfluramine 0,2 mg/kg *versus* 75 % dans le groupe placebo ; les principaux EI rapportés ont été : la diminution de l'appétit (36 % dans le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg et 20 % dans le groupe fenfluramine 0,2 mg/kg *versus* 11 % dans le groupe placebo), la somnolence (17 % et 10 % *versus* 10 %), la fatigue (18 % et 9 % *versus* 10 %), la fièvre (8 % et 10 % *versus* 11 %), les diarrhées (13 % et 11 % *versus* 5 %) et les vomissements (8 % et 13 % *versus* 6 %).

Le pourcentage de patients ayant rapporté un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été de 5,7 % (n=4) dans le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg et 4,5 % (n=4) dans le groupe fenfluramine 0,2 mg/kg *versus* 0 patient dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant rapporté un EI grave (EIG) a été de 11,5 % (n=10) dans le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg et 4,5 % (n=4) dans le groupe fenfluramine 0,2 mg/kg *versus* 4,6 % (n=4 patients) dans le groupe placebo ; les principaux EI graves (> 1 patient) ont été : une modification de la présentation des crises (0 patient, 2 [2,2 %] patients et 0 patient dans les groupes fenfluramine 0,7 mg/kg, fenfluramine 0,2 mg/kg/j et placebo, respectivement) et des états de mal épileptiques (2 [2,3 %] patients, 0 patient et 1 [1,1 %] patient, respectivement).

Un décès a été rapporté dans le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg avec EI de type SUDEP considéré comme non lié au traitement.

3.3.2 Données de tolérance groupées durant les périodes en ouvert des études (EPAR)

L'EPAR de FINTEPLA (fenfluramine) rapporte les données groupées issues de l'analyse de la population ISS-Safety incluant les patients de la cohorte A de l'étude 1601 suivi tout au long de la partie 1, partie 2 ou de l'étude 1900 (n=263).

Au total 219 patients atteints de SLG ont reçu de la fenfluramine ≥ 6 mois et 172 patients ont reçu de la fenfluramine ≥ 12 mois avec une durée totale d'exposition comprise entre 9 et 991 jours.

L'incidence des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement et/ou de l'étude a été plus importante à la dose la plus faible (doses moyennes journalières de 0 à 0,4 mg/kg/j) et a pu être impactée par les désescalades de dose à 0,2 mg/kg/j pour l'ensemble des patients à la fin des périodes en double-aveugle.

Les principaux EI rapportés durant les périodes en ouvert ($> 10\%$ des patients) ont été similaires à ceux rapportés durant la période en double aveugle avec la diminution de l'appétit, la somnolence, les crises, les rhinopharyngites, la fièvre, la fatigue, les diarrhées, les vomissements, les infections respiratoires des voies supérieures, la constipation et les modifications de présentation des crises. Les EI pour lesquels une dose relation-effet semble apparaître incluent la fièvre et la rhinopharyngite, chacun étant plus fréquents à la dose moyenne journalière de fenfluramine $> 0,7$ mg/kg/j.

Les principaux EI graves rapportés pendant les périodes de double-aveugle et ou au long des périodes en ouvert de traitement ont été les modifications dans la présentation des crises (3,8 %), l'état de mal épileptique (3,8 %), la pneumonie (3,1), les crises d'épilepsie (1,5 %) la somnolence (1,5 %), les vomissements (1,1 %) et la déshydratation (1,1 %). Dans la population ISS-safety, le pourcentage de patients ayant rapporté des EI graves a augmenté avec l'augmentation de la dose moyenne de fenfluramine (16 %, 19,5 %, 26,5 %).

Deux décès ont été rapportés : 1 EI de type SUDEP et 1 EI de type pneumopathie sévère d'inhalation, tous deux non liés au traitement.

Dans la population ISS-safety, 9,2 % des patients ont rapporté au moins un EI ayant conduit au retrait du traitement ; les principaux EI ont été les crises, somnolence, modification dans la présentation des crises, diminution de l'appétit, vomissements, fatigue et échocardiogramme anormal (trace non-pathologique/régurgitation physiologique).

Les patients n'ont pas développé de cardiopathie valvulaire pendant le programme d'étude. Parmi les 262 patients surveillés, 2 observations de faibles MR/AR ont été notées pendant le programme.

3.3.3 Autres données de tolérance

En sus des données déposées par le laboratoire, l'ANSM a également été interrogée sur les données de pharmacovigilance actualisées issues des différents dispositifs de pharmacovigilance mis en œuvre à l'échelle européenne et nationale depuis la mise à disposition de FINTEPLA (fenfluramine) dans le cadre de sa primo-inscription dans le syndrome de Dravet.

3.3.3.1 Evaluation récente par le PRAC (11 janvier 2024) et mise à jour du RCP (variation du 19 mars 2024)

Sur la base des données du dernier PSUSA couvrant la période du 25/12/2022 au 24/06/2023, le PRAC a estimé que :

- **Le lien entre la fenfluramine et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) était établi suite à un cas post commercialisation chez un enfant âgé de 4 ans atteint du syndrome de Dravet et traité par la fenfluramine (10,12 mg/jour).** L'HTAP a donc été ajoutée en

rubrique 4.8 du RCP et la rubrique 4.4 a été modifiée pour indiquer qu'il s'agit d'un risque important désormais identifié (et non potentiel).

- Le lien entre la fenfluramine et l'agressivité a également été établi pour les indications Dravet et Lennox-Gastaut.

A la suite de ces recommandations, le CHMP a acté l'ajout des effets indésirables relatifs à l'« Hypertension artérielle pulmonaire » (EI de fréquence indéterminée) et à l'« Agressivité » (EI fréquent), en rubriques 4.4 et 4.8 du RCP.

3.3.3.2 Données issues du Periodic Safety Update Report (PSUR)

Le laboratoire a fourni l'ensemble des PSUR de FINTEPLA (fenfluramine) dont le dernier PSUR couvrant la période du 25 juin 2023 au 24 juin 2024.

Parmi les signaux identifiés durant la période :

- 3 signaux ont été clos et classés comme risque non important : irritabilité et comportement anormal (Syndrome de Dravet (SD) et Syndrome de Lennox-Gastaut (SLG)), irritabilité (SD) et insomnie (SLG) ;
- 2 signaux ont été clos et classés comme risque important identifié : syndrome sérotoninergique (préalablement classé en risque non important potentiel) et hypertension artérielle pulmonaire (préalablement classé en risque important potentiel).

Le Company Core Data Sheet (CCDS) a été par conséquent mis à jour avec l'ajout des effets indésirables suivants : agressivité (SLG), comportement anormal (SLG), irritabilité (SLG), syndrome sérotoninergique (SD et SLG), irritabilité (SD), insomnie (SLG) et hypertension artérielle pulmonaire (SD et SLG). L'évaluation de l'insomnie dans l'indication syndrome de Lennox-Gastaut faisait partie d'une des demandes du PRAC lors du dernier PSUR.

Parmi les EI faisant l'objet d'un suivi :

- retard de croissance : suite à l'évaluation du dernier PSUR du 24 juin 2023, le PRAC a demandé au laboratoire de fournir un examen cumulatif des cas de retard de croissance (risque important potentiel) enregistré dans le registre de l'étude EP0218, pour proposer une surveillance étroite des paramètres de croissance dans le cadre de mesures supplémentaires de minimisation des risques et dans les documents de référence ;
- cardiopathie valvulaire : au cours de la période cumulée depuis la mise à disposition de FINTEPLA (fenfluramine) le 25 juin 2020, 17 cas de valvulopathies cardiaques (dont 15 cas de traces de régurgitation aortiques légères à modérées et 2 cas de traces de régurgitations mitrales modérées) ont été rapportés parmi lesquels 3 considérés comme possiblement liés au traitement par fenfluramine et 9 cas d'épaississements valvulaires isolés ont été rapportés ;
- hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) : **au cours de la période de référence du dernier PSUR, l'HTAP a été reclassée comme risque important identifié** ; au cours de la période cumulée depuis la mise à disposition de FINTEPLA (fenfluramine) le 25 juin 2020, 16 cas d'HTAP ont été rapportés. Après évaluation de ceux-ci par le comité d'adjudication, 11 cas d'HTAP ont été identifiés dont 1 HTAP définie (avec préexistence d'une communication interauriculaire), 2 HTAP probables et 8 HTAP possibles dont 1 considéré comme étant probablement lié à la fenfluramine¹⁵ et 2 considérés comme étant possiblement liés à la fenfluramine. Aucun patient n'était symptomatique. Parmi les 5 cas restants, 4 ont été jugés comme n'étant pas une HTAP et 1 cas est en cours d'évaluation.

¹⁵ Il s'agit du cas post-commercialisation correspondant à l'enfant âgé de 4 ans atteint du syndrome de Dravet et traité par la fenfluramine (10,12 mg/jour).

3.3.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Depuis la précédente évaluation par la CT dans l'indication de syndrome de Dravet, le résumé des risques du PGR de FINTEPLA (fenfluramine) a été actualisé (v 3.1 du 18 avril 2024) et intègre désormais la modification de classification de l'HTAP en risque important identifié (au lieu de potentiel) :

Risques importants identifiés	Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
Risques importants potentiels	Valvulopathie cardiaque Idées ou comportements suicidaires Retard de croissance
Informations manquantes	Tolérance à long terme Utilisation hors AMM (autres épilepsies pédiatriques, obésité)

Pour rappel, dans le cadre du plan de pharmacovigilance, les études suivantes ont été mises en place :

Etude	Méthodologie	Objectif principal	Date de mise à disposition des données
-------	--------------	--------------------	--

Obligations de mise en place d'études post-autorisation dans le cadre de l'AMM

Registre européen des patients traités par fenfluramine EU-PASS-CV EP0218	Etude prospective observationnelle	Objectif principal : Evaluer à long terme la sécurité cardiaque de la fenfluramine prescrite en pratique courante : – 1. Incidence maladie cardiaque valvulaire ($\geq$ régurgitation aortique légère ou $\geq$ régurgitation mitrale modérée) – 2. Incidence de l'HTAP Objectif secondaire : évaluer la survenue des retards de croissance de la fenfluramine en pratique courante	EU: Q1 2033 FR : 2029 pour les objectifs spécifiquement français
---	------------------------------------	---	---

Activités additionnelles de pharmacovigilance requises

Etude Européenne d'évaluation des mesures de minimisation des risques dans le syndrome de Dravet et dans le syndrome de Lennox-Gastaut eRMM-EU matériel d'éducation EP0220	Etude non interventionnelle	1. Évaluer le degré de connaissance des médecins prescrivant régulièrement de la fenfluramine en ce qui concerne le suivi échocardiographique comme décrit dans le matériel éducationnel 2. Évaluer la conformité de la prescription déclarée par les médecins au regard des recommandations fournies dans le matériel éducationnel	Q3 2025
Etude Européenne sur l'utilisation de la fenfluramine EU-PASS-Drug utilisation EP0219	Etude rétrospective	Décrire l'utilisation de la fenfluramine dans la pratique clinique courante et notamment sur son utilisation dans des épilepsies hors AMM autres que le syndrome de Dravet et le syndrome de Lennox-Gastaut	Q1 2027
Registre national de suivi de la réalisation de l'échocardiographie dans le cadre de la prescription de FINTEPLA en France	Registre national	Ce registre est mis en place afin de suivre la réalisation de l'ECHO de manière prospective chez les patients pour lesquels un traitement par FINTEPLA (chlorhydrate de fenfluramine) a été initié	36 mois de suivi pour tous les patients initiés

3.3.3.4 Rappel des mesures additionnelles de réduction du risque spécifiques à FINTEPLA (fenfluramine)

Pour rappel, des mesures de minimisation du risque additionnelles ont été instaurées dans le cadre de la mise à disposition de FINTEPLA (fenfluramine).

Cette spécialité fait ainsi l'objet d'un programme d'accès contrôlé (PAC) ayant été institué pour :

- 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 doivent préalablement être 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 est 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.

Un guide patient et un guide à destination des professionnels de santé sont par ailleurs disponibles. **Tout comme le RCP, ces documents éducatifs ont également récemment fait l'objet en juillet 2024 de la mise à jour relative à la reclassification de l'HTAP et à son ajout en tant qu'effet indésirable suite au cas post commercialisation identifié (cf. rubrique 3.3.3.1 ci-dessus).**

Par ailleurs, les dispositifs supplémentaires suivants ont également été instaurés au niveau national :

- La mise en place d'un registre de suivi de la réalisation des échographies cardiaques (à la fois initiales et de suivi)¹⁶ prévues sous FINTEPLA (fenfluramine) ; les prescripteurs doivent s'engager à recueillir ces données lors de l'inscription sur PAC ; par ailleurs, la confirmation de la prescription par FINTEPLA (fenfluramine) après avis d'un centre de référence dans la prise en charge des épilepsies rares est enregistrée au cours de ce suivi.
- La mise en place d'une enquête nationale de pharmacovigilance dès le début de la commercialisation du médicament.

Registre français des échographies cardiaques

Selon les informations du laboratoire, 100 patients ont été inclus dans le registre. Sur les 100 patients inclus, le pourcentage d'échographies réalisés a été de 98 % à l'instauration du traitement, 71 % à 6 mois, 52 % à 12 mois, 39 % à 18 mois, 23 % à 24 mois et 8% à 36 mois. Un total de 8 patients a arrêté le traitement dont pour un patient une échographie anormale révélant un épanchement péricardique lors du contrôle 6 mois après avoir débuté le traitement. Le traitement a également été interrompu en raison d'un manque d'efficacité. Ce cas a été soumis à Eudravigilance et a été discuté dans l'enquête

¹⁶ Pour rappel, ces échographies cardiaques ont lieu tous les 6 mois pendant les deux premières années puis une fois par an les années suivantes.

locale de pharmacovigilance. Pour les 7 autres patients ayant arrêté le traitement, 5 patients l'ont arrêté pour manque d'efficacité (associé à une sédation et un ralentissement idéatoire chez un des patients) et 2 patients sans cause rapportée.

Enquête nationale de pharmacovigilance

Lors de la réunion du 12 décembre 2023 du Comité scientifique permanent Pharmaco-surveillance et bon usage de l'ANSM, les premiers résultats de l'enquête de l'enquête nationale de pharmacovigilance relative à la spécialité FINTEPLA (fenfluramine) ont été présentés¹⁷.

La méthode de cette étude était la suivante : « Tous les cas d'effets indésirables, graves ou non, déclarés du 23/06/2021 au 30/06/2023, ont été fournis par le laboratoire et par l'ANSM à partir de l'extraction des cas saisis dans la BNPV. Les données d'exposition en France ont été fournies par le laboratoire. En complément, une revue des données issues des essais cliniques, de la littérature, du dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) N°4, et de la base de pharmacovigilance de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a été réalisée ».

Les premiers résultats rapportés ont été les suivants : « Au total, six cas français dont deux graves ont été rapportés durant la période couverte par ce rapport. La moyenne d'âge est de 13.3 ans (données disponibles pour 3 cas), le sexe ratio de 1 (données disponibles pour 4 cas). Les effets rapportés en lien avec les risques identifiés dans les PSUR ou le Plan de Gestion des Risques (PGR) sont l'anorexie [n=1], la fatigue [n=1], l'agressivité [n=1], 2 usages hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) (pour une indication non approuvée [n=1] et usage non conforme au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) sans autre précision [n=1]). Un cas d'erreur de surdosage (en lien avec une prescription en milligrammes et la mise à disposition de seringues en millilitres et un manque de communication à la délivrance), confirme la persistance d'erreurs médicamenteuses déjà identifiées dans les derniers PSUR. L'analyse des documents de réduction du risque ou du RCP permettrait de déterminer si les informations mises à disposition sont suffisantes pour palier la survenue de ce type d'erreur médicamenteuse. Les informations relatives aux caractéristiques anorexigènes de la fenfluramine ne permettent pas de quantifier l'impact de son utilisation sur la croissance des patients traités. En raison de cet effet anorexigène, le suivi des paramètres de croissance des enfants traités semble nécessaire et permettrait de s'assurer d'une meilleure analyse de ce risque. Deux cas inattendus de péricardites (en l'absence de donnée précise, un doublon est possible) ont été identifiés dans ce rapport et ce type d'affection possiblement associée à la fenfluramine constitue un signal de disproportionnalité faible dans la base de données Vigilyze. Bien que peu de données à ce jour soient en faveur de cette association, une attention particulière doit être portée à ce type d'effet. Aucun problème de sécurité majeur n'a été identifié quant aux risques de cardiopathies valvulaires ou d'idées/comportements suicidaires depuis la commercialisation et le risque d'Hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) a récemment été évalué par le PRAC comme un signal de sécurité et réfuté dans un premier temps à l'issue d'une analyse complète. L'historique de cette classe, le manque de données de sécurité à long terme et la possible gravité des risques potentiels ou identifiés avec la fenfluramine justifient de maintenir une surveillance rapprochée. Les données relatives aux effets psychiatriques identifiés dans le PSUR n°4, ont notamment justifié la mise à jour du RCP pour faire figurer l'effet « agressivité » en rubrique 4.8, dans la liste des effets indésirables pour le syndrome de Dravet et d'approfondir l'analyse des signaux d'« agressivité », « irritabilité » et « comportement anormal » pour le syndrome de Lennox-Gastaut. Aucune utilisation hors AMM comme anorexigène n'a été identifiée à ce jour, mais le suivi des

¹⁷ Évènement - Comité scientifique permanent Pharmaco-surveillance et bon usage - Formation restreinte expertise - ANSM (sante.fr) Site ANSM [accédé le 06/05/2024]

utilisations et des résultats des essais cliniques sur la fenfluramine permettra d'obtenir davantage d'information sur ces situations d'usage dans le futur ».

Au total, les conclusions du rapporteur ont été les suivantes : « Qu'ils soient avérés ou potentiels, la gravité des risques identifiés dans le PGR, le peu de cas français recueillis actuellement, avec par ailleurs une documentation limitée (données laboratoire), et l'identification de nouveaux signaux pour les effets psychiatriques (agressivité, troubles du comportement, et irritabilité) ou d'un possible risque de péricardite justifient la poursuite de l'enquête nationale. Enfin la diminution de la fréquence des PSUR de 6 mois à 1 an et l'extension des indications au SLG sont également des arguments forts en faveur de la poursuite de cette enquête ».

Les membres du Comité scientifique permanent ont ainsi été favorables à la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance.

3.3.3.5 Données issues du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

« Résumé du profil de sécurité pour le syndrome de Lennox-Gastaut

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : diminution de l'appétit (27,8 %), fatigue (18,8%), infection des voies respiratoires supérieures (15,9 %), somnolence (13,6 %), diarrhée (11,9 %) et vomissements (10,8 %).

Le RCP rapporte spécifiquement les EI suivants concernant le syndrome de Lennox-Gastaut et la tolérance cardiovasculaire :

« Évaluations de la sécurité d'emploi par échocardiographie

Les cardiopathies valvulaires et l'hypertension artérielle pulmonaire ont été évaluées dans les études contrôlées versus placebo et d'extension en ouvert par échocardiographie chez 341 patients atteints du syndrome de Dravet et 263 patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut. Aucun patient n'a développé de cardiopathie valvulaire ou d'hypertension artérielle pulmonaire dans les études contrôlées versus placebo ou pendant les études d'extension en ouvert avec une exposition allant jusqu'à 3 ans. Dans les études en double insu sur le syndrome de Dravet, des traces de régurgitation mitrale ont été rapportées chez 17,9 % des patients du groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/jour (n = 7/39), 23,3 % des patients du groupe fenfluramine 0,4 mg/kg/jour (n = 10/43), 22,5 % dans le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/jour (n = 9/40) et 9,5 % dans le groupe placebo (n = 8/84). Une légère régurgitation mitrale a été rapportée chez 2,3 % des patients du groupe fenfluramine 0,4 mg/kg/jour (n = 1/43). Des traces de régurgitation valvulaire aortique ont été rapportées chez 7,9 % des patients du groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/jour (n = 3/40). Dans l'étude en double insu sur le syndrome de Lennox-Gastaut, des traces de régurgitation mitrale ont été rapportées chez 14,8 % des patients du groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/jour (n = 13/89), 17,6 % des patients du groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/jour (n = 15/87) et 22,1 % dans le groupe placebo (n = 19/87). Une légère régurgitation de la valve mitrale a été rapportée chez 1,1 % des patients du groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/jour (n = 1/87). Des traces de régurgitation valvulaire aortique ont été rapportées chez 5,6 % des patients du groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/jour (n = 5/89) et 2,3 % des patients du groupe placebo (n = 2/87). Un patient de 11 ans du groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/jour a présenté une légère régurgitation valvulaire aortique. Aucune anomalie de la morphologie valvulaire n'a été observée et, lors d'une évaluation diagnostique par échocardiographie transoesophagienne, cette observation a été rétrogradée à « absente ». Les traces de régurgitations mitrales, les régurgitations mitrales légères et les traces de régurgitations aortiques sont toutes des observations non pathologiques, conformément aux définitions des recommandations de l'ESC et de l'ERS de 2015. Lorsque des traces de régurgitation mitrale ou aortique ont été observées, ces observations étaient souvent transitoires. Un cas d'hypertension artérielle pulmonaire chez un enfant atteint

de syndrome de Dravet, traité par la fenfluramine (10,12 mg/jour) a été signalé après la mise sur le marché. Le patient a arrêté la fenfluramine et l'effet indésirable s'est résolu après l'arrêt (voir rubrique 4.4 du RCP) ».

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

➔ Dans l'indication évaluée

Études en vie réelle

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Syndrome de Lennox-Gastaut		
Etude PASS*	Registre des patients traités par fenfluramine ayant pour objectif d'évaluer à long terme la sécurité cardiaque de la fenfluramine prescrite en pratique courante chez des patients atteints d'un syndrome de Dravet ou d'un syndrome de Lennox-Gastaut : – Incidence cardiaque maladie valvulaire (≥ régurgitation aortique légère ou ≥ régurgitation mitrale modérée) – Incidence de l'HTAP En réponse de la demande formulée par la Commission de la Transparence d'une étude post-inscription de suivi en vie réelle des patients traités par FINTEPLA® (fenfluramine en France) dans la prise en charge du syndrome de Dravet, un amendement au protocole (amendement 4.1 daté du 21 juillet 2023) a été réalisé pour la période s'étendant jusqu'à Q4 2026. Cet amendement, spécifique à la France, inclut l'ajout de quatre objectifs secondaires, et s'adresse non seulement aux patients atteints du syndrome de Dravet, mais également à ceux atteints du syndrome de Lennox-Gastaut, ainsi qu'à d'autres indications potentielles qui pourraient être approuvées à l'avenir : Objectifs secondaires : – Evaluation de la Qualité de vie des patients traités (PedsQL) – Evaluation neurocognitive et de l'impact sur le développement psychomoteur (échelle VABS) – Evaluation de la réduction du nombre de crises convulsives – Description de la pratique clinique	EU: Q1 2033¹⁸ FR : 2029 pour les objectifs spécifiquement français

¹⁸ Selon les informations du laboratoire l'avancement de l'étude PASS EP0218 Européenne et Française est le suivant :

- Europe : 52 patients ont été recrutés et 29 sites ont été initiés (Autriche, Allemagne et Royaume-Uni), ainsi que le registre Dravet RESIDRAS en Italie, actif à temps pour la participation italienne.
- France : 23 centres experts/compétences du réseau français CREÉR ont été sélectionnés pour participer. Le premier centre a été activé le 23 avril 2024, et à date du 3 Septembre 2024, 7 centres sont activés. Le premier patient français a été recruté le 27 juin, par conséquent les données ne sont pas encore disponibles.

3.5.1 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Syndrome de Dravet		
Etude PASS*	Registre des patients traités par fenfluramine ayant pour objectif d'évaluer à long terme la sécurité cardiaque de la fenfluramine prescrite en pratique courante chez des patients atteints d'un syndrome de Dravet ou d'un syndrome de Lennox-Gastaut : – Incidence cardiaque maladie valvulaire ($\geq$ régurgitation aortique légère ou $\geq$ régurgitation mitrale modérée) – Incidence de l'HTAP En réponse de la demande formulée par la Commission de la Transparence d'une étude post-inscription de suivi en vie réelle des patients traités par FINTEPLA® (fenfluramine en France) dans la prise en charge du syndrome de Dravet, un amendement au protocole (amendement 4.1 daté du 21 juillet 2023) a été réalisé pour la période s'étendant jusqu'à Q4 2026. Cet amendement, spécifique à la France, inclut l'ajout de quatre objectifs secondaires, et s'adresse non seulement aux patients atteints du syndrome de Dravet, mais également à ceux atteints du syndrome de Lennox-Gastaut, ainsi qu'à d'autres indications potentielles qui pourraient être approuvées à l'avenir : Objectifs secondaires : – Evaluation de la Qualité de vie des patients traités (PedsQL) – Evaluation neurocognitive et de l'impact sur le développement psychomoteur (échelle VABS) – Evaluation de la réduction du nombre de crises convulsives – Description de la pratique clinique	EU : Q1 2033 FR : 2029 pour les objectifs spécifiquement français
Autres indications		
ZX008-1900	Étude portant sur la sécurité à long terme de la fenfluramine chez les enfants et les adultes atteints d'encéphalopathie épileptique, y compris le syndrome de Dravet et le syndrome de Lennox-Gastaut. Etude d'extension en ouvert internationale, multicentrique, ouverte et à long terme sur la sécurité de la fenfluramine chez des patients atteints d'encéphalopathie épileptique, y compris le syndrome de Dravet ou le syndrome de Lennox-Gastaut.	Janvier 2024
NCT04289467	Traitement des spasmes infantiles réfractaires par la fenfluramine. Etude de phase 2 avec pour objectif d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérance de la fenfluramine chez des enfants souffrant de spasmes infantiles réfractaires (également appelés spasmes épileptiques ou syndrome de West).	Date estimée d'achèvement de l'étude : Décembre 2025
NCT05232630	La fenfluramine pour le traitement de différents types d'encéphalopathies développementales et épileptiques : un essai pilote explorant les résultats épileptiques et non épileptiques (FENDEEP) Etude pilote de phase 4 non contrôlée, dont l'objectif principal est d'évaluer les changements dans la fréquence des crises avant et après le traitement par la fenfluramine dans cinq types spécifiques d'encéphalopathies épileptiques et développementales (EED) : Encéphalopathies SYNGAP1 et STXBP1, encéphalopathie avec inv-dup(15), encéphalopathie avec malformations développementales corticales multifocales ou bilatérales, encéphalopathie avec des pointes et ondes continues pendant le sommeil (POCS).	Date estimée d'achèvement de l'étude : Juin 2024
NCT05560282	Fenfluramine pour le traitement de l'épilepsie réfractaire chez l'adulte. Etude en ouvert de phase 3 avec pour objectif principal de comparer la proportion de patients présentant une réduction de $>50\%$ de la fréquence mensuelle des crises convulsives entre la phase d'observation et la phase de traitement.	Date estimée d'achèvement de l'étude : Janvier 2024
NCT05064878	Etude multicentrique de phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée vs placebo, à dose fixe, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de la fenfluramine lorsqu'elle est utilisée comme traitement d'appoint pour les crises d'épilepsie non contrôlées chez les enfants et les adultes souffrant d'un déficit en CDKL5.	Date estimée d'achèvement de l'étude : Mai 2026

EP0213	Etude de phase 3 ouverte, à un bras, visant à évaluer la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique de la fenfluramine chez les nourrissons âgés de 1 an à moins de 2 ans atteints du syndrome de Dravet.	Juin 2026
Etude sur l'utilisation de la fenfluramine en Europe (Étude PASS, DUS EP0219)	Étude sur l'utilisation de FINTEPLA en Europe. Étude rétrospective observationnelle visant à fournir des données permettant de mieux caractériser l'utilisation de la fenfluramine dans la pratique clinique courante, en mettant l'accent sur son utilisation dans des épilepsies autres que le syndrome de Dravet et le syndrome de Lennox-Gastaut.	Q1 2027

4. Discussion

Au total, FINTEPLA (fenfluramine) à la dose d'entretien de 0,7 mg/kg (dose recommandée par le RCP) a démontré sa supériorité par rapport au placebo, tous deux en traitement adjuvant, dans une étude randomisée, en double aveugle (étude ZX008-1601) menée chez 263 enfants et des adultes atteints du syndrome de Lennox-Gastaut insuffisamment contrôlés par leur traitement actuel :

- Sur le critère de jugement principal de variation de la fréquence des crises avec chutes entre l'inclusion et la période totale de traitement (titration et entretien) à court terme (14 semaines) dans la population mITT avec une quantité d'effet supplémentaire modérée par rapport au placebo : 26,5% vs 7,6% soit une différence médiane intergroupe de -19,9 % (IC95% [-31,0 ; -8,7] ; p=0,0013).
- Sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de proportion de patients répondeurs (i.e. $\geq$ 50 % réduction de leurs crises avec chutes) entre l'inclusion et la période totale de traitement (titration et entretien) de 14 semaines dans la population mITT : 25,3 % vs 10,3%, OR : 2,87 (IC95% : [1,23 ; 6,70] ; p=0,015).

Aucune différence significative n'a en revanche été mise en évidence entre la fenfluramine 0,7 mg/kg (dose d'entretien recommandée) et le placebo sur le critère de jugement secondaire de proportion de patients avec une amélioration du score CGI selon l'investigateur. La séquence hiérarchique sur les autres critères de jugement secondaires a par conséquent été interrompue.

Le profil de tolérance rapporté lors de cette étude et des études de suivi en ouvert a été cohérent avec celui déjà identifié dans l'indication de syndrome de Dravet. Dans l'étude concernée, le pourcentage de patients ayant rapporté des événements indésirables (EI) a été de 90 % dans le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg, et 78 % dans le groupe fenfluramine 0,2 mg/kg *versus* 75 % dans le groupe placebo ; les principaux EI rapportés ont été : la diminution de l'appétit (36 % dans le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg et 20 % dans le groupe fenfluramine 0,2 mg/kg *versus* 11 % dans le groupe placebo), la somnolence (17 % et 10 % *versus* 10 %), la fatigue (18 % et 9 % *versus* 10 %), la fièvre (8 % et 10 % *versus* 11 %), les diarrhées (13 % et 11 % *versus* 5 %) et les vomissements (8 % et 13 % *versus* 6 %).

Le suivi de pharmacovigilance a conduit à l'identification du lien établi entre la fenfluramine et l'HTAP suite à un cas post-commercialisation chez un enfant atteint du syndrome de Dravet (risque important désormais identifié) et à l'ajout de l'EI de type agressivité. Pour rappel, les risques importants potentiels sont également les valvulopathies cardiaques, les idées ou comportements suicidaires et le retard de croissance.

Au total, la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- les études ont été réalisées versus placebo dans un contexte de pharmacorésistance aux autres traitements antiépileptiques (n=7 traitements antérieurs reçus en médiane) ; aucune comparaison de la fenfluramine en association à un antiépileptique n'a été réalisée versus une autre association de traitements antiépileptiques disponibles ;

- les données d'efficacité versus placebo sont limitées à court terme (analyse principale à 14 semaines), ne permettant notamment pas d'évaluer l'impact du traitement sur la détérioration neurocognitive et le développement psychomoteur, ce qui est regrettable dans cette maladie grave et chronique ;
- les données chez l'adulte sont limitées avec la majorité des patients des études (71 %) ayant été âgés de moins de 18 ans ;
- aucune donnée robuste de qualité de vie n'est disponible compte-tenu de l'absence de hiérarchisation de ce critère et de son évaluation exploratoire ;
- les incertitudes sur la tolérance à long terme, les données d'exposition dans cette indication étant disponible jusqu'à un maximum de 3 ans avec 172/263 (65 %) patients ayant une durée d'exposition $\geq$ 12 mois ; par ailleurs le suivi de pharmacovigilance a conduit à l'identification du lien établi entre la fenfluramine et l'HTAP suite à un cas post-commercialisation chez un enfant atteint du syndrome de Dravet (risque important désormais identifié) et à l'ajout de l'EI de type agressivité ; pour rappel, les risques importants potentiels sont également les valvulopathies cardiaques, les idées ou comportements suicidaires et le retard de croissance.

Compte tenu des données d'efficacité à court terme et des données de tolérance à un recul limité dans un contexte de pharmacorésistance important associé à ces maladies rares, il est attendu un impact supplémentaire de FINTEPLA (fenfluramine) sur la morbi-mortalité mais démontré uniquement à court terme à ce stade (14 semaines). L'impact sur la morbi-mortalité à long terme notamment en termes d'impact sur la détérioration neurocognitive et le développement psychomoteur de l'enfant n'est pas connu. L'impact de son utilisation en termes de qualité de vie chez les patients et/ou les aidants n'a pas été démontré.

Il n'a pas été fourni de données relatives à un éventuel impact de FINTEPLA (fenfluramine) sur l'organisation des soins.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Au regard :

- de la démonstration de l'efficacité de FINTEPLA (fenfluramine) à la dose recommandée de 0,7 mg/kg/j, par rapport au placebo, tous deux en traitement adjuvant, à court terme (14 semaines),
- de l'absence de donnée disponible par rapport à un autre antiépileptique dans un contexte de pharmacorésistance,
- du profil de tolérance à moyen terme avec le risque d'hypertension artérielle pulmonaire désormais classé en tant que risque important identifié suite à un cas post-commercialisation, associé aux risques potentiels de valvulopathie cardiaque, idées ou comportements suicidaires et retard de croissance,
- des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme,

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

Lennox-Gastaut, chez les patients âgés de 2 ans et plus, pharmacorésistants, uniquement en situation de dernier recours.

Des événements d'échocardiographie anormale ont été rapportés au cours de l'étude à court terme dans cette indication de syndrome de Lennox-Gastaut, tout comme dans l'indication de syndrome de Dravet. Il s'agissait pour la quasi-totalité de traces de régurgitation mitrale (15 à 18 % dans les groupes fenfluramine versus 22 % dans le groupe placebo) et/ou valvulaire aortique (5,6 % dans le groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/j versus 2,3% dans le groupe placebo) excepté deux cas de régurgitation mitrale légère et régurgitation valvulaire aortique légère respectivement dans les groupes fenfluramine. Par ailleurs, le risque d'hypertension artérielle pulmonaire associé à la fenfluramine est désormais classé en tant que risque important identifié suite à un cas rapporté chez un enfant atteint de syndrome de Dravet dans le cadre du suivi post-commercialisation. Dans un contexte antérieur d'arrêt de commercialisation des spécialités à base de fenfluramine et dérivés suite à des cas de cardiopathie valvulaire et d'hypertension artérielle pulmonaire rapportés dans l'indication d'obésité chez l'adulte³, Erreur ! Signet non défini.,^{5,6} 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.**

Au regard de la diminution du taux de complétion des données rapportées dans le registre national de suivi des échocardiographies, la Commission souligne l'obligation d'inscription et de suivi des patients dans ce registre et a fortiori depuis l'identification du risque désormais important d'hypertension artérielle pulmonaire.

Les données d'efficacité et de tolérance de FINTEPLA (fenfluramine) à long terme étant limitées (recul maximal de 12 mois pour l'efficacité évaluée lors du suivi en ouvert et de 3 ans pour la tolérance) 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.

Par ailleurs, la Commission rappelle que l'initiation du traitement dans l'indication du syndrome de Lennox-Gastaut débute à une posologie de 0,2 mg/kg/j la première semaine suivie d'une titration progressive selon la tolérance et l'efficacité à 0,4 mg/kg/j la deuxième semaine puis, le cas échéant, à une dose d'entretien de 0,7 mg/kg/j (dose recommandée) la troisième semaine. La dose maximale recommandée est de 26 mg/j dans cette indication.

La Commission souligne 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 profil de tolérance de FINTEPLA (fenfluramine) identifié à moyen terme avec notamment le risque important identifié d'hypertension artérielle pulmonaire conduit à le restreindre à une utilisation en traitement de dernier recours lorsque les autres alternatives thérapeutiques ont été épuisées.

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

Dans les autres situations cliniques de l'AMM, FINTEPLA (fenfluramine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique réservée uniquement en situation de dernier recours chez les patients pharmaco-résistants (paragraphe 5.1), il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre retenu.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le syndrome de Lennox Gastaut est une forme sévère d'encéphalopathie épileptique pharmaco-résistante entraînant un retard de développement neuro-cognitif et une altération importante de la qualité de vie des patients et des aidants.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique des crises d'épilepsie présentes dans le syndrome de Lennox Gastaut.
- ➔ Compte-tenu :
 - de la démonstration de la supériorité de la fenfluramine à la dose d'entretien recommandée de 0,7 mg/kg par rapport au placebo, en traitement adjuvant, évaluée au cours d'une étude randomisée en double-aveugle, chez des enfants et adultes atteints du syndrome de Lennox-Gastaut :
 - sur le critère de jugement principal de variation de la fréquence des crises avec chutes à court terme sur 14 semaines avec une quantité d'effet supplémentaire modérée par rapport au placebo (différence médiane de -19,9 %),
 - sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de proportion de patients répondeurs (*i.e.* ≥ 50 % réduction des crises avec chutes) sur 14 semaines,
 - de l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie,
 - du profil de tolérance à court terme rapporté lors de cette étude dans le syndrome de Lennox-Gastaut cohérent avec celui déjà identifié dans l'indication de syndrome de Dravet,
 - du risque d'hypertension artérielle pulmonaire désormais identifié en tant que risque important suite à un cas post-commercialisation, associé aux risques potentiels de valvulopathie cardiaque, idées ou comportements suicidaires et retard de croissance,
 - l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance de la fenfluramine à long terme, notamment en termes d'impact sur la détérioration neurocognitive et le développement psychomoteur des patients, dans le cadre d'une maladie au long cours,le rapport efficacité/effets indésirables est important uniquement à court terme ; le rapport efficacité/effets indésirables à long terme n'est pas connu.
- ➔ 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 Lennox-Gastaut, chez les patients âgés de 2 ans et plus pharmacorésistants uniquement en situation de dernier recours.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,

- du besoin médical important au regard des alternatives disponibles en nombre limité,
- de la réponse partielle au besoin identifié compte tenu :
 - de l'impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité mais démontré uniquement à court terme à ce stade (14 semaines),
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la qualité de vie,
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins,

FINTEPLA (fenfluramine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FINTEPLA (fenfluramine) est :

- important dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut, en association à d'autres médicaments antiépileptiques, chez les patients âgés de 2 ans et plus, pharmacorésistants, uniquement en situation de dernier recours ;
- insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.

La Commission donne un avis :

- favorable à l'inscription de FINTEPLA (fenfluramine) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut, en association à d'autres médicaments antiépileptiques, chez les patients âgés de 2 ans et plus, pharmacorésistants, uniquement en situation de dernier recours ;
- défavorable à l'inscription de FINTEPLA (fenfluramine) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations de l'AMM.

➔ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de la fenfluramine à la dose d'entretien recommandée de 0,7 mg/kg par rapport au placebo, en traitement adjuvant, évaluée au cours d'une étude randomisée en double-aveugle, chez des enfants et adultes atteints du syndrome de Lennox-Gastaut :
 - sur le critère de jugement principal de variation de la fréquence des crises avec chutes à court terme sur 14 semaines avec une quantité d'effet supplémentaire modérée par rapport au placebo (différence médiane de -19,9 %),
 - sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de proportion de patients répondeurs (*i.e.* ≥ 50 % réduction des crises avec chutes) sur 14 semaines,

- du besoin médical qui reste important, en raison des alternatives limitées dans cette maladie rare,
- de l'absence de donnée comparative indirecte robuste versus le cannabidiol (EPIDYOLEX) dans un contexte de co-développement,

mais :

- de l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie,
- du risque d'hypertension artérielle pulmonaire désormais classé en tant que risque important identifié suite à un cas post-commercialisation justifiant le maintien de l'encadrement associé à la nécessité de réalisation et de surveillance échocardiographique prenant en compte l'historique de la molécule dans l'indication d'obésité chez l'adulte,
- de l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance de la fenfluramine à long terme, notamment en termes d'impact sur la détérioration neurocognitive et le développement psychomoteur des patients, dans le cadre d'une maladie au long cours,

la Commission considère que FINTEPLA (fenfluramine), en association à d'autres médicaments antiépileptiques, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique actuelle de dernier recours en traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox Gastaut, chez les patients âgés de 2 ans et plus pharmacorésistants.

5.5 Population cible

La population cible de FINTEPLA (fenfluramine) correspond aux patients de 2 ans et plus atteints de syndrome de Lennox-Gastaut.

Compte tenu de la gravité et de l'évolution de la maladie, la population cible de FINTEPLA (fenfluramine) est approchée en restreignant son utilisation principale aux patients âgés de moins de 18 ans. Selon l'Insee¹⁹, la population française estimée au 1^{er} janvier 2020 d'âge ≥ 2 ans et ≤ 18 ans est de 13 830 067 enfants.

Selon les données Orphanet, l'incidence du syndrome de Lennox-Gastaut est estimée à 0,1/100 000 cas par an et sa prévalence à 15/100 000 en Europe⁸ soit environ 2 075 enfants.

D'après avis d'expert, la population cible de patients pharmaco-résistants atteints de syndrome de Lennox-Gastaut susceptible de bénéficier de FINTEPLA (fenfluramine) serait d'environ 2500 patients.

L'effectif de patients considérés comme étant en échec à l'ensemble des traitements disponibles est difficilement estimable.

Au total, la population-cible de FINTEPLA (fenfluramine) ne peut être déterminée avec précision ; elle peut être estimée au maximum à 2500 patients environ mais sera vraisemblablement plus restreinte.

5.6 Demande de données

Conformément à l'avis rendu lors de la primo-inscription de FINTEPLA (fenfluramine) en 2021, la Commission souhaite un suivi des patients atteints de syndrome de Lennox-Gastaut ou de syndrome de

¹⁹ <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926> [accédé le 11/02/2020]

Dravet (réévaluation faisant l'objet d'un second avis) et traités par FINTEPLA (fenfluramine) en France afin de décrire :

- les caractéristiques des patients et la pratique clinique,
- l'évolution des patients sous traitement notamment en termes de réduction des crises convulsives, détérioration neurocognitive et impact sur le développement psychomoteur,
- la qualité de vie des patients,
- la tolérance, en particulier au regard des signaux d'hypertension artérielle pulmonaire rapportés lors du suivi post-commercialisation.

La Commission recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence et de compétence des épilepsies rares.

Par ailleurs, prenant en compte le contexte historique de la fenfluramine, le risque important désormais identifié d'hypertension artérielle pulmonaire chez l'enfant et le risque important potentiel de cardiopathie valvulaire, la Commission maintient son souhait d'être destinataire des résultats de l'étude européenne de sécurité post-autorisation (PASS) demandée par l'EMA, ainsi que de l'ensemble des données de pharmacovigilance.

La Commission réévaluera ce médicament sur la base de ces données dans un délai maximal de 3 ans.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Conformément à son premier avis rendu dans l'indication du syndrome de Dravet, compte tenu des mesures spécifiques de minimisation des risques associées à la prescription et à la délivrance de ce médicament et des incertitudes en termes de maintien de son efficacité et de sa tolérance au long cours, la Commission souhaite que la décision d'instauration de traitement par FINTEPLA (fenfluramine) soit réservée aux centres de référence et de compétence dans la prise en charge des épilepsies rares.

La Commission est favorable au statut de médicament d'exception compte tenu du périmètre de prise en charge plus restreint que celui de l'AMM, en situation de derniers recours uniquement au regard notamment du profil de tolérance du médicament.

Par ailleurs, 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 objectifs¹ :

1. **d'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. **de confirmer que les médecins prescripteurs ont été informés de la nécessité d'une surveillance cardiaque régulière par échocardiographie chez les patients prenant FINTEPLA (fenfluramine) en raison du risque important potentiel de cardiopathie valvulaire et du risque important identifié d'hypertension artérielle pulmonaire.**

Au regard de la diminution du taux de complétion des données rapportées dans le registre national de suivi des échocardiographies, la Commission souligne l'obligation d'inscription et de suivi des patients dans ce registre et a fortiori depuis la reclassification du risque important d'hypertension artérielle pulmonaire de potentiel à identifié.

→ Conditionnements

La Commission signale que le conditionnement en flacon multidose avec deux dispositifs d'administration gradués en ml, tandis que la posologie est exprimée en mg, nécessite une conversion (de mg en ml) favorisant le risque d'erreur médicamenteuse et de surdosage. Afin de diminuer ce risque, la Commission souhaite la mise à disposition d'un dispositif d'administration plus adapté aux posologies de l'AMM avec une graduation en mg.

La Commission souligne de plus la nécessité de la clarté du libellé de la posologie sur la prescription médicale et de l'information adéquate des personnes en charge de la dispensation et de l'administration de FINTEPLA (fenfluramine), comprenant les professionnels de santé et aussi l'entourage de l'enfant.

Cette recommandation est d'autant plus nécessaire qu'un cas d'erreur de surdosage (en lien avec une prescription en milligrammes et la mise à disposition de seringues en millilitres et un manque de communication à la délivrance) a été rapporté lors du suivi de pharmacovigilance, confirmant la persistance d'erreurs médicamenteuses déjà identifiées dans les derniers PSUR.

6. Annexes : tableau face/face des modifications de RCP de FINTEPLA (fenfluramine) depuis la précédente évaluation par la Commission

- En jaune, les textes ajoutés
- En vert, les textes modifiés
- En gris, les textes supprimés

AMM du 28/05/2021	AMM en vigueur (rectificatif en date du 19/03/2024)
Indications thérapeutiques Fintepla est indiqué dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, en association à d'autres médicaments antiépileptiques, chez les patients âgés de 2 ans et plus.	Indications thérapeutiques Fintepla est indiqué dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet et au syndrome de Lennox-Gastaut , en association à d'autres médicaments antiépileptiques, chez les patients âgés de 2 ans et plus.
Posologie et mode d'administration 	

Au bout de 7 jours supplémentaires, chez les patients qui tolèrent la fenfluramine et qui ont besoin d'une réduction supplémentaire des crises d'épilepsie, la dose peut être augmentée à un maximum de 0,35 mg/kg deux fois par jour (0,7 mg/kg/jour), qui est la dose d'entretien recommandée.

Chez les patients ayant besoin d'une titration plus rapide, la dose peut être augmentée tous les 4 jours. La dose quotidienne maximale de 26 mg (13 mg deux fois par jour, soit 6,0 mL deux fois par jour) ne doit pas être dépassée.

La dose en mL, administrée deux fois par jour, peut être déterminée comme suit :

Tableau 1 : Tableau posologique en mL chez les patients ne prenant pas de stiripentol

Schéma d'initiation du traitement	Dose administrée deux fois par jour (mg/kg)	Poids (kg)													
		10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	
Dose initiale	0,1	0,5	0,6	0,8	1,0	1,3	1,5	1,7	1,9	2,1	2,3	2,5	2,7	2,9	
7e jour	0,2	0,8	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	3,2	3,6	4,0	4,4	4,8	5,2	5,6	
14e jour	0,35	1,6 m L	2,4 m L	3,2 m L	4,0 m L	4,8 m L	5,6 m L	6,0 m L	6,0 m L	6,0 m L	6,0 m L	6,0 m L	6,0 m L	6,0 m L	

Si la dose calculée est ≤ 3,0 mL, la seringue de 3 mL avec une graduation de couleur verte doit être utilisée.

Si la dose calculée est > 3,0 mL, la seringue de 6 mL avec une graduation de couleur mauve doit être utilisée.

La dose calculée doit être arrondie à la graduation la plus proche.

Jour 7 - deuxième semaine*	0,2 mg/kg deux fois par jour (0,4 mg/kg/jour)	Dose d'entretien 0,2 mg/kg deux fois par jour (0,4 mg/kg/jour)
Jour 14 - Titration supplémentaire le cas échéant*	0,35 mg/kg deux fois par jour (0,7 mg/kg/jour)	Sans objet
	26 mg	17 mg
Dose maximale recommandée	(13 mg deux fois par jour, soit 6,0 mL deux fois par jour)	(8,6 mg deux fois par jour, soit 4,0 mL deux fois par jour)

* Chez les patients qui tolèrent la fenfluramine et qui ont besoin d'une réduction supplémentaire des crises d'épilepsie. Chez les patients ayant besoin d'une titration plus rapide, la dose peut être augmentée tous les 4 jours.

Si la dose calculée est ≤ 3,0 mL, la seringue de 3 mL avec une graduation de couleur verte doit être utilisée.

Si la dose calculée est > 3,0 mL, la seringue de 6 mL avec une graduation de couleur mauve doit être utilisée.

La dose calculée doit être arrondie à la graduation la plus proche.

Patients qui prennent du stiripentol

La dose initiale est de 0,1 mg/kg deux fois par jour (0,2 mg/kg/jour).

Au bout de 7 jours, chez les patients qui tolèrent la fenfluramine et qui ont besoin d'une réduction supplémentaire des crises d'épilepsie, la dose peut être augmentée à 0,2 mg/kg deux fois par jour (0,4 mg/kg/jour), qui est la dose d'entretien recommandée.

Chez les patients ayant besoin d'une titration plus rapide, la dose peut être augmentée au bout de 4 jours.

Une dose totale de 17 mg (8,6 mg deux fois par jour, soit 4,0 mL deux fois par jour) ne doit pas être dépassée.

La dose biquotidienne en mL peut être déterminée comme suit :

Tableau 2 : Tableau posologique en mL chez les patients recevant du stiripentol

Schéma d'initiation du traitement	Dose admnis-trée deux	Poids (kg)												
		10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70
Dose	0,1	0,	0,	0,	1,	1,	1,	1,	1,	2,	2,	2,	2,	2,
7e jour	0,2	1,	1,	2,	2,	3,	3,	4,	4,	4,	4,	4,	4,	4,

Si la dose calculée est ≤ 3,0 mL la seringue de 3 mL avec une graduation de couleur verte doit être utilisée.

Si la dose calculée est > 3,0 mL, la seringue de 6 mL avec une graduation de couleur mauve doit être utilisée.

La dose calculée doit être arrondie à la graduation la plus proche.

Tableau 2. Recommandations posologiques pour le syndrome de Lennox-Gastaut

Dose initiale – première semaine	0,1 mg/kg deux fois par jour (0,2 mg/kg/jour)
----------------------------------	--

	Jour 7 - deuxième semaine** 0,2 mg/kg deux fois par jour (0,4 mg/kg/jour) Jour 14 - dose d'entretien** 0,35 mg/kg deux fois par jour (0,7 mg/kg/jour) Dose maximale recommandée 26 mg (13 mg deux fois par jour, soit 6,0 mL deux fois par jour) ** La dose doit être augmentée selon la tolérance jusqu'à la dose d'entretien recommandée (c'est-à-dire le jour 14). Si la dose calculée est $\leq 3,0$ mL, la seringue de 3 mL avec une graduation de couleur verte doit être utilisée. Si la dose calculée est $> 3,0$ mL, la seringue de 6 mL avec une graduation de couleur mauve doit être utilisée. La dose calculée doit être arrondie à la graduation la plus proche.
Interruption du traitement En cas d'interruption du traitement, la dose doit être réduite progressivement. Comme pour tous les médicaments antiépileptiques, l'arrêt brutal du traitement doit être évité, dans la mesure du possible, afin réduire les risques d'augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie et de survenue d'un état de mal épileptique.	Interruption du traitement En cas d'interruption du traitement, la dose doit être réduite progressivement. Comme pour tous les médicaments antiépileptiques, l'arrêt brutal du traitement doit être évité, dans la mesure du possible, afin réduire les risques d'augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie et de survenue d'un état de mal épileptique. Une échocardiographie finale doit être effectuée 3 à 6 mois après la dernière dose du traitement par fenfluramine.
Populations particulières Patients présentant une insuffisance rénale Aucune donnée clinique concernant les sujets présentant une insuffisance rénale n'est disponible.	Populations particulières Patients présentant une insuffisance rénale En règle générale, aucun ajustement posologique n'est recommandé lorsque Fintepla est administré à des patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère,

Patients présentant une insuffisance hépatique Aucune donnée clinique concernant les sujets présentant une insuffisance hépatique n'est disponible. L'administration aux patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave n'est pas recommandée. [...]	toutefois, une titration plus lente peut être envisagée. En cas de signalement d'effets indésirables, une réduction de dose peut être nécessaire (voir rubrique 5.2). Fintepla n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale. On ne sait pas si la fenfluramine ou son métabolite actif, la norfenfluramine, est dialysable. Il n'existe aucune donnée clinique spécifique relative à l'utilisation de Fintepla en association au stiripentol chez les patients présentant une insuffisance rénale. Par conséquent, l'utilisation de Fintepla n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale et traités par le stiripentol. Patients présentant une insuffisance hépatique De manière générale, aucun ajustement de dose n'est recommandé lorsque Fintepla est administré sans stiripentol concomitant à des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Classes A et B de Child-Pugh). Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (Classe C de Child-Pugh) qui ne reçoivent pas de stiripentol concomitant, la posologie maximale pour ces patients est de 0,2 mg/kg deux fois par jour, et la dose quotidienne totale maximale est de 17 mg. Les données cliniques sont limitées concernant l'utilisation de Fintepla en association au stiripentol chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (voir rubrique 5.2). Une titration plus lente peut être envisagée chez les patients avec insuffisance hépatique. En cas de signalement d'effets indésirables, une réduction de dose peut être nécessaire (voir rubrique 5.2). Il n'existe aucune donnée clinique relative à l'utilisation de Fintepla en association au stiripentol chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère. Par conséquent, l'utilisation de Fintepla n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère et traités par le stiripentol. [...]
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Cardiopathie valvulaire aortique ou mitrale et hypertension artérielle pulmonaire Des cas de cardiopathie valvulaire observés lors d'une utilisation de fenfluramine à des doses plus élevées dans le traitement de l'obésité chez l'adulte ont été rapportés. C'est pourquoi une surveillance cardiaque par échocardiographie doit être effectuée. Dans les études cliniques contrôlées de la fenfluramine pour le traitement du syndrome de	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Cardiopathie valvulaire aortique ou mitrale et hypertension artérielle pulmonaire Des cas de cardiopathie valvulaire observés lors d'une utilisation de fenfluramine à des doses plus élevées dans le traitement de l'obésité chez l'adulte ont été rapportés. C'est pourquoi une surveillance cardiaque par échographie doit être effectuée. Les patients atteints de cardiopathie valvulaire ou d'hypertension artérielle pulmonaire ont été exclus

Dravet, aucune cardiopathie valvulaire n'a été observée.

Avant l'instauration du traitement, une échocardiographie doit être réalisée pour établir la situation initiale et exclure toute cardiopathie valvulaire ou hypertension artérielle pulmonaire préexistante (voir rubrique 4.3)

La surveillance par échocardiographie doit être effectuée tous les 6 mois pendant les deux premières années, puis une fois par an. Si une échocardiographie montre des modifications valvulaires pathologiques, une échocardiographie de suivi dans un délai plus court doit être réalisée pour évaluer si l'anomalie persiste. Si des anomalies pathologiques sont observées à l'échocardiographie, il est recommandé de réévaluer le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par la fenfluramine en concertation avec le prescripteur, le médecin traitant et le cardiologue.

Si le traitement est interrompu en raison d'une cardiopathie valvulaire aortique ou mitrale, une surveillance et un suivi appropriés doivent être mis en place conformément aux recommandations locales concernant le suivi et le traitement de la cardiopathie valvulaire aortique ou mitrale.

Dans le passé lors d'une utilisation à des doses plus élevées dans le traitement de l'obésité chez l'adulte, la fenfluramine a été associée à une hypertension artérielle pulmonaire. Aucun cas d'hypertension artérielle pulmonaire n'a été observé dans les essais cliniques, mais en raison de la faible incidence de cette maladie, l'expérience acquise au cours des essais cliniques avec la fenfluramine est insuffisante pour déterminer si la fenfluramine augmente le risque d'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients atteints du syndrome de Dravet.

Si l'échocardiographie évoque une hypertension artérielle pulmonaire, une nouvelle échocardiographie doit être réalisée dès que possible et dans les 3 mois pour confirmer ces résultats. En cas de confirmation des résultats de l'échocardiographie évoquant une probabilité accrue d'hypertension artérielle pulmonaire, définie comme une «probabilité intermédiaire» selon les recommandations 2015 de la Société européenne de cardiologie (European Society of Cardiology, ESC) et de la Société européenne de pneumologie (European Respiratory Society, ERS), une réévaluation du rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par Fintepla doit être réalisée en concertation entre le prescripteur, le médecin traitant et le cardiologue. Si, après confirmation, le résultat de l'échocardiographie évoque une forte probabilité d'hypertension artérielle pulmonaire, selon la

des études cliniques contrôlées de la fenfluramine pour le traitement du syndrome de Dravet et du syndrome de Lennox-Gastaut. Aucune cardiopathie valvulaire n'a été observée au cours de ces études.

Avant l'instauration du traitement, une échocardiographie doit être réalisée pour établir la situation initiale et exclure toute cardiopathie valvulaire ou hypertension artérielle pulmonaire préexistante (voir rubrique 4.3)

La surveillance par échocardiographie doit être effectuée tous les 6 mois pendant les deux premières années, puis une fois par an. Si une échocardiographie montre des modifications valvulaires pathologiques, une échocardiographie de suivi dans un délai plus court doit être réalisée pour évaluer si l'anomalie persiste. Si des anomalies pathologiques sont observées à l'échocardiographie, il est recommandé de réévaluer le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par la fenfluramine en concertation avec le prescripteur, le médecin traitant et le cardiologue.

Après l'interruption du traitement pour quelque raison que ce soit, une échocardiographie finale doit être effectuée 3 à 6 mois après la dernière dose du traitement par fenfluramine.

Si le traitement est interrompu en raison d'une cardiopathie valvulaire aortique ou mitrale, une surveillance et un suivi appropriés doivent être mis en place conformément aux recommandations locales concernant le suivi et le traitement de la cardiopathie valvulaire aortique ou mitrale.

Dans le passé lors d'une utilisation à des doses plus élevées dans le traitement de l'obésité chez l'adulte, la fenfluramine a été associée à une hypertension artérielle pulmonaire. Aucun cas d'hypertension artérielle pulmonaire n'a été observé dans les essais cliniques, mais les données post-commercialisation montrent que cela peut également se produire avec les doses utilisées pour traiter l'épilepsie (voir rubrique 4.8).

Si l'échocardiographie évoque une hypertension artérielle pulmonaire, une nouvelle échocardiographie doit être réalisée dès que possible et dans les 3 mois pour confirmer ces résultats. En cas de confirmation des résultats de l'échocardiographie évoquant une probabilité accrue d'hypertension artérielle pulmonaire, définie comme une «probabilité intermédiaire» selon les recommandations 2015 de la Société européenne de cardiologie (European Society of Cardiology, ESC) et de la Société européenne de pneumologie (European Respiratory Society, ERS), une réévaluation du rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement par Fintepla doit être réalisée en concertation entre le prescripteur, le médecin traitant et le cardiologue. Si, après confirmation, le résultat de l'échocardiographie évoque une forte probabilité d'hypertension artérielle pulmonaire, selon la

définition des recommandations 2015 de l'ESC et de l'ERS, il est recommandé d'arrêter le traitement par la fenfluramine. [...] Inducteurs puissants du CYP1A2 ou du CYP2B6 Une administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP1A2 ou du CYP2B6 peut diminuer les concentrations plasmatiques de fenfluramine (voir rubrique 4.5). Une augmentation de la dose de fenfluramine doit être envisagée en cas d'administration concomitante d'un inducteur puissant du CYP1A2 ou du CYP2B6 ; la dose quotidienne maximale ne devant pas être dépassée. [...]	définition des recommandations 2015 de l'ESC et de l'ERS, il est recommandé d'arrêter le traitement par la fenfluramine. [...] Effets des inducteurs puissants du CYP1A2 et du CYP2B6 Une administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP1A2 ou du CYP2B6 diminuera les concentrations plasmatiques de fenfluramine, ce qui peut entraîner une diminution de l'efficacité de la fenfluramine (voir rubrique 4.5). Si une administration concomitante d'un inducteur puissant du CYP1A2 ou du CYP2B6 et de fenfluramine est nécessaire, il convient de surveiller le patient pour détecter une éventuelle réduction de l'efficacité et d'augmenter la dose de fenfluramine dans la mesure où elle ne dépasse pas le double de la dose quotidienne maximale (52 mg/jour) (voir rubrique 4.2). Si un inducteur puissant du CYP1A2 ou du CYP2B6 est arrêté pendant le traitement d'entretien par fenfluramine, envisager une réduction progressive de la dose de fenfluramine jusqu'à la dose administrée avant l'instauration de l'inducteur (voir rubrique 4.2). Effet des inhibiteurs du CYP1A2 ou du CYP2D6 L'instauration d'un traitement concomitant par un inhibiteur puissant du CYP1A2 ou du CYP2D6 peut entraîner une exposition plus élevée ; par conséquent, les événements indésirables doivent être surveillés et une réduction de la dose peut être nécessaire chez certains patients. L'administration concomitante d'une seule dose de 0,35 mg/kg de fenfluramine en association avec de la fluvoxamine (un inhibiteur puissant du CYP1A2) à l'état d'équilibre (50 mg une fois par jour) chez des volontaires sains a augmenté l'ASC0-t de la fenfluramine par un facteur de 2,1 et sa Cmax par un facteur de 1,2, et a diminué l'ASC0-t de la norfenfluramine par un facteur de 1,3 et sa Cmax par un facteur de 1,4 par rapport à la fenfluramine administrée seule. L'administration concomitante d'une seule dose de 0,35 mg/kg de fenfluramine en association avec de la paroxétine (un inhibiteur puissant du CYP2D6) à l'état d'équilibre (30 mg une fois par jour) chez des volontaires sains a augmenté l'ASC0-t de la fenfluramine par un facteur de 1,8 et sa Cmax par un facteur de 1,1, et a diminué l'ASC0-t de la norfenfluramine par un facteur de 1,2 et sa Cmax par un facteur de 1,3 par rapport à la fenfluramine administrée seule. [...]
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

$$[...]$$

L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP1A2 ou du CYP2B6 peut diminuer les concentrations plasmatiques de la fenfluramine. [...]

4.8. Effets indésirables

$$[\dots]$$
$$[\dots]$$

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : diminution de l'appétit (44,2 %), diarrhées (30,8 %), fièvre (25,6 %), fatigue (25,6 %), infection des voies respiratoires supérieures (20,5 %), léthargie (17,5 %), somnolence (15,4 %) et bronchite (11,6 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec la fenfluramine dans les études cliniques contrôlées contre placebo sont listés dans le tableau ci-dessous, par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$, et fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tableau 3 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquents	Fréquents
Infections et infestations	Bronchite Infections des voies respiratoires supérieures	Infection de l'oreille
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte d'appétit	

Résumé du profil de sécurité pour le syndrome de Dravet

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : diminution de l'appétit (34,7 %), diarrhées (19,9 %), infection des voies respiratoires supérieures (18,1 %), anomalie à l'échocardiographie* (18,1 %), fatigue (18,1 %), fièvre (17,6 %), diminution de la glycémie (14,4 %) et somnolence (13,0 %).

*Consistant en une régurgitation mitrale minime et légère et en une régurgitation aortique minime, toutes deux considérées comme physiologiques.

Résumé du profil de sécurité pour le syndrome de Lennox-Gastaut

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : diminution de l'appétit (27,8 %), fatigue (18,8%), infection des voies respiratoires supérieures (15,9 %), somnolence (13,6 %), diarrhée (11,9 %) et vomissements (10,8 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec la fenfluramine dans les études cliniques contrôlées contre placebo et les données issues de la pharmacovigilance sont listés dans les tableaux ci-dessous, par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$, et fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Table 3. Effets indésirables pour le syndrome de Dravet

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures	Bronchite	

Affections psychiatriques		Comportement anormal Irritabilité	Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte d'appétit		
Affections du système nerveux	Léthargie Somnolence État de mal épileptique Tremblements		Affections psychiatriques		Comportement anormal Agressivité Agitation Insomnie Sautes d'humeur	
Affections gastro-intestinales	Constipation Diarrhées Vomissements		Affections du système nerveux	Somnolence	Ataxie Hypotonie Léthargie Crise d'épilepsie État de mal épileptique Tremblements	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre Fatigue		Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Hypertension artérielle pulmonaire
Investigations	Diminution de la glycémie Échocardiogramme anormal (régurgitation minime) Perte de poids		Affections gastro-intestinales	Diarrhées	Constipation Hypersécrétion salivaire	
			Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre Fatigue		
			Investigations	Diminution de la glycémie Anomalie à l'échocardiographie*	Perte de poids Augmentation de la prolactine sanguine	

*Consistant en une régurgitation mitrale minime et légère et en une régurgitation aortique minime, toutes deux considérées comme physiologiques.

Tableau 4. Effets indésirables pour le syndrome de Lennox-Gastaut

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquents	Fréquents
Infections et infestations	Infections des voies respiratoires supérieures	Bronchite Grippe Pneumonie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte d'appétit	
Affections psychiatriques		Agressivité
Affections du système nerveux	Somnolence	Crises d'épilepsie État de mal épileptique Léthargie Tremblements
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Vomissements	Constipation Hypersécrétion salivaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	
Investigations		Augmentation de la prolactine sanguine Perte de poids
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Chutes

Description de certains effets indésirables

Description de certains effets indésirables

Sécurité à long terme

La fenfluramine a été utilisée chez 330 patients dans le cadre d'un essai ouvert pendant une durée maximale de 3 ans. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : diminution de l'appétit (18,8 %), échocardiogramme anormal (régurgitation minime) (8,2 %), perte de poids (6,1 %) et comportement anormal (5,2 %).

Diminution de l'appétit et perte de poids

La fenfluramine peut entraîner une diminution de l'appétit et une perte de poids. Dans les essais contrôlés menés chez des enfants et des jeunes adultes atteints du syndrome de Dravet, 34,4 % des patients traités par la fenfluramine ont présenté une diminution de l'appétit, contre 8,3 % des patients sous placebo, et environ 18,9 % des patients traités par la fenfluramine ont présenté une perte de poids ≥ 7 % par rapport à leur poids initial, contre 2,4 % des patients sous placebo. La diminution de l'appétit et la perte de poids semblent être liées à la dose. La plupart des sujets ont repris du poids au cours du temps tout en poursuivant le traitement par la fenfluramine.

État de mal épileptique

Dans les essais cliniques de phase III, la fréquence observée des états de mal épileptique était de 2,4 % dans le groupe placebo et de 6,6 % dans le groupe traité par la fenfluramine. Aucun arrêt du traitement n'est survenu en raison d'un état de mal épileptique.

Diminution de l'appétit et perte de poids

La fenfluramine peut entraîner une diminution de l'appétit et une perte de poids. Dans les essais contrôlés menés chez des enfants et des jeunes adultes atteints du syndrome de Dravet, 34,7 % des patients traités par la fenfluramine ont présenté un effet indésirable de diminution de l'appétit, contre 7,6 % des patients sous placebo, et environ 18,9 % des patients traités par la fenfluramine ont présenté une perte de poids ≥ 7 % par rapport à leur poids initial, contre 2,4 % des patients sous placebo. Dans les essais cliniques contrôlés menés chez des enfants et des adultes atteints du syndrome de Lennox-Gastaut, 27,8 % des patients traités par la fenfluramine ont présenté une diminution de l'appétit contre 11,5 % des patients sous placebo, et environ 4 % des patients traités par la fenfluramine ont présenté une perte de poids ≥ 7 % par rapport à leur poids initial, contre 0 % des patients sous placebo. La diminution de l'appétit et la perte de poids semblent être liées à la dose. La plupart des sujets ont repris du poids au cours du temps tout en poursuivant le traitement par la fenfluramine.

État de mal épileptique et crises d'épilepsie

Dans les essais cliniques de phase 3 sur le syndrome de Dravet, la fréquence observée de l'état de mal épileptique était de 1,5 % dans le groupe placebo et de 5,1 % dans le groupe fenfluramine combinée. Dans l'essai clinique de phase 3 sur le SLG, la fréquence observée de l'état de mal épileptique était de 1,1 % dans le groupe placebo et de 1,1 % dans le groupe fenfluramine. Aucun arrêt du traitement n'est survenu en raison d'un état de mal épileptique dans le syndrome de Dravet et les essais cliniques de phase 3 sur le SLG.

Dans les essais contrôlés menés chez des patients atteints du syndrome de Dravet, des crises d'épilepsie ont été rapportées moins fréquemment chez les patients traités par fenfluramine (5,1 %) que chez les patients sous placebo (9,8 %). Cependant, les crises d'épilepsie évaluées comme étant liées au médicament de l'étude ont été plus fréquemment rapportées chez les patients traités par fenfluramine par rapport à ceux sous placebo, avec 2,8 % des patients traités par fenfluramine contre 1,5 % des patients sous placebo.

Évaluations du risque de régurgitation valvulaire par échocardiographie

La survenue éventuelle d'une cardiopathie valvulaire a été évaluée dans le cadre d'études contrôlées contre placebo et d'études d'extension en ouvert pendant une période allant jusqu'à 3 ans.

Aucun patient n'a développé de cardiopathie valvulaire lors des études en double aveugle ou lors de l'étude d'extension en ouvert avec un traitement d'une durée maximale de 3 ans. Une régurgitation mitrale minime a été rapportée chez 17,9 % des sujets du groupe recevant 0,2 mg/kg/jour (n = 7/39), 22,5 % des sujets du groupe recevant 0,7 mg/kg/jour (n = 9/40), 20,9 % des sujets du groupe recevant 0,4 mg/kg/jour (n = 9/43) et 9,5 % des sujets du groupe placebo (n = 8/84). Une légère régurgitation mitrale a été rapportée chez 2,3 % des sujets du groupe recevant 0,4 mg/kg/jour (n = 1/43). Une régurgitation aortique minime a été rapportée chez 7,9 % des sujets du groupe recevant 0,7 mg/kg/jour (n = 3/40). Cependant, les régurgitations mitrales minimales et légères, ainsi que les régurgitations aortiques minimales sont toutes des manifestations non pathologiques telles que définies par les recommandations 2015 de l'ESC et de l'ERS. Tous les incidents signalés étaient transitoires.

Dans l'essai sur le SLG, des crises d'épilepsie ont été rapportées avec une fréquence similaire chez les patients traités par la fenfluramine (6,8 %) et chez les patients sous placebo (6,9 %). Cependant, les crises d'épilepsie évaluées comme étant imputées au médicament de l'étude ont été plus fréquemment signalées chez les patients traités par la fenfluramine que chez les patients sous placebo, avec 6,3 % des patients traités par la fenfluramine contre 1,1 % des patients sous placebo.

Le délai moyen de survenue d'une crise d'épilepsie en nombre de jours dans l'essai de phase 3 sur le SLG après le début du traitement était de 26,3 jours dans le groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/jour, de 31,3 jours dans le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/jour et de 31,3 jours dans le groupe placebo.

Évaluations du risque de régurgitation valvulaire de la sécurité d'emploi par échocardiographie

Les cardiopathies valvulaires et l'hypertension artérielle pulmonaire ont été évaluées dans les études contrôlées versus placebo et d'extension en ouvert par échocardiographie chez 341 patients atteints du syndrome de Dravet et 263 patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut. Aucun patient n'a développé de cardiopathie valvulaire ou d'hypertension artérielle pulmonaire dans les études contrôlées versus placebo ou pendant les études d'extension en ouvert avec une exposition allant jusqu'à 3 ans. Dans les études en double insu sur le syndrome de Dravet, des traces de régurgitation mitrale ont été rapportées chez 17,9 % des patients du groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/jour (n = 7/39), 23,3 % des patients du groupe fenfluramine 0,4 mg/kg/jour (n = 10/43), 22,5 % dans le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/jour (n = 9/40) et 9,5 % dans le groupe placebo (n = 8/84). Une légère régurgitation mitrale a été rapportée chez 2,3 % des patients du groupe fenfluramine 0,4 mg/kg/jour (n = 1/43). Des traces de régurgitation valvulaire aortique ont été rapportées chez 7,9 % des patients du groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/jour (n = 3/40). Dans l'étude en double insu sur le syndrome de Lennox-Gastaut, des traces de régurgitation mitrale ont été rapportées chez 14,8 % des patients du groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/jour (n = 13/89), 17,6 % des patients du groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/jour (n = 15/87) et 22,1 % dans le groupe placebo (n = 19/87). Une légère régurgitation de la valve mitrale a été rapportée chez 1,1 % des patients du groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/jour (n = 1/87). Des traces de régurgitation valvulaire aortique ont été rapportées chez 5,6 % des patients du groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/jour (n = 5/89) et 2,3 % des patients du groupe placebo (n = 2/87). Un patient de 11 ans du groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/jour a présenté une légère régurgitation valvulaire aortique. Aucune anomalie de la morphologie valvulaire n'a été observée et, lors d'une évaluation diagnostique par échocardiographie transoesophagienne, cette observation a été rétrogradée à « absente ». Les traces de régurgitations mitrales, les régurgitations

mitrales légères et les traces de régurgitations aortiques sont toutes des observations non pathologiques, conformément aux définitions des recommandations de l'ESC et de l'ERS de 2015. Lorsque des traces de régurgitation mitrale ou aortique ont été observées, ces observations étaient souvent transitoires. Un cas d'hypertension artérielle pulmonaire chez un enfant atteint de syndrome de Dravet, traité par la fenfluramine (10,12 mg/jour) a été signalé après la mise sur le marché. Le patient a arrêté la fenfluramine et l'effet indésirable s'est résolu après l'arrêt (voir rubrique 4.4).

Léthargie, somnolence et fatigue

Dans les essais contrôlés menés chez des patients atteints du syndrome de Dravet, une léthargie a été fréquemment rapportée chez 9,7 %, et une somnolence et une fatigue/asthénie ont été très fréquemment rapportées chez 13,0 %, et 18,1 %, respectivement, dans les groupes de traitement par la fenfluramine combinés. Dans l'étude contrôlée sur le syndrome de Lennox-Gastaut, une léthargie a été fréquemment rapportée chez 4 % des patients. Des cas de fatigue/asthénie et de somnolence ont été très fréquemment rapportés chez 18,8 % et 13,6 % des patients, respectivement. La majorité des effets indésirables de léthargie, somnolence et fatigue/asthénie ont été rapportés au cours des 2 premières semaines de traitement par la fenfluramine et étaient d'intensité légère ou modérée. L'arrêt du traitement en raison d'événements de léthargie, de somnolence et de fatigue/asthénie était rare et, dans la plupart des cas, ces événements indésirables ont disparu ou se sont améliorés avec la poursuite du traitement. Dans les essais contrôlés sur le syndrome de Dravet, 0,8 % et 1,6 % des patients des groupes de traitement par la fenfluramine combinés ont arrêté le traitement en raison d'une léthargie et d'une somnolence, respectivement. Dans l'étude sur le SLG, 1,7 % des patients du groupe de traitement par la fenfluramine ont arrêté le traitement en raison d'une somnolence.

Affections gastro-intestinales

Dans l'étude contrôlée de phase 3 sur le SLG menée chez des enfants et des jeunes adultes, la diarrhée (11,9 %) et les vomissements (10,8 %) ont été observés plus fréquemment dans les groupes fenfluramine combinés que dans le groupe placebo (4,6 % et 5,7 %, respectivement) au cours des périodes de 14 semaines de titration et d'entretien. Le délai moyen d'apparition de la diarrhée dans les groupes fenfluramine était de 25,0 et 26,1 jours dans les groupes 0,2 mg/kg/jour et 0,8 mg/kg/jour respectivement, contre 46,0 jours dans le groupe placebo, alors que le délai moyen d'apparition des vomissements dans les groupes fenfluramine était de 29,8 et 29,1 jours dans les groupes 0,2 mg/kg/jour et 0,8 mg/kg/jour respectivement, contre 42,8 jours dans le groupe placebo.

Dans l'étude contrôlée sur le SLG comme dans l'étude d'extension en ouvert, des cas de diarrhée et de constipation ont été observés plus fréquemment dans les groupes à dose plus élevée. Le délai moyen d'apparition de la diarrhée était de 215,7 jours, 95,2 jours et 79,6 jours chez des patients recevant une dose quotidienne moyenne de $> 0 - < 0,4$ mg/kg/jour, $0,4 - < 0,6$ mg/kg/jour et $\geq 0,6$ mg/kg/jour respectivement, alors que le délai moyen d'apparition de la constipation était de 113,0 jours, 173,7 jours et 140,1 jours dans les groupes recevant une dose quotidienne moyenne de $> 0 - < 0,4$ mg/kg/jour, $0,4 - < 0,6$ mg/kg/jour et $\geq 0,6$ mg/kg/jour, respectivement.

Tous les événements rapportés de diarrhée et de constipation étaient d'intensité légère ou modérée.

Infections et infestations

Dans l'étude contrôlée de phase 3 sur le SLG menée chez des enfants et des jeunes adultes, une infection des voies respiratoires supérieures (7,4 %) a été observée plus fréquemment dans les groupes fenfluramine combinés que dans le groupe placebo (3,4 %) pendant les périodes de 14 semaines de titration et d'entretien. Le délai moyen d'apparition d'une infection des voies respiratoires supérieures dans les groupes fenfluramine était de 42,9 jours et de 40,8 jours dans les groupes 0,2 mg/kg/jour et 0,8 mg/kg/jour respectivement, contre 46,7 jours dans le groupe placebo.

Une fréquence plus élevée d'infections a été rapportée dans le bras actif chez les enfants de 2 à 6 ans dans l'étude contrôlée sur le SLG. Les incidences combinées d'infections des voies respiratoires supérieures (y compris la pharyngite streptococcique, la pharyngo-amygdalite, la rhinite, la sinusite et l'infection virale des voies respiratoires supérieures) ont été rapportées le plus souvent chez 14,2 % des patients du groupe de traitement par fenfluramine. Des cas de bronchite (2,3 %), de grippe (2,3 %), d'otite moyenne (1,1 %) et de pneumonie (2,3 %) ont été fréquemment rapportés. La plupart de ces infections ont été rapportées chez 2 patients ou plus dans le groupe de traitement par fenfluramine et n'ont pas été rapportées dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée sur le SLG jusqu'à l'étude en ouvert, des cas de rhinopharyngite, d'infection des voies respiratoires supérieures, de gastro-entérite virale et de pneumonie ont été observés plus fréquemment dans les groupes à dose plus élevée. Le délai moyen d'apparition de ces événements était de 6,0 à 155,1 jours, de 107,1 à 212,5 jours et de 155,7 à 320,7 jours dans les groupes recevant une dose quotidienne moyenne de $> 0 - < 0,4$ mg/kg/jour, $0,4 - < 0,6$ mg/kg/jour et $\geq 0,6$ mg/kg/jour, respectivement.

[...]

	Tous les événements rapportés pour la rhinopharyngite, l'infection des voies respiratoires supérieures et la gastro-entérite virale étaient d'intensité légère ou modérée. Deux cas de pneumonie sévère ont été rapportés dans le groupe recevant une dose quotidienne moyenne de 0,4 à < 0,6 mg/kg/jour pendant la partie en ouvert de l'étude. [...]
4.9. Surdosage Il existe peu de données concernant les effets cliniques et la prise en charge d'un surdosage en fenfluramine. Agitation, somnolence, confusion, bouffées vasomotrices, tremblements (ou frissons), fièvre, hypersudation, douleurs abdominales, hyperventilation et mydriase non réactive ont été rapportés à des doses de fenfluramine beaucoup plus élevées que celles utilisées dans les essais cliniques. En cas d'intoxication par la fenfluramine, un lavage gastrique doit être effectué. Les fonctions vitales doivent être étroitement surveillées, et un traitement symptomatique doit être administré en cas de convulsions, d'arythmies ou de difficultés respiratoires.	4.9. Surdosage Il existe peu de données concernant les effets cliniques et la prise en charge d'un surdosage en fenfluramine. Agitation, somnolence, confusion, bouffées vasomotrices, tremblements (ou frissons), fièvre, hypersudation, douleurs abdominales, hyperventilation et mydriase non réactive ont été rapportés à des doses de fenfluramine beaucoup plus élevées que celles utilisées dans les essais cliniques. Les fonctions vitales doivent être étroitement surveillées, et un traitement symptomatique doit être administré en cas de convulsions, d'arythmies ou de difficultés respiratoires.
5.PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques [...] Mécanisme d'action La fenfluramine est un agent induisant la libération de sérotonine, ce qui stimule ainsi de multiples sous-types de récepteurs 5-HT grâce à la libération de sérotonine. La fenfluramine peut réduire les crises d'épilepsie en agissant comme un agoniste de certains récepteurs sérotoninergiques spécifiques dans le cerveau, dont les récepteurs 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, et 5-HT_{2C}, et en agissant également sur le récepteur sigma-1. Le mode d'action précis de la fenfluramine dans le syndrome de Dravet n'est pas connu. Efficacité clinique	5.PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques [...] Mécanisme d'action La fenfluramine est un agent induisant la libération de sérotonine, ce qui stimule ainsi de multiples sous-types de récepteurs 5-HT grâce à la libération de sérotonine. La fenfluramine peut réduire les crises d'épilepsie en agissant comme un agoniste de certains récepteurs sérotoninergiques spécifiques dans le cerveau, dont les récepteurs 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, et 5-HT_{2C}, et en agissant également sur le récepteur sigma-1. Le mode d'action précis de la fenfluramine dans le syndrome de Dravet et le syndrome de Lennox-Gastaut n'est pas connu. Efficacité clinique

Enfants et jeunes adultes

L'efficacité de la fenfluramine chez les enfants et les jeunes adultes atteints du syndrome de Dravet a été évaluée dans le cadre de deux études randomisées, multicentriques et contrôlées versus placebo.

L'étude 1 (N = 119) était une étude à 3 bras, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlée versus placebo, comportant une période d'inclusion de 6 semaines suivie d'une période d'ajustement posologique de 2 semaines et d'une période d'entretien de 12 semaines pour un total de 14 semaines de traitement. Les patients éligibles ont été randomisés selon un ratio de 1 :1 :1 pour recevoir l'une des deux doses de fenfluramine (0,7 mg/kg/jour ou 0,2 mg/kg/jour, avec une dose maximale de 26 mg/jour) ou un placebo. L'âge moyen (écart-type) des patients participant à l'étude 1 était de 9,0 ans (4,7), avec un âge allant de 2 à 18 ans. La majorité des patients avait 6 ans ou plus (73,9 %) et une minorité avait moins de 6 ans (26,1 %), était de sexe masculin (53,8 %) et de race blanche (82,4 %). Tous les patients de l'étude étaient insuffisamment contrôlés par au moins un médicament antiépileptique, avec ou sans stimulation du nerf vagal et/ou avec ou sans régime cétogène. Les patients prenaient entre un et cinq médicaments antiépileptiques au début de l'étude. Les médicaments antiépileptiques concomitants les plus fréquemment utilisés (globalement ≥25 %) étaient le valproate (59,6 %), le clobazam (58,8 %) et le topiramate (25,2 %). Dans l'étude 1, la fréquence initiale médiane des crises convulsives pour 28 jours était respectivement de 34,0, 17,5 et 21,2 dans le groupe placebo, le groupe traité par 0,2 mg/kg/jour de fenfluramine et le groupe traité par 0,7 mg/kg/jour de fenfluramine.

Syndrome de Dravet

Enfants et jeunes adultes atteints du syndrome de Dravet

L'efficacité de la fenfluramine chez les enfants et les jeunes adultes atteints du syndrome de Dravet a été évaluée dans le cadre de trois études randomisées, multicentriques et contrôlées versus placebo (1501, 1502, 1504).

L'étude 1 (N = 119) et l'étude 3 (N = 143) sont les analyses prospectives et fusionnées des 119 premiers patients recrutés (étude 1) et des autres patients recrutés ultérieurement (étude 3) dans le cadre de deux études identiques en double aveugle et contrôlées versus placebo, ZX008-1501 et ZX008-1502. Les études 1501 et 1502 ont été menées en parallèle et leur design était identique : études multicentriques à 3 bras, randomisées, en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlées versus placebo, comprenant une période d'inclusion de 6 semaines suivie d'une période d'ajustement posologique de 2 semaines et d'une période d'entretien de 12 semaines, pour un total de 14 semaines de traitement. Les patients prenant du stiripentol n'étaient pas inclus dans ces études. Les patients éligibles ont été randomisés selon un ratio de 1 :1 :1 pour recevoir l'une des deux doses de fenfluramine (0,7 mg/kg/jour ou 0,2 mg/kg/jour, avec une dose maximale de 26 mg/jour) ou un placebo. L'âge moyen (écart-type) des patients recrutés était de 9,0 (4,7) ans dans l'étude 1 et de 9,3 (4,7) ans dans l'étude 3, avec un âge allant de 2 à 18 ans. La majorité des patients était âgée de 6 ans ou plus (73,9 % dans l'étude 1 et 74,6 % dans l'étude 3). Tous les patients de l'étude étaient insuffisamment contrôlés par au moins un médicament antiépileptique, avec ou sans stimulation du nerf vague et/ou avec ou sans régime cétogène. Les médicaments antiépileptiques concomitants les plus fréquemment utilisés (≥25% au total) étaient le valproate, le clobazam, le topiramate et le lévétiracétam.

Dans l'étude 1, la fréquence médiane à l'inclusion des crises convulsives par période de 28 jours était de 34,0, 17,5 et 21,2 dans les groupes placebo, fenfluramine 0,2 mg/kg/jour et fenfluramine 0,7 mg/kg/jour, respectivement. Dans l'étude 3, la fréquence médiane à l'inclusion des crises convulsives par période de 28 jours était de 12,7, 18,0 et 13,0 dans les groupes placebo, fenfluramine 0,2 mg/kg/jour et fenfluramine 0,7 mg/kg/jour, respectivement.

Tableau 5. Syndrome de Dravet : Résultats de l'étude 1 et de l'étude 3 concernant les critères primaires d'efficacité et certains critères secondaires d'efficacité

Étude 1

Étude 3

		Pla- cebo	0,2 mg/kg / jour de fenflura- mine	0,7 mg/kg / jour de fenflura- mine	Pla- cebo	0,2 mg/kg / jour de fenflura- mine	0,7 mg/kg / jour de fenflura- mine
Fré- quen- ce des crises con- vul- sives	N	40	39	40	48	46	48
	Fré- quence des initiale	34,0 (3,3, 147,3)	17,5 (4,8, 623,5)	21,2 (4,9, 127,0)	12,7 (4,0, 229,3)	18,0 (4,0, 1464,0)	13,0 (2,7, 2700,7)
	mé- diane (min, max)						
	N	39	39	40	48	46	48
Pé- riode d'en- tre- tien	À la fin de la pé- riode d'en- retien.	25,7 (3,6, 204,7)	17,1 (0,0, 194,3)	4,9 (0, 105,5)	10,6 (1,0, 139,0)	7,6 (0,0, 2006,8)	3,2 (0,0, 3651,7)
	Fré- quence mé- diane (min, max)						
	Réduc- tion de la fré- quence moyen- ne men- suelle des crises convul- sives	-	36,7 % p = 0,016	67,3 % p < 0,001	-	49,3 % p < 0,000 1	65,7 % p < 0,000 1

	ajustée par rapport à l'in- clusion par rapport au pla- cebo						
% de ré- duc- tion des crises con- vul- sives	Nombr e (%) de pa- tients pré- sents une ré- duction ≥ 50 % des crises convul- sives men- suelles - chan- ge- ment par rapport à l'in- clusion	4 (10,3 %)	17 (43,6 %) TE = 33,3 %	29 (72,5 %) TE = 62,2 %	4 (8,3 %)	21 (45,7 %) TE = 37,3 %	33 (68,8 %) TE = 60,4 %
			RR : 4,25	RR : 7,07		RR=5,48	RR :8,25
Pé- riode d'en- tre- tien	Taille de l'ef- fet1 Risque relatif						
	Nombr e (%) de	2 (5,1 %)	10 (25,6 %)	21 (52,5 %)	2 (4,2 %)	9 (19,6 %)	23 (47,9 %)

L'étude 2 (dénommée étude 1504) (N = 87) était une étude à 2 bras, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlée versus placebo, comprenant une période d'inclusion de 6 semaines suivie d'une période d'ajustement posologique de 3 semaines et d'une période d'entretien de 12 semaines pour un total de 15 semaines de traitement. Les patients éligibles ont été randomisés selon un ratio de 1 :1 pour recevoir 0,4 mg/kg/jour de fenfluramine (maximum 17 mg/jour) ou un placebo, en adjuvant de leur traitement standard stable de stiripentol (en association avec du clobazam et/ou du valproate) et éventuellement d'autres médicaments antiépileptiques. L'âge moyen (écart-type) des patients participant à l'étude 2 était de 9,1 ans (4,80), avec un âge allant de 2 à 19 ans. La majorité des patients avait 6 ans ou plus (72,4 %) et une minorité avait moins de 6 ans (27,6 %), était de sexe masculin (57,5 %) et, lorsque cela a été précisé, de race blanche (59,8 %). Tous les participants étaient insuffisamment contrôlés par au moins un médicament antiépileptique, incluant le stiripentol, avec ou sans stimulation du nerf vagal et/ou avec ou sans régime cétogène. La fréquence médiane initiale des crises convulsives pour 28 jours était respectivement de 10,7 et 14,3 dans le groupe placebo et le groupe traité par 0,4 mg/kg/jour de fenfluramine.

Tableau 4 : Étude 1 et étude 2 (dénommée étude 1504) : résultats des critères primaires d'efficacité et de certains critères secondaires d'efficacité

		Étude 1			Étude 2	
		Pla- cebo	0,2 mg/kg/ jour de fenflura- mine	0,7 mg/kg/ jour de fenflura- mine	Pla- cebo + stiri- pentol	0,4 mg/kg/ jour de fenflura- mine + stiripen- tol
Fré- quence des	N	39 34,0 (3,3,	39 17,5	40 21,2	44 10,7	43 14,3

pa- tients pré- sentant une ré- duction ≥ 75 % des crises convul- sives men- suelles - chan- ge- ment par rapport à l'in- clusion	TE = 20,5 %	TE = 47,4 %	TE = 15,4 %	TE = 43,7 %		
Taille de l'ef- fet1	RR : 5,00	RR : 10,24	RR :4,70	RR : 11,50		
Risque relatif						
Nombr e (%) de pa- tients pré- sentant une ré- duction ≥ 100 % des crises convul- sives	0 (0 %)	6 (15,4 %) TE = 15,4 %	6 (15,0 %) TE = 15,0 %	0 (0 %)	1 (2,2 %)	10 (20,8 %)

crises convulsives	Fréquence initiale	147,3)	(4,8, 623,5)	(4,9, 127,0)	(2,7, 162,7)	(2,7, 213,3)	men- suelles - chan- ge- ment par rapport à l'in- clusion Taille de l'ef- fet1
	Période d'entretien						
	N	39	39	40	44	42	
	À la fin de la période d'entretien.	25,7 (3,6, 204,7)	17,1 (0,0, 194,3)	4,9 (0, 105,5)	11,4 (0,7, 169,3)	3,9 (0,0, 518,0)	
	Fréquence médiane (min, max)						
	Réduction de la fréquence moyenne mensuelle des crises convulsives ajustée par rapport à l'inclusion par comparaison avec le placebo	-	36,7 % p = 0,016	67,3 % p < 0,001	-	54,9 % p < 0,001	Intervalle sans crise le plus long (médian)
							9,5 jours rs
							15,0 jours p = 0,035
							25,0 jours p < 0,001
							10,0 jours p = 0,000
							18,5 jours p < 0,000
							30 jours p < 0,000
							Ajustement po- sologique + pé- riode d'entretien
							*La taille de l'effet (TE) (Différence de risque) est calculée comme pourcentage du « traitement actif/placebo » ; RR : risque relatif
							L'étude 2 (dénommée étude 1504) (N = 87) était une étude à 2 bras, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlée versus placebo, comprenant une période d'inclusion de 6 semaines suivie d'une période d'ajustement posologique de 3 semaines et d'une période d'entretien de 12 semaines pour un total de 15 semaines de traitement. Les patients éligibles ont été randomisés selon un ratio de 1 :1 pour recevoir 0,4 mg/kg/jour de fenfluramine (maximum 17 mg/jour) ou un placebo, en adjuvant de leur traitement standard stable de stiripentol (en association avec du clobazam et/ou du valproate) et éventuellement d'autres médicaments antiépileptiques. L'âge moyen (écart-type) des patients participant à l'étude 2 était de 9,1 ans (4,80), avec un âge allant de 2 à 19 ans. La majorité des patients avait 6 ans ou plus (72,4 %) et une minorité avait moins de 6 ans (27,6 %), était de sexe masculin (57,5 %) et, lorsque cela a été précisé, de race blanche (59,8 %). Tous les participants étaient insuffisamment contrôlés par au moins un médicament antiépileptique, incluant le stiripentol, avec ou sans stimulation du nerf vagal et/ou avec ou sans régime cétogène. La fréquence médiane

% de réduction des crises convulsives	Nombre (%) de patients présentant une réduction ≥ 50 % des crises convulsives mensuelles – changement par rapport à l'inclusion	4	17 (43,6 %)	29 (72,5 %)	4 (9,1 %)	23 (54,8 %)
Période d'entretien	Taille de l'effet1	(10,3 %)	TE = 33,3 %	TE = 62,2 %		TE = 45,7 %
Risque relatif			RR : 4,25	RR : 7,07		RR : 6,02
		2	10 (25,6 %)	21 (52,5 %)		17 (40,5 %)

initiale des crises convulsives pour 28 jours était respectivement de 10,7 et 14,3 dans le groupe placebo et le groupe traité par 0,4 mg/kg/jour de fenfluramine.

Tableau 6. Syndrome de Dravet : Résultats de l'étude 2 (dénommée étude **ZX008-1504**) **concernant** les critères primaires d'efficacité et certains critères secondaires d'efficacité

		Étude 2	
		Placebo + stiripentol	0,4 mg/kg/jour de fenfluramine + stiripentol
Fréquence des crises convulsives	N	44	43
Période d'entretien	Fréquence initiale médiane (min, max)	10,7 (2,7, 162,7)	14,3 (2,7, 213,3)
	N	44	42
	À la fin de la période d'entretien. Fréquence médiane (min, max)	11,4 (0,7, 169,3)	3,9 (0,0, 518,0)
	Réduction de la fréquence moyenne mensuelle des crises convulsives ajustée par rapport à l'inclusion par comparaison avec le placebo	-	54,9 % p < 0,001
% de réduction des crises convulsives	Nombre (%) de patients présentant une réduction ≥ 50 % des crises convulsives mensuelles - changement par rapport à l'inclusion	4 (9,1 %)	23 (54,8 %) TE = 45,7 RR : 6,02

	Nombre (%) de patients présentant une réduction ≥ 75 % des crises convulsives mensuelles – changement par rapport à l'inclusion Taille de l'effet ¹ Risque relatif	(5,1 %)	TE = 20,5 % RR : 5,00	TE = 47,4 % RR : 10,24	2 (4,5 %)	TE = 36,0 % RR : 8,90			Taille de l'effet ¹ Risque relatif		
									Nombre (%) de patients présentant une réduction ≥ 75 % des crises convulsives mensuelles - changement par rapport à l'inclusion Taille de l'effet ¹ Risque relative	2 (4,5 %)	17 (40,5 %) TE = 36,0 % RR : 8,90
	Nombre (%) de patients présentant une réduction ≥ 100 % des crises convulsives mensuelles – changement par rapport à l'inclusion	0 (0%)	6 (15,4 %) TE = 15,4 %	6 (15,0 %) TE = 15,0 %	0 (0 %)	2 (4,8 %) TE = 4,8 %			Nombre (%) de patients présentant une réduction ≥ 100 % des crises convulsives mensuelles - changement par rapport à l'inclusion Taille de l'effet ¹	0 (0 %)	2 (4,8 %) TE = 4,8 %
									Intervalle sans crise le plus long (médian) Ajustement posologique + période d'entretien	13,0 jours	22,0 jours p = 0,004
¹ TE : taille de l'effet (différence de risque) calculée comme le pourcentage « traitement actif/placebo » ; RR : Risque relatif											

	Taille de l'effet1					
Intervalle sans crise le plus long (médian)	9,5 jours	15,0 jours p = 0,035	25,0 jours p < 0,001	13,0 jours	22,0 jours p = 0,004	
Ajustement posologique + période d'entretien						

1 TE : taille de l'effet (différence de risque) calculée comme le pourcentage « traitement actif/placebo » ; RR : Risque relatif

Adultes

La population atteinte du syndrome de Dravet dans l'étude 1 et l'étude 2 était composée essentiellement de patients pédiatriques, avec seulement 7 patients adultes âgés de 18 à 19 ans (3,4 %). Par conséquent, les données relatives à l'efficacité et à la sécurité dans la population adulte atteinte du syndrome de Dravet sont limitées.

Données d'essais menés en ouvert

Les patients qui ont participé à l'étude 1 et à l'étude 2 ont pu entrer dans une étude d'extension en ouvert. L'objectif principal de l'étude en ouvert était d'évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme de la fenfluramine à des doses de 0,2 à 0,7 mg/kg/jour, la dose de fenfluramine pouvant être ajustée pour optimiser le traitement. Les données concernent 330 patients qui ont participé à l'étude en ouvert et qui ont reçu de la fenfluramine pendant une période allant jusqu'à 3 ans (durée médiane du traitement : 631 jours ; intervalle : 7-1 086). Au total, 23 % des sujets ont interrompu leur participation à l'étude pendant la période de traitement d'extension en ouvert, dont 15 % en raison d'un manque d'efficacité et 1 % en raison d'événements indésirables.

Adultes

La population atteinte du syndrome de Dravet dans l'étude 1 et l'étude 2 était composée essentiellement de patients pédiatriques, avec seulement 7 patients adultes âgés de 18 à 19 ans (3,4 %). Par conséquent, les données relatives à l'efficacité et à la sécurité dans la population adulte atteinte du syndrome de Dravet sont limitées.

Données d'essais menés en ouvert

Les patients atteints du syndrome de Dravet qui ont participé à l'étude 1 et à l'étude 2 ont pu entrer dans une étude d'extension en ouvert (étude 5). L'objectif principal de l'étude en ouvert était d'évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme de la fenfluramine à des doses de 0,2 à 0,7 mg/kg/jour, la dose de fenfluramine pouvant être ajustée pour optimiser le traitement. Les données concernent 330 patients qui ont participé à l'étude en ouvert et qui ont reçu de la fenfluramine pendant une période allant jusqu'à 3 ans (durée médiane du traitement : 631 jours ; intervalle : 7-1 086). Au total, 23 % des sujets ont interrompu leur participation à l'étude pendant la période de traitement d'extension en ouvert, dont 15 % en raison d'un manque d'efficacité et 1 % en raison d'événements indésirables.

Syndrome de Lennox-Gastaut

Enfants et adultes atteints du syndrome de Lennox-Gastaut

L'efficacité de la fenfluramine pour le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés de 2 à 35 ans a été évaluée dans une étude randomisée, en double insu et contrôlée versus placebo (étude 4, partie 1).

L'étude 4, partie 1, a comparé une dose de 0,7 mg/kg/jour (N = 87) et une dose de 0,2 mg/kg/jour (N = 89) (jusqu'à une dose maximale quotidienne de 26 mg/kg) de fenfluramine avec un placebo. Les patients présentaient un syndrome de Lennox-Gastaut et étaient insuffisamment contrôlés par au moins un médicament antiépileptique, avec ou sans stimulation du nerf vague et/ou régime cétogène. L'étude comprenait une période d'inclusion de 4 semaines, au cours de laquelle les patients devaient présenter au minimum 8 crises avec chute sous un traitement antiépileptique stable. Les crises avec chute comprenaient : les crises tonico-cloniques généralisées, tonico-cloniques secondaires généralisées, toniques, avec chute ou tonico-atoniques, dont il a été confirmé qu'elles entraînaient des chutes. La période d'inclusion a été suivie d'une randomisation, d'une période de titration de 2 semaines puis d'une période d'entretien de 12 semaines, pendant laquelle la dose de fenfluramine est restée stable.

Dans l'étude 4, partie 1, 99 % des patients prenaient entre 1 et 4 médicaments antiépileptiques concomitants. Les médicaments antiépileptiques concomitants les plus fréquemment utilisés (chez au moins 25 % des patients) étaient le clobazam (45,2 %), la lamotrigine (33,5 %) et le valproate (55,9 %).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité dans l'étude 4, partie 1, était le pourcentage de variation par rapport à l'inclusion, des crises avec chute sur une période de 28 jours pendant les périodes combinées de titration et d'entretien de 14 semaines (c.-à-d. la période de traitement) dans le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/jour par rapport au groupe placebo. Les principaux critères d'évaluation secondaires incluaient la proportion de patients qui obtenaient une réduction ≥ 50 % par rapport à l'inclusion, des crises avec chute sur une période de 28 jours pour le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/jour par rapport au groupe placebo, et la proportion de patients qui obtenaient une amélioration (minime, importante ou très importante) sur l'échelle Impression clinique globale - amélioration (Clinical Global Impression, Improvement, CGI-I) telle qu'évaluée par l'investigateur principal pour le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/jour par rapport au groupe placebo.

Dans l'étude 4, partie 1, le pourcentage de variation médian par rapport à l'inclusion (réduction), des crises avec chute sur une période de 28 jours était significativement plus élevée pour le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/jour par rapport au groupe placebo (tableau 6). Une réduction des crises avec chute a été observée dans les 2 semaines

suivant le début du traitement par la fenfluramine, et l'effet est resté constant pendant la période de traitement de 14 semaines.

Parmi les patients qui présentaient ≥ 124 crises avec chutes sur une période de 28 jours à l'inclusion dans l'étude, la réduction de la fréquence des crises avec chute était de -19,98 %, -7,37 %, -11,21 % pour les patients des groupes fenfluramine 0,7 mg/kg/jour, fenfluramine 0,2 mg/kg/jour et placebo, respectivement.

Tableau 7. Syndrome de Lennox-Gastaut : résultats de critères d'évaluation sélectionnés dans l'étude 4, partie 1 (période d'entretien)

	Placebo (N = 87)	Fenfluramine 0,7 mg/kg/jour (N = 87)
Critères d'évaluation principaux : Variation en pourcentage par rapport à l'inclusion des DSF pendant ENT		
Statistiques résumées des fréquences des crises avec chute a		
Médiane à l'inclusion	53,00	82,00
Médiane pendant ENT	47,33	55,73
Variation médiane en pourcentage par rapport à l'inclusion pendant ENT	-7,28	-27,16
Modèle non paramétrique b		
Valeur de p pour la comparaison avec le placebo	—	0,0018
Estimation HL pour la différence médiane (A-P)		
Estimation (Erreur type)	—	-20 (5,795)
IC à 95 %	—	-31,61, -8,89
Principaux critères d'évaluation secondaires : pourcentage de patients avec une réduction ≥ 50 % par rapport à l'inclusion des DSF (taux de répondeurs à 50 %) pendant ENT		

[...]

Réduction ≥ 50 % des DSF, n (%)	11 (12,6)	27 (31,4)
Valeur de p pour la comparaison avec le placebo c		0,0044
Principaux critères d'évaluation secondaires : pourcentage de patients avec amélioration d du score CGI-I de l'investigateur à la fin de ENT		
Patients avec un score de 1, 2 ou 3, n (%)	27 (33,8)	39 (48,8)
Valeur de p vs placebo e		0,0567

ANCOVA = analyse de la covariance ; A-P = groupe de traitement actif-groupe placebo ; CGI I = Clinical Global Impression – Improvement (Impression clinique globale - Amélioration) ; IC = intervalle de confiance ; DSF = drop seizure frequency (fréquence des crises avec chute) sur une période de 28 jours ; HL = Hodges-Lehmann ; ET : erreur type ; T+ENT = périodes de titration et d'entretien

Les valeurs à l'inclusion, T+ENT et de la variation en pourcentage par rapport à l'inclusion pour la fréquence des crises d'épilepsie pour 28 jours sont présentées dans l'échelle originale.

Les résultats sont basés sur un modèle ANCOVA non paramétrique avec un groupe de traitement (3 niveaux) et des strates de poids ($< 37,5$ kg, $\geq 37,5$ kg) comme facteurs, l'intervalle de la fréquence des crises à l'inclusion comme covariable et l'intervalle de la variation en pourcentage par rapport à l'inclusion dans la fréquence des crises d'épilepsie pendant le traitement comme réponse

Basé sur un modèle de régression logistique qui comprenait une variable de réponse catégorielle (réduction d'un point de pourcentage obtenue, oui ou non), des strates de groupes de poids ($< 37,5$ kg, $\geq 37,5$ kg) et la valeur initiale des DSF comme covariable.

Amélioration minime, importante ou très importante

Basée sur un test de Cochran-Mantel-Haenszel comparant un traitement actif à un placebo, après ajustement pour les strates de poids

Le pourcentage de réduction médian par rapport à l'inclusion, de la fréquence des crises avec chute sur une période de 28 jours pour la dose la plus faible de fenfluramine (0,2 mg/kg/jour) pendant la période d'entretien n'a pas atteint de significativité statistique par rapport au placebo (variation médiane de la fréquence des crises avec chute par rapport à l'inclusion pendant la période d'entretien entre le groupe fenfluramine à 0,2 mg/kg/jour et le groupe placebo: -11,48 [IC à 95 % -26,61, 3,31]).

	Le type de crise d'épilepsie avec le plus grand pourcentage de variation médian par rapport à l'inclusion dans le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/jour par rapport au groupe placebo était les crises tonico-cloniques généralisées (-45,7 % pour le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/jour [n = 38] contre 3,7 % pour le groupe placebo [n = 38]). Les patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut ayant terminé l'étude 4, partie 1 pouvaient participer à la partie 2, une étude d'extension en ouvert de 52 semaines à dose variable. L'objectif principal de la partie 2 de l'étude 4 était d'évaluer la sécurité d'emploi et la tolérance à long terme de la fenfluramine à des doses de 0,2 mg/kg/jour à 0,7 mg/kg/jour. Tous les patients ont reçu de la fenfluramine 0,2 mg/kg/jour pendant 1 mois, puis la dose a été titrée pour optimiser le traitement. Parmi les 172 patients atteints de SLG traités par Fintepla pendant ≥ 12 mois, 46,5 % avaient reçu une dose quotidienne moyenne de 0,4 à < 0,6 mg/kg/jour, 33,7 % avaient reçu une dose quotidienne moyenne ≥ 0,6 mg/kg/jour et 19,8 % avaient reçu une dose quotidienne moyenne de > 0 à < 0,4 mg/kg/jour. Les données sont rapportées pour 247 patients inclus dans la partie 2 de l'étude 4 ayant reçu de la fenfluramine pendant une durée médiane de 364 jours (intervalle : 19-542 jours). Au total, 143 patients avaient terminé l'étude, 19 patients participaient encore à l'étude et 85 patients étaient sortis de l'étude. La raison la plus fréquente de l'arrêt du traitement était le manque d'efficacité (55 [22,3 %]), les événements indésirables (13 [5,3 %]) et la sortie d'étude du patient (13 [5,3 %]). [...]
5.2 Propriétés pharmacocinétiques Propriétés pharmacocinétiques Les propriétés pharmacocinétiques de la fenfluramine et de la norfenfluramine ont été étudiées chez des sujets sains et des enfants atteints du syndrome de Dravet. Absorption	5.2 Propriétés pharmacocinétiques Propriétés pharmacocinétiques Les propriétés pharmacocinétiques de la fenfluramine et de la norfenfluramine ont été étudiées chez des sujets sains, des patients pédiatriques atteints du syndrome de Dravet et des patients pédiatriques et adultes atteints du syndrome de Lennox-Gastaut. Absorption Le délai jusqu'à la concentration plasmatique maximale (T_{max}) de la fenfluramine est de l'ordre de 3 à 5 heures à l'état d'équilibre. La biodisponibilité absolue de la fenfluramine

Pour la fenfluramine, la C_{max} est atteinte environ 3 h après une dose orale unique chez les volontaires sains et est de 28,6 ng/mL après une dose de 0,35 mg/kg et de 59,3 ng/mL après une dose de

0,7 mg/kg de fenfluramine. L'ASC_{inf} est respectivement de 673 ng.h/mL et de 1660 ng.h/mL après une dose de 0,35 mg/kg et de 0,7 mg/kg. Pour la norfenfluramine, la C_{max} est atteinte environ 12 h après une dose orale unique chez les volontaires sains et est respectivement de 11,7 ng/mL et de 16,1 ng/mL après une dose de 0,354 mg/kg et de 0,78 mg/kg. L'ASC_{inf} est respectivement de 798 ng.h/mL et d'environ 800 ng.h/mL après une dose de 0,35 mg/kg et de 0,7 mg/kg. Les valeurs de la C_{max} et de l'ASC_{inf} de la fenfluramine semblent augmenter proportionnellement à la dose, dans l'intervalle de doses allant de 0,35 à 0,7 mg/kg chez les volontaires sains. Les valeurs de la C_{max} et de l'ASC_{inf} de la norfenfluramine présentent moins de proportionnalité de dose dans l'intervalle de doses allant de 0,35 à 0,7 mg/kg chez les volontaires sains. L'augmentation de l'ASC_{inf} a été de 0,5 fois pour la dose de 0,7 mg/kg par comparaison avec la dose de 0,35 mg/kg. L'augmentation de la C_{max} a été de 0,7 fois pour la dose de 0,7 mg/kg par comparaison avec la dose de 0,35 mg/kg.

Après administration d'une dose de 0,2 mg/kg/jour à des enfants, deux fois par jour, l'exposition à l'état d'équilibre (ASC₀₋₂₄) est de 371 ng.h/mL pour la fenfluramine et de 222 ng.h/mL pour la norfenfluramine. Après administration d'une dose de 0,7 mg/kg/jour à des enfants, deux fois par jour avec une dose maximale de 26 mg/jour, l'ASC₀₋₂₄ à l'état d'équilibre est de 1 400 ng.h/mL pour la fenfluramine et de 869 ng.h/mL pour la norfenfluramine. La C_{max}, ss était de 68,6 ng/mL pour la fenfluramine et de 37,8 ng/mL pour la norfenfluramine. Lors de l'administration concomitante de stiripentol, l'ASC₀₋₂₄ à l'état d'équilibre est de 1 030 ng.h/mL pour la fenfluramine et de 139 ng.h/mL pour la norfenfluramine après administration d'une dose de 0,2 mg/kg/jour, deux fois par jour.

L'ASC₀₋₂₄ à l'état d'équilibre est de 3 240 ng.h/mL pour la fenfluramine et de 364 ng.h/mL pour la norfenfluramine après administration d'une dose de 0,35 mg/kg/jour, deux fois par jour.

La biodisponibilité absolue de la fenfluramine est d'environ 75 à 83 %. La nourriture n'a aucun effet sur les propriétés pharmacocinétiques de la fenfluramine ou de la norfenfluramine.

est d'environ 68 % à 83 %. La nourriture n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la fenfluramine ou de la norfenfluramine.

Pour la fenfluramine, la C_{max} est atteinte environ 3 h après une dose orale unique chez les volontaires sains et est de 28,6 ng/mL après une dose de 0,35 mg/kg et de 59,3 ng/mL après une dose de 0,7 mg/kg de fenfluramine. L'ASC_{inf} est respectivement de 673 ng.h/mL et de 1660 ng.h/mL après une dose de 0,35 mg/kg et de 0,7 mg/kg. Pour la norfenfluramine, la C_{max} est atteinte environ 12 h après une dose orale unique chez les volontaires sains et est respectivement de 11,7 ng/mL et de 16,1 ng/mL après une dose de 0,35 mg/kg et de 0,7 mg/kg. L'ASC_{inf} est respectivement de 798 ng.h/mL et d'environ 800 ng.h/mL après une dose de 0,35 mg/kg et de 0,7 mg/kg. Les valeurs de la C_{max} et de l'ASC_{inf} de la fenfluramine semblent augmenter proportionnellement à la dose, dans l'intervalle de doses allant de 0,35 à 0,7 mg/kg chez les volontaires sains. Les valeurs de la C_{max} et de l'ASC_{inf} de la norfenfluramine présentent moins de proportionnalité de dose dans l'intervalle de doses allant de 0,35 à 0,7 mg/kg chez les volontaires sains. L'augmentation de l'ASC_{inf} a été de 0,5 fois pour la dose de 0,7 mg/kg par comparaison avec la dose de 0,35 mg/kg. L'augmentation de la C_{max} a été de 0,7 fois pour la dose de 0,7 mg/kg par comparaison avec la dose de 0,35 mg/kg.

Après administration d'une dose de 0,2 mg/kg/jour à des enfants atteints du syndrome de Dravet, deux fois par jour, l'exposition à l'état d'équilibre (ASC₀₋₂₄) est de 371 ng.h/mL pour la fenfluramine et de 222 ng.h/mL pour la norfenfluramine. Après administration d'une dose de 0,7 mg/kg/jour à des enfants, deux fois par jour avec une dose maximale de 26 mg/jour, l'ASC₀₋₂₄ à l'état d'équilibre est de 1 400 ng.h/mL pour la fenfluramine et de 869 ng.h/mL pour la norfenfluramine. La C_{max}, ss était de 68,6 ng/mL pour la fenfluramine et de 37,8 ng/mL pour la norfenfluramine. Lors de l'administration concomitante de stiripentol, l'ASC₀₋₂₄ à l'état d'équilibre est de 1 030 ng.h/mL pour la fenfluramine et de 139 ng.h/mL pour la norfenfluramine après administration d'une dose de 0,2 mg/kg/jour, deux fois par jour. L'ASC₀₋₂₄ à l'état d'équilibre est de 3 240 ng.h/mL pour la fenfluramine et de 364 ng.h/mL pour la norfenfluramine après administration d'une dose de 0,35 mg/kg/jour, deux fois par jour.

Chez les patients pédiatriques et adultes atteints du syndrome de Lennox-Gastaut recevant Fintepla 0,7 mg/kg/jour, administré deux fois par jour, jusqu'à une dose quotidienne totale de 26 mg de fenfluramine, l'exposition systémique à l'état d'équilibre (C_{max} et ASC_{0-24h}) de la fenfluramine est légèrement inférieure en moyenne mais non considérée comme significativement différente de celle des patients atteints du syndrome de Dravet.

La demi-vie plasmatique de la fenfluramine et de la norfenfluramine indique qu'environ 94 % de l'état d'équilibre serait atteint en environ 4 jours pour la fenfluramine et environ 5 jours pour la norfenfluramine (4 demi-vies). Chez des sujets sains, le rapport d'accumulation de la C_{max} est de 3,7 fois pour la fenfluramine et de 6,4 fois pour la norfenfluramine ; le rapport d'accumulation de l'ASC₀₋₂₄ est de 2,6 fois pour la fenfluramine et de 3,7 fois pour la norfenfluramine.

[...]

Populations spécifiques

[...]

Insuffisance rénale

L'élimination rénale est la principale voie d'élimination des dérivés liés à la fenfluramine, plus de 90 % de la dose administrée étant éliminés dans les urines sous forme inchangée ou sous forme de métabolites. Il n'existe aucune donnée clinique concernant l'impact de l'insuffisance rénale sur les propriétés pharmacocinétiques de la fenfluramine et de la norfenfluramine.

Insuffisance hépatique

Il n'y a pas de données sur l'impact de l'insuffisance hépatique sur les propriétés pharmacocinétiques de la fenfluramine chez l'adulte ou l'enfant. En raison du métabolisme hépatique de la fenfluramine, les concentrations plasmatiques du médicament peuvent être affectées chez les patients présentant une insuffisance hépatique significative. Les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère ont été exclus des essais cliniques de phase III.

La demi-vie plasmatique de la fenfluramine et de la norfenfluramine indique qu'environ 94 % de l'état d'équilibre serait atteint en environ 4 jours pour la fenfluramine et environ 5 jours pour la norfenfluramine (4 demi-vies). Chez des sujets sains, le rapport d'accumulation de la C_{max} est de 3,7 fois pour la fenfluramine et de 6,4 fois pour la norfenfluramine ; le rapport d'accumulation de l'ASC₀₋₂₄ est de 2,6 fois pour la fenfluramine et de 3,7 fois pour la norfenfluramine.

[...]

Populations spécifiques

[...]

Insuffisance rénale

L'élimination rénale est la principale voie d'élimination de la fenfluramine, plus de 90 % de la dose administrée étant éliminés dans les urines sous forme inchangée ou sous forme de métabolites. Dans une étude comparant la pharmacocinétique d'une dose unique de 0,35 mg/kg de fenfluramine chez des sujets présentant une insuffisance rénale sévère (déterminée par un débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule du groupe de modification du régime alimentaire en cas d'insuffisance rénale < 30 mL/min/1,73 m²) et des volontaires sains appariés, la C_{max} et l'ASC_{0-t} de la fenfluramine ont augmenté de 20 % et 87 %, respectivement, en cas d'insuffisance rénale sévère. Ces augmentations des expositions à la fenfluramine ne sont pas cliniquement significatives. Des modifications minimales et non significatives de l'ASC_{0-t} et de la C_{max} de la norfenfluramine ont été observées chez les sujets atteints d'insuffisance rénale sévère. Aucun ajustement posologique n'est recommandé lorsque Fintepla est administré à des patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère, toutefois, une titration plus lente peut être envisagée. En cas de signalement d'effets indésirables, une réduction de dose peut être nécessaire.

Insuffisance hépatique

Dans une étude comparant la pharmacocinétique d'une dose unique de 0,35 mg/kg de fenfluramine chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (Classes A, B ou C de Child-Pugh, respectivement), l'ASC_{0-t} de la fenfluramine a augmenté de 95 % chez les patients avec insuffisance hépatique légère, de 113 % chez les patients avec insuffisance hépatique modérée, et de 185 % chez les patients avec insuffisance hépatique sévère par rapport aux patients correspondants ayant une fonction hépatique normale. Les augmentations de la C_{max} de la fenfluramine se situent dans l'intervalle allant de 19 % à 29 % en cas d'insuffisance hépatique. Les expositions systémiques à la norfenfluramine ont soit augmenté légèrement jusqu'à 18 % (ASC_{0-t}) soit diminué jusqu'à 45 % (C_{max}) chez les patients atteints d'une insuffisance

[...]	hépatique. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère, la demi-vie moyenne d'élimination plasmatique de la fenfluramine a augmenté à 34,5 heures, 41,1 heures et 54,6 heures, respectivement, par comparaison aux 22,8 heures chez les patients ayant une fonction hépatique normale. La demi-vie moyenne d'élimination plasmatique correspondante de la norfenfluramine était de 54,0 heures, 72,5 heures et 69,0 heures, respectivement, par comparaison aux 30,2 heures chez les patients ayant une fonction hépatique normale. Les différences d'exposition en cas d'insuffisance hépatique légère ou modérée ne sont pas considérées comme étant cliniquement significatives. La posologie de la fenfluramine doit être réduite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère [voir rubrique 4.2, Posologie et mode d'administration, populations particulières]. L'analyse rétrospective des expositions à l'état d'équilibre de la fenfluramine et de la norfenfluramine dans l'étude 2, cohorte 2 (n = 12) n'a montré aucune variation cliniquement significative en l'absence ou en présence de doses stables de stiripentol chez les patients atteints du syndrome de Dravet dans les essais de phase 3, et présentant une insuffisance hépatique légère comparativement à ceux présentant une fonction hépatique normale (ASAT/ALAT et BILI ≤ LSN). L'utilisation de la fenfluramine n'est pas recommandée chez les patients, présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère, traités concomitamment par stiripentol. [...]
5.3 Données de sécurité préclinique Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les connaissances sur la toxicité potentielle à long terme, y compris le potentiel carcinogène, sont cependant encore limitées. [...]	5.3. Données de sécurité préclinique Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. [...]

FINTEPLA 2,2 mg/mL, 23 octobre 2024
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr