



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 MAI 2021

Fenfluramine
FINTEPLA 2,2 mg/ml, solution buvable

Première évaluation

► L'essentiel

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

► Quel progrès ?

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

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

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

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

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

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

Place de FINTEPLA (fenfluramine) dans la stratégie thérapeutique :

Au regard :

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

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

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

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

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

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

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

► Recommandations particulières

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

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

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

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

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	FINTEPLA (fenfluramine) 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.
SMR	IMPORTANT dans l'indication de l'AMM.
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de la fenfluramine par rapport au placebo, en traitement adjuvant, évaluée au cours de deux études randomisées en double-aveugle (dont une étude en association au stiripentol avec clobazam et/ou valproate de sodium) chez des enfants et adolescents atteints du syndrome de Dravet, <ul style="list-style-type: none"> o sur la variation moyenne de fréquence totale des crises convulsives à court terme sur 14 et 15 semaines (critère de jugement principal) avec une réduction de 54 % à 62 %, pour un nombre moyen de crises à l'inclusion variant de 22 à 45 crises par mois respectivement, o sur le taux de patients répondeurs au traitement (<i>i.e.</i> réduction \geq 50 % des crises convulsives) et la durée de l'intervalle libre de crises convulsives sur 14 et 15 semaines, critères de jugement secondaires hiérarchisés, - du besoin médical qui reste important, en raison des alternatives limitées dans cette maladie rare, malgré la mise à disposition récente du cannabidiol (EPIDYOLEX), - de l'absence de données comparatives indirectes robustes versus le cannabidiol (EPIDYOLEX) dans un contexte de co développement, <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie, - les événements d'échocardiographie anormale (tous de type régurgitations mitrales et/ou aortiques minimes et un cas de régurgitation mitrale légère) rapportés au cours des études à court terme : 16,4 % dans les groupes fenfluramine versus 6,0 % dans les groupes placebo, - 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, <p>la Commission considère que FINTEPLA (fenfluramine), en association à d'autres médicaments antiépileptiques, apporte 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.</p>
ISP	FINTEPLA (fenfluramine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p><u>Place de FINTEPLA (fenfluramine) dans la stratégie thérapeutique :</u></p> <p>Au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de l'efficacité de FINTEPLA (fenfluramine) en traitement adjuvant (dont en association au stiripentol avec clobazam et/ou valproate de sodium) par rapport au placebo, à court terme (14 et 15 semaines) dans deux études cliniques randomisées, - et en l'absence de données disponibles par rapport à un autre antiépileptique dans un contexte de pharmacorésistance, <p>FINTEPLA (fenfluramine) est une option thérapeutique en traitement adjuvant à d'autres médicaments antiépileptiques dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, chez les patients âgés de 2 ans et plus pharmacorésistants (définis comme étant en échec à au moins deux traitements antiépileptiques bien conduits et bien tolérés, que ce soit en monothérapie ou en association).</p> <p>Prenant en compte les événements d'échocardiographie anormale (tous de type régurgitations mitrales et/ou aortiques minimes et un cas de régurgitation mitrale légère) rapportés au cours des études à court terme (16,4 % dans les groupes fenfluramine versus 6,0 % dans les groupes placebo) dans un contexte antérieur</p>

d'arrêt de commercialisation de la fenfluramine suite à des cas de cardiopathies valvulaires et d'hypertension artérielle pulmonaire rapportés dans l'indication d'obésité chez l'adulte^{2,3,4,1} et des incertitudes sur la physiopathologie des atteintes valvulaires chez l'enfant ainsi que la relation dose-effet de la fenfluramine, **la Commission rappelle la nécessité, tel que préconisé dans le RCP :**

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

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

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

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

Population cible

La population-cible de FINTEPLA (fenfluramine) chez les patients atteints de syndrome de Dravet est comprise entre 348 et 500 patients environ.

Recommandations

La Commission salue la disponibilité des données cliniques issues de 2 études de phases III internationales randomisées en double-aveugle ayant évalué l'efficacité de FINTEPLA (fenfluramine) dans cette maladie rare et à début pédiatrique.

► Conditionnements

La posologie étant exprimée en mg/kg avec un équivalent en volume par mL référencé selon le poids dans la rubrique correspondante du RCP, les dispositifs d'administration de type seringues graduées en mL peuvent être considérés comme adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Au regard de ces éléments, la Commission souligne aussi 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.

La posologie maximale étant de 26 mg par jour (sans stiripentol associé) correspondant à 11,8 mL par jour (soit environ 354 mL par mois), les volumes des flacons sont adaptés à la posologie au long cours.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Compte tenu des mesures spécifiques de minimisation des risques associées à la prescription et à la délivrance de ce médicament (cf. rubrique « 7.3.4. Mesures additionnelles de réduction du risque spécifiques à FINTEPLA (fenfluramine) ») 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 rappelle aux prescripteurs et aux pharmaciens amenés à délivrer FINTEPLA (fenfluramine) que **cette spécialité fait l'objet d'un programme**

¹ 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.

d'accès contrôlé associé à des spécificités de prescription et de délivrance (cf. rubrique « 7.3.4 Mesures additionnelles de réduction du risque spécifiques à FINTEPLA (fenfluramine) »).

► Demandes de données

La Commission souhaite disposer de données complémentaires exhaustives chez l'ensemble des patients traités par FINTEPLA (fenfluramine) en France avec pour objectif 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 Commission recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence et de compétence des épilepsies rares et qu'il puisse s'inscrire dans le cadre du registre des échographies cardiaques spécifiquement mis en place en France.

Par ailleurs, prenant en compte le contexte historique de la fenfluramine et les risques importants potentiels de cardiopathie valvulaire et d'hypertension artérielle pulmonaire, la Commission souhaite être destinataire 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 4 ans.

Enfin, considérant l'existence d'une filière maladie rare dans cette maladie et l'importance de suivre ces patients notamment en vue des réévaluations ultérieures des médicaments utilisés dans cette indication, la Commission demande en urgence la mise place d'un registre maladie, dans le cadre d'un partenariat public/privé en collaboration avec les centres de référence et les industriels concernés. La possibilité d'utiliser l'outil BAMARA pour ce registre devra être investiguée.

Il s'agit d'une demande d'inscription de FINTEPLA 2,2 mg/ml, solution buvable (fenfluramine) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication suivante « 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. »

FINTEPLA (fenfluramine) a obtenu l'AMM le 18 décembre 2020 dans l'indication évaluée et une **ATU de cohorte** le 11 décembre 2020 dans l'indication suivante plus restreinte que celle de l'AMM : « Fenfluramine est indiqué dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, en association à d'autres médicaments antiépileptiques, à partir de l'âge de 2 ans, **après avis d'un centre de référence dans la prise en charge des épilepsies rares. Le traitement ne peut pas être initié de novo chez l'adulte.** » Le protocole de l'ATU précisait ainsi que le traitement par FINTEPLA (fenfluramine) ne devait s'envisager qu'après échec, réponse insuffisante ou intolérance aux autres traitements.

Mécanisme d'action de la fenfluramine

La fenfluramine est un agent induisant la libération de sérotonine stimulant ainsi de multiples sous-types de récepteurs 5-HT. La fenfluramine agit comme un agoniste de certains récepteurs sérotoninergiques spécifiques dans le cerveau, dont les récepteurs 5-HT1D, 5-HT2A, et 5-HT2C, et également sur le récepteur sigma-1. Le mode d'action précis de la fenfluramine dans le syndrome de Dravet n'est pas connu.

La fenfluramine est un mélange racémique de la dexfenfluramine et de la lévofenfluramine. Plus de 75 % de la fenfluramine est métabolisée en norfenfluramine avant d'être éliminée, 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.

Historique de la fenfluramine^{2,3,4}, et mesures de pharmacovigilance associées

La fenfluramine a été mise à disposition dans les années 70 dans l'indication de traitement de l'obésité des adultes. 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. Il est à noter que les doses de fenfluramine administrées dans cette indication de traitement de l'obésité étaient comprises entre 60 à 120 mg/jour là où la dose maximale autorisée dans l'indication du syndrome de Dravet faisant l'objet du présent avis est de 17 à 26 mg/jour, selon la prise concomitante ou non de stiripentol (cf. rubrique « Posologie »).

Dans ce contexte, il est souligné que 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 de cardiopathie valvulaire et d'hypertension artérielle pulmonaire.**

Les mesures additionnelles de réduction de risque intégrant ce programme d'accès contrôlé sont détaillées dans la rubrique « 7.3.4. » de cet avis.

² <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Retrait-définitif-du-marché-des-médicaments-anorexigènes> [accédé le 01/04/2021]

³ <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Anorexigènes-et-risque-d'hypertension-artérielle-pulmonaire> [accédé le 01/04/2021]

⁴ Afssaps. Lechat Ph. Propriétés pharmacologiques du benfluorex. Décembre 2010.

02 INDICATION

« FINTEPLA (fenfluramine) 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. »

03 POSOLOGIE

« Le traitement par Fintepla doit être instauré et supervisé par des médecins expérimentés dans le traitement de l'épilepsie.

Fintepla est prescrit et délivré conformément au programme d'accès contrôlé à Fintepla (voir rubrique 4.4 du RCP).

Posologie

Population pédiatrique (enfants de 2 ans et plus) et population adulte

Patients qui **ne** prennent **pas** de 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).

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 recommandé – sans stiripentol	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 mL	0,6 mL	0,8 mL	1,0 mL	1,3 mL	1,5 mL	1,7 mL	1,9 mL	2,1 mL	2,3 mL	2,5 mL	2,7 mL	2,9 mL
7 ^e jour	0,2	0,8 mL	1,2 mL	1,6 mL	2,0 mL	2,4 mL	2,8 mL	3,2 mL	3,6 mL	4,0 mL	4,4 mL	4,8 mL	5,2 mL	5,6 mL
14 ^e jour	0,35	1,6 mL	2,4 mL	3,2 mL	4,0 mL	4,8 mL	5,6 mL	6,0 mL						

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.

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 recommandé – avec stiripentol	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 mL	0,6 mL	0,8 mL	1,0 mL	1,3 mL	1,5 mL	1,7 mL	1,9 mL	2,1 mL	2,3 mL	2,5 mL	2,7 mL	2,9 mL
7 ^e jour	0,2	1,0 mL	1,5 mL	2,0 mL	2,5 mL	3,0 mL	3,6 mL	4,0 mL						

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.

Populations particulières

Patients présentant une insuffisance rénale

Aucune donnée clinique concernant les sujets présentant une insuffisance rénale n'est disponible.

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.

Personnes âgées

Aucune donnée sur l'utilisation de Fintepla chez les patients âgés n'est disponible.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Fintepla chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

Le syndrome de Dravet ou épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN) est une forme rare et sévère d'encéphalopathie épileptique pharmacorésistante apparaissant dans la première année de vie, principalement vers l'âge de 5 mois. Sa prévalence est estimée à 2,5/100 000 naissances⁷ avec deux fois plus de garçons touchés que de filles. Le syndrome de Dravet est dans la majorité des cas (70 à 85%) d'origine génétique dû à une mutation du gène SCN1A entraînant un dysfonctionnement des canaux sodiques voltage-dépendant et contribuant à des perturbations de la transmission nerveuse, à l'origine de l'épilepsie et du retard de développement. Ces mutations du gène SCN1A sont dans la majorité des cas des mutation de novo.

Le tableau clinique est principalement caractérisé par la survenue de crises d'épilepsie dès la première année, souvent déclenchées par une infection, de la fièvre ou une vaccination. Les crises peuvent être généralisées ou unilatérales et de différents types (principalement tonico-cloniques ou cloniques la première année puis pouvant associer d'autres types de crises les années suivantes : myoclonies, absences...). Les crises répétées, notamment la première année, peuvent conduire à un état de mal épileptique engageant le pronostic vital de l'enfant et constituant une urgence pédiatrique. Le syndrome de Dravet entraîne un décès prématuré dans 15 % des cas environ avec comme principales causes de décès : l'état de mal épileptique, une infection ou un accident dû à une crise voire à une mort subite. Les crises se poursuivent dans l'enfance à une fréquence plus ou moins élevée puis deviennent moins importantes à partir de l'adolescence.

Les crises d'épilepsie sont associées à un retard de développement généralement évident après l'âge de deux ans avec des difficultés de langage observées, une mauvaise coordination des mouvements et des troubles du comportement, s'intensifiant avec le temps et évoluant vers un déficit intellectuel. Le déficit intellectuel est à l'origine de troubles de la concentration, de l'attention, ou de troubles de la mémoire d'importance variable. La moitié des enfants présentent un déficit sévère. Des troubles du sommeil ainsi que des déformations orthopédiques peuvent également apparaître. La répétition et l'intensification des crises d'épilepsie ainsi que les troubles associés impactent fortement la qualité de vie des patients et des aidants.

► **Prise en charge des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet**

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

Le valproate de sodium associé à des benzodiazépines (clobazam ou lorazépan) est recommandé en traitement de 1^{ère} intention.

L'association du valproate avec le topiramate peut également être efficace, mais le topiramate ne peut être utilisé qu'à partir de l'âge de deux ans.

Le stiripentol (DIACOMIT) a l'AMM spécifiquement chez les patients atteints du syndrome de Dravet en association au valproate de sodium et au clobazam dans le traitement des convulsions tonico-cloniques généralisées insuffisamment contrôlées par l'association clobazam/valproate de sodium. A noter que plusieurs antiépileptiques actuellement disponibles sont contre-indiqués dans le syndrome de Dravet car pouvant provoquer une aggravation des crises (carbamazépine, gabapentine, lamotrigine, oxcarbazépine, phénytoïne, prégabaline, tiagabine ou vigabatrine).

⁵ NICE. Guideline. Epilepsies: diagnosis and management. Actualisée en février 2020

⁶ Orphanet. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Dravet-FRfrPub10307v01.pdf>

⁷ Les Cahiers d'Orphanet – Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques – Janvier 2021 – Numéro 2 - https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_prevalence_decroissante_ou_cas.pdf

Par ailleurs, la Commission a récemment évalué le 13 mai 2020⁸ la spécialité EPIDYOLEX (cannabidiol) indiquée en association au clobazam dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet ou au syndrome de Lennox Gastaut chez les patients de 2 ans et plus. La Commission a octroyé à cette spécialité un service médical rendu (SMR) important dans l'indication de l'AMM et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique. Elle a par ailleurs également considéré que ce traitement constituait une option thérapeutique chez les patients pharmacorésistants compte-tenu de la démonstration de l'efficacité d'EPIDYOLEX (cannabidiol), en association au clobazam, par rapport au placebo, à court terme (14 semaines) et en l'absence de données disponibles par rapport à un autre antiépileptique dans un contexte de pharmacorésistance élevée. Cet avis a également été associé à une demande de mise en place d'un suivi de cohorte des patients traités par EPIDYOLEX (cannabidiol) en France en vue d'une réévaluation dans un délai maximal de 5 ans. A la date de cet avis, cette spécialité n'est actuellement pas prise en charge (absence d'inscription au journal officiel).

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

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 Dravet pour diminuer la fréquence, la durée et l'intensité des crises associées à une dégradation importante de la qualité de vie et au prix d'effets secondaires maîtrisés. Le besoin médical est actuellement très partiellement couvert.

⁸ Avis de la Commission du 13 mai 2020. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3184448/fr/epidyolex-cannabidiol [accédé le 01/04/2021]

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de FINTEPLA (fenfluramine) sont les molécules indiquées dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, chez les patients âgés de 2 ans et plus.

05.1 Médicaments

Seules les spécialités DIACOMIT (stiripentol) et EPIDYOLEX (cannabidiol) disposent d'une indication spécifique dans le syndrome de Dravet. Les autres molécules citées par les recommandations nationales (Orphanet)⁶ et les recommandations du NICE⁵ dans le traitement du syndrome de Dravet sont les suivantes : le valproate de sodium, le topiramate et le clobazam.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
EPIDYOLEX (cannabidiol) <i>GW Pharma</i>	Non	En association au clobazam dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet, chez les patients de 2 ans et plus.	13/05/2020 (Inscription)	Important	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 Dravet, chez les patients de 2 ans et plus.	Non (absence de JO)
DIACOMIT (stiripentol) <i>Biocodex</i>	Non	En association au valproate de sodium et au clobazam dans le traitement des convulsions tonico-cloniques généralisées chez des patients atteints d'une épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN, syndrome de Dravet) et insuffisamment contrôlées par l'association clobazam/valproate de sodium.	19/07/2017 (RI)	Important	Sans objet	Oui
DEPAKINE- MICROPAKIN E LP et ses génériques (valproate de sodium) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	Chez l'adulte et l'enfant : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement 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	Oui

EPITOMAX et ses génériques (topiramate) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	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	Oui
URBANYL (clobazam) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	<u>URBANYL 10 et 20 mg, comprimé</u> : En association à un autre traitement 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	Oui
LIKOZAM (clobazam) <i>Advicenne</i>	Non	Likozam peut être utilisé en association avec un autre traitement 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 avec un autre antiépileptique chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, en cas d'échec de 2 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	Post-ATU « en association avec un autre traitement antiépileptique : traitement des épilepsies partielles simples ou complexes et des épilepsies généralisées résistantes, lorsque les autres associations appropriées se sont révélées inefficaces ou mal tolérées chez l'enfant, ainsi que chez l'adulte ayant

					cas d'échec de 2 monothérapies consécutives	des difficultés de déglutition ».
--	--	--	--	--	---	-----------------------------------

*classe pharmaco-thérapeutique, JO : journal officiel, RI : renouvellement d'inscription

05.2 Comparateurs 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 Dravet.

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

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de FINTEPLA (fenfluramine) dans l'indication AMM évaluée sont les médicaments cités dans le tableau.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité FINTEPLA (fenfluramine) dispose d'une AMM aux USA dans l'indication de traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet chez les patients de 2 ans et plus. Ce libellé diffère du libellé d'AMM européen en ne précisant pas la nécessité du caractère adjuvant de la fenfluramine et de son association à d'autres antiépileptiques.

► Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	-
Allemagne	En cours	-
Pays-Bas	Absence de demande de prise en charge à ce jour	-
Belgique	Absence de demande de prise en charge à ce jour	-
Espagne	Absence de demande de prise en charge à ce jour	-
Italie	Absence de demande de prise en charge à ce jour	-

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de la spécialité FINTEPLA (fenfluramine) repose sur les données suivantes fournies par le laboratoire :

- deux études cliniques de phase III randomisées en double-aveugle ayant évalué l'efficacité de la fenfluramine par rapport au placebo chez les patients âgés de 2 à 18 ans atteints d'un syndrome de Dravet, en tant que traitement adjuvant dans les deux situations suivantes :
 - o une étude (STUDY-1⁹) chez les patients insuffisamment contrôlés par au moins un traitement antiépileptique en cours
 - o une étude (STUDY-2¹⁰) chez les patients insuffisamment contrôlés par au moins un traitement antiépileptique en cours comprenant le stiripentol (en association au clobazam et/ou au valproate de sodium)
- une étude de suivi en ouvert^{11,12} ayant inclus des patients des études STUDY-1 et STUDY-2 ayant eu pour objectif d'évaluer la tolérance jusqu'à 3 ans de la fenfluramine comme traitement adjuvant chez les enfants et jeunes adultes atteints de syndrome de Dravet. Compte-tenu de son objectif, cette étude sera présentée dans la rubrique « 07.3. Tolérance » de cet avis.
- une méta-analyse de comparaison indirecte (non publiée) dont l'objectif a été de comparer l'efficacité de la fenfluramine au cannabidiol en traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet chez les patients âgés de 2 ans et plus.

⁹ Lagae L, Sullivan J, Knupp K et al. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 ; 394: 2243–54.

¹⁰ Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, et al. Fenfluramine for Treatment-Resistant Seizures in Patients With Dravet Syndrome Receiving Stiripentol-Inclusive Regimens: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020 ; 77 : 300–8.

¹¹ Lai WW, Galer BS, Wong PC, et al. Cardiovascular safety of fenfluramine in the treatment of Dravet syndrome: Analysis of an ongoing long-term open-label safety extension study. *Epilepsia*. 2020 ; 61 : 2386-2395

¹² Sullivan J, Scheffer IE, Lagae L et al. Fenfluramine HCl (Fintepla®) provides long-term clinically meaningful reduction in seizure frequency: Analysis of an ongoing open-label extension study. *Epilepsia*, 2020 ; 61 : 2396-2404

- des données de la littérature^{13,14,15,16} correspondant à des publications de séries de cas et études observationnelles ayant inclus de faibles effectifs de patients (≤ 12 patients) et ayant évalué la fenfluramine dans l'indication de traitement adjuvant des épilepsies réfractaires et plus spécifiquement dans le syndrome de Dravet. Ces données ne seront pas détaillées dans cet avis compte-tenu de leurs limites méthodologiques.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etudes STUDY-1 et STUDY-2

Référence	STUDY-1 ⁹	STUDY-2 ¹⁰ (en association au stiripentol)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02682927 (STUDY 1501) et NCT02826863 (STUDY 1502) ¹⁷	N° d'enregistrement : NCT02926898
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de la fenfluramine par rapport au placebo <u>en traitement adjuvant</u> (d'un traitement antiépileptique en cours stabilisé pour l'étude STUDY-1 ou d'un traitement antiépileptique à base de stiripentol en cours stabilisé pour l'étude STUDY-2) chez des enfants et jeunes adultes atteints d'un syndrome de Dravet, sur la réduction de la fréquence des crises convulsives par rapport à l'inclusion.	
Type de l'étude	<p>Étude de phase 3 de supériorité multicentrique randomisée en double-aveugle, en groupe parallèles, comparative versus placebo. La randomisation a été centralisée et stratifiée sur l'âge (<6 ans, ≥ 6 ans).</p> <p>A noter que l'étude STUDY-1 correspondait à l'analyse prospective combinée de deux études de schémas similaires STUDY 1501 et STUDY 1502 conduites en parallèle et dont les recrutements n'étaient pas terminés avec un total de 119 patients randomisés sur les 240 prévus à la date d'analyse (50 %). Les données de ces deux études ont été combinées et un nouveau plan d'analyse statistique a été formulé spécifiquement pour cette étude STUDY-1 avant la levée de l'aveugle des résultats et les analyses. Aucun nouveau protocole n'a en revanche été formulé pour cette étude.</p> <p>L'étude STUDY-2 a été réalisée en deux phases dans deux cohortes distinctes de patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cohorte 1 : étude ouverte réalisée chez 18 patients dont l'objectif a été d'évaluer la pharmacocinétique et la tolérance de la fenfluramine associée au stiripentol et de définir la dose à utiliser par la cohorte 2 dans la deuxième phase de l'étude. Compte-tenu de l'objectif de cette étude, celle-ci n'est pas détaillée dans l'avis - Cohorte 2 (correspondant à l'étude détaillée dans le présent avis) : étude de phase III, multicentrique, randomisée en double aveugle, comparative versus placebo en ajout d'un traitement par stiripentol et réalisée chez des enfants et jeunes adultes atteints d'un syndrome de Dravet 	
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus - dernier patient inclus) : 15 janvier 2016 au 14 août 2017. Date de l'extraction des données pour l'analyse STUDY-1 : 28 août 2019 ¹⁸ Etude conduite dans 38 centres dans 9 pays (Allemagne, Australie, Belgique, Canada,	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus - dernier patient inclus) : 27 janvier 2017 au 5 juin 2018. Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 21 décembre 2018 Etude conduite dans 28 centres dans 7 pays (Allemagne, Canada, Espagne, Etats-Unis, France

¹³ Boel M, Casaer P. Add-on therapy of fenfluramine in intractable self-induced epilepsy. *Neropediatrics*. 1996 ; 27 :171-3

¹⁴ Ceulemans B, Boel M, Leyssens K et al. Successful use of fenfluramine as an add-on treatment for Dravet syndrome., *Epilepsia*. 2012 ; 53 : 1131-9.

¹⁵ Schoonjans A, Paelinck BP, Marchau F, et al. Low-dose fenfluramine significantly reduces seizure frequency in Dravet syndrome : a prospective study of a new cohort of patients. *Eur J Neurol*. 2017 ; 24 : 309–14.

¹⁶ Schoonjans A-S, Marchau F., Paelinck B P et al. Cardiovascular safety of low-dose fenfluramine in Dravet syndrome: a review of its benefit-risk profile in a new patient population. *Curr Med Res Opin*. 2017 ; 33 : 1773-81.

¹⁷ L'étude STUDY-1 correspondait à l'analyse prospective combinée de deux études de schémas similaires STUDY 1501 et STUDY 1502 réalisées dans des pays différents : Etats-Unis et Canada pour STUDY-1 et Europe et Australie pour STUDY-2 (cf. rubrique « Type de l'étude »).

¹⁸ Un total de 119 patients avaient été randomisés dans les deux études de schémas similaires STUDY 1501 et STUDY 1502 correspondant à la moitié (50 %) des 240 patients prévus. Une seconde analyse était prévue à l'issue de la totalité des inclusions.

	Danemark, Espagne, Etats-Unis, Italie, (dont 23 patients sur les 87 inclus dans l'étude soit 26 %), Pays-Bas, Royaume-Uni)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Âge de 2 à 18 ans inclus. Les femmes en âge de procréer devaient ne pas être enceintes ou allaitantes et avoir un test de grossesse négatif. Les patients en âge de procréer devaient accepter d'utiliser une méthode de contraception, incluant l'abstinence, lors de la période de traitement et jusqu'à 90 jours après la dernière dose reçue - Diagnostic clinique d'un syndrome de Dravet pour lequel les crises d'épilepsie n'étaient pas complètement contrôlées par les médicaments antiépileptiques - Patient répondant à l'ensemble des 5 critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> o Début des crises convulsives lors de la première année de vie chez un enfant par ailleurs en bonne santé o Antécédents de crises convulsives qui étaient tonico-cloniques généralisées, cloniques unilatérales ou bilatérales et qui étaient prolongées o Développement initial normal o Historique d'IRM cérébral normal sans malformation corticale o Absence de diagnostic différentiel - Patient répondant à <u>au moins l'un des 3 critères suivants</u> : <ul style="list-style-type: none"> o Survenue d'un autre type de crise incluant myoclonique, tonico-cloniques généralisées, toniques, atoniques, absence et/ou focales à la suite du premier type de crise o Crises induites par une exposition prolongée à des températures élevées et/ou crises associées à des fièvres en raison d'une maladie ou vaccins, des bains chauds, activité d'intensité élevée, changement brusque de température et/ou crises induites par une stimulation lumineuse (naturelle ou fluorescente) forte ainsi que par certains motifs visuels o Résultats de tests génétiques cohérents avec un diagnostic de syndrome de Dravet et ne pouvant orienter vers un diagnostic différentiel - Patient ayant ≥ 4 crises convulsives (toniques, tonico-cloniques, tonico-cloniques ou cloniques) par période de 4 semaines au cours des 12 semaines précédant l'étude - L'ensemble des médicaments ou interventions (incluant régime cétogène, stimulation ou stimulateur du nerf vague) devaient être stabilisés depuis au moins 4 semaines avant l'étude et rester stables lors de l'étude <p><u>Critères d'inclusion pour la randomisation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le patient a été autorisé à être inclus par le consortium de l'étude - Patient ne présentant pas d'anomalie cardiaque ou cardiopulmonaire mis en évidence par l'échographie, l'ECG ou les examens physiques, incluant mais ne se limitant pas à : trace de régurgitation de la valve mitrale ou aortique ou signe d'hypertension artérielle pulmonaire, et a été autorisé à participer après revue centralisée - Patient présentant des valeurs stables avec ≥ 6 crises convulsives au cours de la période d'inclusion de 6 semaines dont un minimum de 2 dans les 3 premières semaines et 2 dans les 3 semaines suivantes - Parent ou aidant ayant complété au moins 90 % du journal des crises au cours de la période d'inclusion
	<p><u>Critère supplémentaire pour la randomisation :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le patient devait avoir reçu au cours des 4 semaines précédant l'étude une dose thérapeutique et stable de stiripentol en association au clobazam et/ou à l'acide valproïque
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Hypertension artérielle pulmonaire - Antécédent ou diagnostic de maladie cardiovasculaire ou cérébrovasculaire tels que valvulopathie cardiaque, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral - Antécédent ou diagnostic d'anorexie nerveuse, de boulimie, de dépression au cours de l'année précédant l'étude et ayant nécessité un traitement médicamenteux ou psychologique d'une durée > 1 mois - Antécédent ou diagnostic de glaucome - Insuffisance hépatique modérée à sévère. Les patients asymptomatiques avec une insuffisance hépatique légère (élévation des enzymes hépatiques < 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN), et/ou bilirubine < 2 LSN) pouvaient être inclus - Traitement concomitant par l'un des médicaments suivants : médicament anorexigène, inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), tout composé ayant une activité au niveau central et des propriétés agonistes ou antagonistes sur la sérotonine incluant les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, atomoxetine ou autres agonistes noradrénergiques, ou cyproheptadine

	<ul style="list-style-type: none"> - Patient actuellement traité par carbamazépine, oxcarbamazépine, eslicarbazépine, phénobarbital, ou phénytoïne ou ayant été traité en traitement d'entretien par l'un de ces médicaments au cours des 30 jours précédant l'étude - Test urinaire positif au tétrahydrocannabinol ou test sanguin positif au cannabidiol lors de la visite de sélection 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Critère supplémentaire de non-inclusion pour STUDY-1</u> : Patient actuellement traité ou ayant été traité par stiripentol au cours des 21 jours précédant l'étude
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>L'étude a duré jusqu'à 22 semaines pour l'étude STUDY-1 et 23 semaines pour l'étude STUDY-2 et a comporté 4 périodes au total :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une période d'inclusion de 6 semaines à l'issue de laquelle les patients éligibles ont été ensuite randomisés - une randomisation avec selon l'étude : <ul style="list-style-type: none"> o STUDY-1 : selon un ratio 1 :1 :1 dans le groupe fenfluramine 0,2mg/kg/jour, fenfluramine 0,7mg/kg/jour ou placebo o STUDY-2 : selon un ratio 1 :1 dans le groupe fenfluramine 0,4mg/kg/jour, ou placebo - une période de traitement de 14 semaines pour l'étude STUDY-1 et 15 semaines pour l'étude STUDY-2 avec : <ul style="list-style-type: none"> o une phase de titration de dose de 2 semaines pour STUDY-1 et 3 semaines pour STUDY-2 o une phase d'entretien de 12 semaines à la dose atteinte à la fin de la titration. - une période d'arrêt de traitement ou de transition <ul style="list-style-type: none"> o - <u>phase d'arrêt de traitement de 8 jours dans STUDY-1 et 14 jours dans STUDY-2</u> avec diminution progressive de dose pour les patients ayant arrêté le traitement prématurément au cours de l'étude ou ne souhaitant pas poursuivre dans l'étude de suivi en ouvert 1503 o - <u>phase de transition de 2 semaines</u> à l'issue de laquelle les patients ayant terminé la phase d'entretien pouvaient être inclus dans l'étude de suivi en ouvert à long terme 1503. Au cours de cette phase de transition, la dose de groupe de traitement randomisé était respectivement maintenue, diminuée ou augmentée progressivement jusqu'à la dose-cible de 0,2 mg/kg/j de l'étude de suivi. <p>Les patients ne poursuivant pas l'étude de suivi en ouvert ont eu un suivi de la tolérance (jusqu'à 6 mois pour l'étude STUDY-1 et 24 mois pour l'étude STUDY-2)</p>	
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 1 :1 :1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/j</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Fenfluramine à la dose de 0,2 mg/kg/j, par voie orale en deux prises/jour <p><u>Groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/j (dose d'entretien recommandée de l'AMM)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Fenfluramine à la dose de 0,7 mg/kg/j, par voie orale en deux prises/jour <p><u>Groupe placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo par voie orale en deux prises/jour <p>Le traitement était disponible sous trois concentrations de chlorhydrate de fenfluramine (1,25 mg/ml, 2,5 mg/ml et 5 mg/ml) allouées par bloc de 6 afin de garantir que le volume de traitement à l'étude ne soit pas associé au groupe de dose et de maintenir l'aveugle.</p> <p><u>Phase de titration</u> : la dose initiale reçue par l'ensemble des patients était de 0,2 mg/kg/j (ou placebo équivalent) puis augmentée progressivement dans le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/j (avec une dose intermédiaire de 0,4 mg/kg/j) jusqu'à la dose cible de 0,7 mg/kg/j à l'issue des 2 semaines.</p>	<p>Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe fenfluramine 0,4 mg/kg/j (dose d'entretien recommandée de l'AMM)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Fenfluramine à la dose de 0,4 mg/kg/j, par voie orale en deux prises/jour <p><u>Groupe placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo par voie orale en deux prises/jour <p>Le traitement était disponible sous une concentration de chlorhydrate de fenfluramine de 2,5 mg/ml.</p> <p><u>Phase de titration</u> : la dose initiale reçue par l'ensemble des patients était de 0,2 mg/kg/j (ou placebo équivalent) puis augmentée dans le groupe fenfluramine 0,4 mg/kg/j jusqu'à la dose cible de 0,4 mg/kg/j à l'issue des 3 semaines.</p>

	Les patients pouvaient recevoir jusqu'à un maximum de 26 mg/j.	Les patients pouvaient recevoir jusqu'à un maximum de 17 mg/j.
	Phase d'entretien : les patients ont reçu la dose atteinte à l'issue de la phase de titration pendant 12 semaines. Traitements concomitants : les patients pouvaient recevoir un traitement de recours des crises durant l'étude.	
Critère de jugement principal	Variation moyenne de la fréquence des crises convulsives (par période de 28 jours) entre l'inclusion et la période de traitement <u>entre le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/j et le groupe placebo (mesure dans la population mITT)</u>¹⁹.	Variation moyenne de la fréquence des crises convulsives (par période de 28 jours) entre l'inclusion et la période de traitement <u>entre le groupe fenfluramine 0,4 mg/kg/j et le groupe placebo (mesure dans la population mITT)</u>¹⁹.
Critères de jugement secondaires	<u>Critères de jugement hiérarchisés</u> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de patients ayant une réduction ≥ 50% de la fréquence des crises convulsives par rapport à l'inclusion <u>entre le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/j et le groupe placebo</u> - Durée de l'intervalle libre de crises convulsives le plus long pendant la période de traitement <u>entre le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/j et le groupe placebo</u> - Variation moyenne de la fréquence des crises convulsives entre l'inclusion et la période de traitement <u>entre le groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/j et le groupe placebo</u> - Pourcentage de patients ayant une réduction ≥ 50% de la fréquence des crises convulsives par rapport à l'inclusion <u>entre le groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/j et le groupe placebo</u> - Durée de l'intervalle libre de crises convulsives le plus long pendant la période de traitement <u>entre le groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/j et le groupe placebo</u> 	<u>Critères de jugement hiérarchisés</u> <ul style="list-style-type: none"> - Pourcentage de patients ayant une réduction ≥ 50% de la fréquence des crises convulsives par rapport à l'inclusion <u>entre le groupe fenfluramine 0,4 mg/kg/j et le groupe placebo</u> - Durée de l'intervalle libre de crises convulsives le plus long pendant la période de traitement <u>entre le groupe fenfluramine 0,4 mg/kg/j et le groupe placebo</u>
	<u>Principaux critères de jugement non hiérarchisés, considérés exploratoires</u> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre moyen de jours sans crises convulsives par période de 28 jours - Pourcentage de patients ayant une réduction ≥ 25% et ≥ 75% de la fréquence des crises convulsives par rapport à l'inclusion - Incidence des médicaments de recours - Incidence des hospitalisations et autres soins de santé pour traiter les crises - Incidence de l'état de mal épileptique - Evaluation du score CGI²⁰ (Clinical Global Impression) par l'investigateur et par le parent/aidant - Evolution de la qualité de vie par rapport à l'inclusion mesurée par : <ul style="list-style-type: none"> o Score QOLCE²¹ (Quality of Life in Childhood Epilepsy) o Score PedsQL²² (Pediatric Quality of Life Inventory Scale) o module impact familial du questionnaire PedsQL évalué pour le parent/aidant o Score EQ-5D-5L²³ évalué pour le parent/aidant 	

¹⁹ Le nombre/type de crises convulsives (généralisées tonico-cloniques, toniques, cloniques, atoniques, hémicloniques et focales avec une composante motrice observable), le dosage et l'utilisation de traitement de recours ont été évalués par le patient ou l'aidant quotidiennement tout au long de l'étude par journal électronique.

²⁰ Le score d'impression globale de changement selon l'investigateur ou l'aidant CGIC (Caregiver Global Impression of Change) a été évalué selon la question suivante : « depuis que votre enfant a commencé son traitement, évaluez l'état de santé général de votre enfant ? » avec 7 types de réponses possibles : « énormément amélioré », « très amélioré », « légèrement amélioré », « absence de changement », « légèrement empiré », « très empiré », « énormément empiré ». Le score total varie de 1 (« énormément amélioré ») à 7 (« énormément empiré »).

²¹ Le score de qualité de vie Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE) a été évalué par le parent ou l'aidant. Il évalue un score global de qualité de vie et des sous-scores d'attention/concentration, langage et interactions sociales sur une échelle globale de 0 (pire qualité de vie) à 100 (meilleure qualité de vie) ;

²² Le questionnaire PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory - Generic Core Scale) est une échelle générique de qualité de vie spécifique à la pédiatrie. Le PedsQL comprend 23 items, englobant 4 domaines de santé (fonctionnement physique, émotionnel, social et scolaire) sur une échelle globale de 0 (pire qualité de vie) à 100 (meilleure qualité de vie).

²³ L'échelle EQ-5D-5L générique de qualité de vie est constituée à la fois d'un questionnaire de 5 items correspondants à 5 dimensions (mobilité, autonomie de la personne, activités courantes, douleur/inconfort et anxiété/dépression) et d'une échelle visuelle analogique (EVA) de perception du répondant par rapport à son état de santé global. Le score EQ-5D-5L

	- Tolérance, dont la tolérance cardiaque, la tolérance relative au poids corporel, les examens neurologiques et les fonctions cognitives (échelle BRIEF)
Taille de l'échantillon	<p>Le nombre de sujets nécessaires pour chaque étude (STUDY 1501 et STUDY 1502) a été initialement calculé selon les résultats de 2 études réalisées avec le stiripentol²⁴ : études STICLO France et STICLO Italie. L'écart-type de pourcentage de variation de la fréquence des crises entre l'inclusion et le mois 2 était de 42 % et 26 % dans les groupes stiripentol respectifs des deux études et de 38 % et 62 % respectivement dans les groupes placebo correspondant. Sur la base de ces résultats, un écart-type de 50 % a été sélectionné. Prenant en compte une puissance de 90 %, un risque alpha bilatéral de 0,05 et afin de mettre en évidence une différence sur la variation moyenne de réduction de la fréquence des crises convulsives entre les deux groupes de 40 %, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 35 patients par groupe (soit 105 patients au total pour chaque étude STUDY 1501 et STUDY 1502 de l'étude STUDY-1¹⁷ et 70 patients au total pour l'étude STUDY-2).</p> <p>En décembre 2016, sur la base de la revue des résultats préliminaires de l'étude de phase III présentée en congrès avec la spécialité EPIDIOLEX (cannabidiol) indiquée dans le traitement des crises d'épilepsies associées au syndrome de Dravet, l'écart-type de pourcentage de variation de la fréquence des crises a été reconsidéré à 55 %. Le nouveau calcul du nombre de sujets nécessaires, prenant en compte les autres hypothèses inchangées, a été ainsi estimé à 40 patients par groupe (soit 120 patients au total pour chaque étude STUDY 1501 et STUDY 1502 de l'étude STUDY-1¹⁷ et 80 patients au total pour l'étude STUDY-2).</p>
	<p>Le recrutement des patients pour l'étude STUDY-1 a inclus les 120 premiers patients randomisés que ce soit dans l'étude STUDY 1501 ou dans l'étude STUDY 1502.</p> <p><u>Calcul supplémentaire pour l'étude STUDY-2 (Amendement du 2 février 2018)</u> : Suite aux résultats de l'étude STUDY-1 publiés en 2017 avant la fin du recrutement de STUDY-2, l'écart-type de pourcentage de variation de la fréquence des crises a été reconsidéré à une valeur de 58 % (intermédiaire entre les deux écarts-types de l'étude à haute-dose et faible-dose de fenfluramine respectifs de 50 % et 69 %). Le calcul final du nombre de sujets nécessaires, prenant en compte les autres hypothèses inchangées, a été ainsi estimé à 45 patients par groupe soit 90 patients au total.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse principale</u> L'analyse du critère de jugement principal (variation de la fréquence des crises convulsives) a été réalisée à l'aide d'une analyse paramétrique de covariance (ANCOVA) incluant le groupe de traitement (3 niveaux) et l'âge (<6 ans, ≥ 6 ans) comme facteurs fixes et le logarithme de la valeur d'inclusion comme covariable et le logarithme de la valeur lors de la période de traitement comme réponse. Les résultats de moyennes de chacun des groupes ont été présentés selon la méthode des moindres carrés (échelle logarithmique). Les différences moyennes des groupes par rapport au placebo ont été estimés ainsi que leurs intervalles de confiance à 95% et les valeurs de p bilatérales associées. Si les hypothèses de distribution n'étaient pas vérifiées une analyse non paramétrique de covariance (ANCOVA) devait être réalisée.</p> <p><u>Principales analyses de sensibilité</u> : des analyses ont été réalisées sur la population per protocole mais également :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>STUDY-1</u> : le critère de jugement principal a également été évalué selon une analyse non paramétrique de covariance ANCOVA. - <u>STUDY-2</u> : avec modifications des paramètres du modèle ANCOVA : Utilisation de la fréquence de crise à l'inclusion comme variable de catégorie (<10 ; 10 à 50 ; >50) au lieu de covariable ; Utilisation de la période de maintenance comme réponse ; Utilisation de la variation moyenne de réduction de la fréquence des crises convulsives comme réponse dans le modèle ANCOVA <p><u>Gestion des données manquantes</u> : Aucune imputation des données manquantes n'a été réalisée.</p> <p><u>Analyse des critères de jugement secondaires hiérarchisés</u></p>

issu du questionnaire est coté de 0 (pire qualité de vie) à 1 (meilleure qualité de vie possible) et l'EVA est graduée de 0 (pire état de santé) à 100 (meilleur état de santé).

²⁴ EMA/476469/2014 EMEA/H/C/000664 EPAR summary for the public: Diacomit (stiripentol)

	<ul style="list-style-type: none"> - Réduction de la fréquence des crises dans le groupe fenfluramine par rapport à l'inclusion entre le <u>groupe fenfluramine 0,2mg/kg/jour</u> et le groupe placebo (étude STUDY-1 uniquement) : la méthode d'analyse a été identique à celle décrite pour le critère de jugement principal. - Pourcentage de patients ayant une réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des crises convulsives par rapport à l'inclusion : la comparaison des groupes a été réalisée en utilisant un modèle de régression logistique incluant les mêmes facteurs que l'analyse ANCOVA utilisée pour l'analyse principale. Les odds ratio (OR) entre traitements (fenfluramine 0,2mg/kg/jour, 0,4 mg/kg/j ou 0,7mg/kg/jour vs placebo) et leur intervalle de confiance à 95% ont été calculés. - Durée de l'intervalle libre de crises convulsives le plus long pendant la période de traitement : les variables quantitatives ont été décrites par moyenne, écart-type, médiane, maximum, minimum et intervalle de confiance à 95% de la différence des médianes (Hodges-Lehmann). Le test de la somme des rangs de Wilcoxon a été utilisé pour tester la différence entre chaque groupe de traitement et le groupe placebo et les valeurs de p de ces tests ont été présentées. <p>L'analyse a été hiérarchisée par une procédure de type « gate-keeping » afin de gérer la multiplicité des tests (cf. listes ci-dessous selon l'étude). L'hypothèse nulle de chaque test a dû être rejetée au risque alpha bilatéral de 0,05 pour tester l'hypothèse du critère de jugement suivant. L'analyse hiérarchisée n'ayant pas été poursuivie sur les autres critères de jugement secondaires, ceux-ci sont considérés comme exploratoires.</p>		
	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Etude STUDY-1 : sur les 6 critères de jugement suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Critère de jugement principal de variation moyenne de la fréquence des crises convulsives (par période de 28 jours) entre l'inclusion et la période de traitement : <u>groupe fenfluramine 0,7 mg/kg</u> versus groupe placebo - Critères de jugement secondaires : <ul style="list-style-type: none"> o pourcentage de patients ayant une réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des crises convulsives par rapport à l'inclusion : <u>groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/j</u> versus groupe placebo o durée de l'intervalle libre de crises convulsives le plus long pendant la période de traitement : <u>groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/j</u> versus groupe placebo o variation moyenne de la fréquence des crises convulsives entre l'inclusion et la période de traitement : <u>groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/j</u> versus groupe placebo o pourcentage de patients ayant une réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des crises convulsives par rapport à l'inclusion : <u>groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/j</u> versus groupe placebo o durée de l'intervalle libre de crises convulsives le plus long pendant la période de traitement : <u>groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/j</u> versus groupe placebo </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Etude STUDY-2 : sur les 3 critères de jugement suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Critère de jugement principal de variation moyenne de la fréquence des crises convulsives (par période de 28 jours) entre l'inclusion et la période de traitement : <u>groupe fenfluramine 0,4 mg/kg</u> versus placebo - Critères de jugement secondaires : <ul style="list-style-type: none"> o pourcentage de patients ayant une réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des crises convulsives par rapport à l'inclusion : <u>groupe fenfluramine 0,4 mg/kg</u> versus placebo o durée de l'intervalle libre de crises convulsives le plus long : <u>groupe fenfluramine 0,4 mg/kg</u> versus placebo </td> </tr> </table>	<p>Etude STUDY-1 : sur les 6 critères de jugement suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Critère de jugement principal de variation moyenne de la fréquence des crises convulsives (par période de 28 jours) entre l'inclusion et la période de traitement : <u>groupe fenfluramine 0,7 mg/kg</u> versus groupe placebo - Critères de jugement secondaires : <ul style="list-style-type: none"> o pourcentage de patients ayant une réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des crises convulsives par rapport à l'inclusion : <u>groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/j</u> versus groupe placebo o durée de l'intervalle libre de crises convulsives le plus long pendant la période de traitement : <u>groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/j</u> versus groupe placebo o variation moyenne de la fréquence des crises convulsives entre l'inclusion et la période de traitement : <u>groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/j</u> versus groupe placebo o pourcentage de patients ayant une réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des crises convulsives par rapport à l'inclusion : <u>groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/j</u> versus groupe placebo o durée de l'intervalle libre de crises convulsives le plus long pendant la période de traitement : <u>groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/j</u> versus groupe placebo 	<p>Etude STUDY-2 : sur les 3 critères de jugement suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Critère de jugement principal de variation moyenne de la fréquence des crises convulsives (par période de 28 jours) entre l'inclusion et la période de traitement : <u>groupe fenfluramine 0,4 mg/kg</u> versus placebo - Critères de jugement secondaires : <ul style="list-style-type: none"> o pourcentage de patients ayant une réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des crises convulsives par rapport à l'inclusion : <u>groupe fenfluramine 0,4 mg/kg</u> versus placebo o durée de l'intervalle libre de crises convulsives le plus long : <u>groupe fenfluramine 0,4 mg/kg</u> versus placebo
<p>Etude STUDY-1 : sur les 6 critères de jugement suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Critère de jugement principal de variation moyenne de la fréquence des crises convulsives (par période de 28 jours) entre l'inclusion et la période de traitement : <u>groupe fenfluramine 0,7 mg/kg</u> versus groupe placebo - Critères de jugement secondaires : <ul style="list-style-type: none"> o pourcentage de patients ayant une réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des crises convulsives par rapport à l'inclusion : <u>groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/j</u> versus groupe placebo o durée de l'intervalle libre de crises convulsives le plus long pendant la période de traitement : <u>groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/j</u> versus groupe placebo o variation moyenne de la fréquence des crises convulsives entre l'inclusion et la période de traitement : <u>groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/j</u> versus groupe placebo o pourcentage de patients ayant une réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des crises convulsives par rapport à l'inclusion : <u>groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/j</u> versus groupe placebo o durée de l'intervalle libre de crises convulsives le plus long pendant la période de traitement : <u>groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/j</u> versus groupe placebo 	<p>Etude STUDY-2 : sur les 3 critères de jugement suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Critère de jugement principal de variation moyenne de la fréquence des crises convulsives (par période de 28 jours) entre l'inclusion et la période de traitement : <u>groupe fenfluramine 0,4 mg/kg</u> versus placebo - Critères de jugement secondaires : <ul style="list-style-type: none"> o pourcentage de patients ayant une réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des crises convulsives par rapport à l'inclusion : <u>groupe fenfluramine 0,4 mg/kg</u> versus placebo o durée de l'intervalle libre de crises convulsives le plus long : <u>groupe fenfluramine 0,4 mg/kg</u> versus placebo 		
	<p>Populations d'analyse</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Population recrutée</u> : correspond à l'ensemble des patients ayant signé le consentement à l'étude - <u>Population en intention de traiter (ITT)</u> : correspond à l'ensemble des patients randomisés dans l'étude - <u>Population en intention de traiter modifiée (mITT)</u> : correspond à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et disposant d'au moins une semaine de saisie dans le carnet de suivi des crises. Il s'agit de la population d'analyse pour l'ensemble des analyses d'efficacité ; 		

	<p>- <u>Population per protocole (PP)</u> : correspond à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement, ayant réalisé au moins 4 semaines de la période d'entretien et n'ayant pas de déviation majeure au protocole qui aurait un impact significatif sur les résultats ;</p> <p><u>Population de tolérance</u> : correspond à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement. Les patients ont été analysés selon le traitement effectivement reçu.</p>		
	<table border="0"> <tr> <td data-bbox="284 309 884 855"> <p><u>Principaux amendements au protocole /modifications par rapport à l'analyse planifiée</u> : l'étude STUDY-1 correspondait à l'analyse prospective combinée de deux études de schémas similaires STUDY 1501 et STUDY 1502 conduites en parallèle et dont les recrutements n'étaient pas terminés (119 patients randomisés au total sur les 240 prévus soit 50 %). Les données de ces deux études ont été combinées et un nouveau plan d'analyse statistique a été formulé spécifiquement pour cette étude STUDY-1 avant la levée de l'aveugle des résultats et les analyses. Aucun nouveau protocole n'a en revanche été formulé pour cette étude. Le recrutement se poursuivait pour les études STUDY 1501 et STUDY 1502 avec une seconde analyse combinée prévue à l'issue de la totalité des inclusions.</p> </td> <td data-bbox="884 309 1487 855"> <p><u>Principal amendement au protocole (Amendement du 2 février 2018)</u> : nouveau calcul du nombre de sujets nécessaires suite aux résultats de l'étude STUDY-1.</p> </td> </tr> </table>	<p><u>Principaux amendements au protocole /modifications par rapport à l'analyse planifiée</u> : l'étude STUDY-1 correspondait à l'analyse prospective combinée de deux études de schémas similaires STUDY 1501 et STUDY 1502 conduites en parallèle et dont les recrutements n'étaient pas terminés (119 patients randomisés au total sur les 240 prévus soit 50 %). Les données de ces deux études ont été combinées et un nouveau plan d'analyse statistique a été formulé spécifiquement pour cette étude STUDY-1 avant la levée de l'aveugle des résultats et les analyses. Aucun nouveau protocole n'a en revanche été formulé pour cette étude. Le recrutement se poursuivait pour les études STUDY 1501 et STUDY 1502 avec une seconde analyse combinée prévue à l'issue de la totalité des inclusions.</p>	<p><u>Principal amendement au protocole (Amendement du 2 février 2018)</u> : nouveau calcul du nombre de sujets nécessaires suite aux résultats de l'étude STUDY-1.</p>
<p><u>Principaux amendements au protocole /modifications par rapport à l'analyse planifiée</u> : l'étude STUDY-1 correspondait à l'analyse prospective combinée de deux études de schémas similaires STUDY 1501 et STUDY 1502 conduites en parallèle et dont les recrutements n'étaient pas terminés (119 patients randomisés au total sur les 240 prévus soit 50 %). Les données de ces deux études ont été combinées et un nouveau plan d'analyse statistique a été formulé spécifiquement pour cette étude STUDY-1 avant la levée de l'aveugle des résultats et les analyses. Aucun nouveau protocole n'a en revanche été formulé pour cette étude. Le recrutement se poursuivait pour les études STUDY 1501 et STUDY 1502 avec une seconde analyse combinée prévue à l'issue de la totalité des inclusions.</p>	<p><u>Principal amendement au protocole (Amendement du 2 février 2018)</u> : nouveau calcul du nombre de sujets nécessaires suite aux résultats de l'étude STUDY-1.</p>		

Résultats :

► Effectifs

Etude STUDY-1

Au total, 119 patients ont été randomisés parmi lesquels 40 patients dans le groupe fenfluramine 0,7 mg, 39 patients dans le groupe fenfluramine 0,2 mg et 40 patients dans le groupe placebo, correspondant à la population ITT. Tous les patients randomisés ont reçu au moins une dose de traitement et ont eu au moins une semaine de saisie du carnet de suivi des crises, correspondant à la population mITT analysée.

Le pourcentage de patients ayant complété l'étude a été de 85 % (n=34/40) dans le groupe fenfluramine 0,7 mg, 100 % (n=39/39) dans le groupe fenfluramine 0,2 mg et 93 % (n=37/40) dans le groupe placebo. Les causes d'arrêt prématuré de l'étude ont été :

- pour les 6/40 patients (15 %) ayant arrêté l'étude dans le groupe fenfluramine 0,7 mg : la tolérance (n=5/40 ; 13%) et le retrait de l'étude (n=1/40 ; 2 %)
- pour les 3/40 patients (7 %) ayant arrêté l'étude dans le groupe placebo : le retrait de l'étude (n=2/40 ; 5 %) et le manque d'efficacité (n=1 ; 2 %)

Etude STUDY-2 (en association au stiripentol)

Au total, 87 patients ont été randomisés parmi lesquels 43 patients dans le groupe fenfluramine 0,4 mg/kg/j et 44 patients dans le groupe placebo, correspondant à la population ITT. Tous les patients randomisés ont reçu au moins une dose de traitement et ont eu au moins une semaine de saisie du carnet de suivi des crises, correspondant à la population mITT analysée.

Le pourcentage de patients ayant complété l'étude a été de 84 % (n=36/43) dans le groupe fenfluramine 0,4 mg/kg/j et 93 % (n=41/44) dans le groupe placebo. Les causes d'arrêt prématuré de l'étude ont été :

- pour les 7/43 patients (16 %) du groupe fenfluramine 0,4 mg/kg/j : la tolérance (n=2/43 ; 5 %) et pour respectivement un patient (2,3 %) à chaque fois : le manque d'efficacité, la décision de l'investigateur, l'aggravation des crises, le retrait de l'étude et les résultats échographiques (découverte d'une régurgitation mitrale bénigne)
- pour les 3/44 patients (7 %) du groupe placebo pour respectivement un patient (2,3 %) à chaque fois : la tolérance, l'aggravation des crises et les crises non contrôlées.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Parmi les patients randomisés, l'âge médian était de 8 et 9 ans respectivement dans l'étude STUDY-1 et STUDY-2 avec la majorité des patients d'âge ≥ 6 ans (72 à 77 % des patients). La quasi-totalité

des patients étaient âgés de moins de 18 ans avec 3,4 % (n=7/206 patients) âgés de 18 à 19 ans dans l'ensemble des effectifs des deux études. Un peu plus de la moitié des patients (53 à 61 %) étaient de sexe masculin.

Le nombre moyen de crises convulsives sur 28 jours à l'inclusion était :

- Etude STUDY-1 : de 44 crises dans le groupe placebo versus 45 crises dans le groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/j et 31 crises dans le groupe fenfluramine 0,7 mg.
- Etude STUDY-2 : de 22 crises dans le groupe placebo versus 28 crises dans le groupe fenfluramine 0,4 mg/kg/j

La totalité des patients avaient reçu **au moins un traitement antiépileptique antérieur** avec comme principaux traitements :

- Etude STUDY-1 : clobazam (83 %), lévétiracétam (79 %), topiramate (69 %), valproate semisodium/sodium/acide valproïque (94 %), stiripentol (49 %), régime cétogène (45 %), zonisamide (44 %), phénobarbital (40 %), lamotrigine (28 %), cannabidiol (27 %), clonazépam (27 %).
- Etude STUDY-2 : stiripentol (100 %), clobazam (94 %), valproate semisodium/sodium/acide valproïque (77 %), topiramate (25 %).

La majorité des patients ont reçu **au moins deux traitements antiépileptiques concomitants** (85% dans le groupe placebo, 85 % dans le groupe fenfluramine 0,2 mg et 80 % dans le groupe fenfluramine 0,7 mg) dans l'étude STUDY-1 et la totalité des patients ont reçu au moins deux traitements antiépileptiques concomitants dans l'étude STUDY-2. Les principaux traitements concomitants reçus ont été :

- Etude STUDY-1 : **clobazam** (59 %), topiramate (25 %), valproate de sodium/semi sodium/acide valproïque (60 %) et lévétiracétam (22 %)
- Etude STUDY-2 : **stiripentol** (100 %), **clobazam** (94,3 %), **valproate de sodium/semi sodium/acide valproïque** (76 %) et topiramate (24 %).

Le pourcentage de patients ayant eu également une stimulation du nerf vague concomitante a été de 20 % dans l'étude STUDY-1 et de 6 % dans l'étude STUDY-2.

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans les études STUDY-1 et STUDY-2 (populations mITT)

	STUDY-1			STUDY-2 (en association au stiripentol)	
	Placebo (N=40)	Fenfluramine 0,2 mg/kg/jour (N=39)	Fenfluramine 0,7 mg/kg/jour (N=40)	Placebo (n=44)	Fenfluramine 0,4 mg/kg/jour (n=43)
Caractéristiques des patients					
Age (années)					
N	40	39	40	44	43
Moyenne (ET)	9,2 (5,1)	9,0 (4,5)	8,8 (4,4)	9,4 (5,05)	8,8 (4,6)
Médiane (min-max)	8,5 (2-18)	8,0 (2-17)	8,5 (2-18)	9,0 (2-19)	9,0 (2-18)
Groupe d'âge, n (%)					
<6 ans	11 (27,5)	9 (23,1)	11 (27,5)	12 (27,3)	12 (27,9)
≥ 6 ans	29 (72,5)	30 (76,9)	29 (72,5)	32 (72,7)	31 (72,1)
Sexe, n (%)					
Masculin	21 (52,5)	22 (56,4)	21 (52,5)	27 (61,4)	23 (53,5)
Féminin	19 (47,5)	17 (43,6)	19 (47,5)	17 (38,6)	20 (46,5)
IMC (kg/m2)					
N	40	38	40		
Moyenne (ET)	18,0 (3,8)	19,3 (5,7)	18,5 (3,5)	19,14 (4,9)	17,32 (2,7)
Médiane	17,6 (11,6 - 31,6)	17,2 (13,5 - 42,8)	18,0 (12,5 - 27,4)	17,5 (13,2 - 35,0)	16,6 (13,7 - 24,1)
Caractéristiques de l'épilepsie et traitements antérieurs et associés					
Fréquence mensuelle moyenne des crises à l'inclusion					
Moyenne (ET)	44,2 (40,2)	45,5 (99,8)	31,4 (30,6)	21,6 (27,6)	27,9 (36,9)
Médiane (min-max)	27,3 (3,3 - 147,3)	17,5 (4,7 - 623,5)	20,7 (4,8 - 124,0)	10,7 (2,7 - 162,7)	14,0 (2,7 - 213,3)
Traitements médicamenteux antiépileptiques antérieurs					
Principaux traitements antérieurs (≥ 25 %), n (%)					
Clobazam	35 (87,5)	35 (89,7)	29 (72,5)	42 (95,5)	40 (93,0)
Stiripentol	16 (40,0)	20 (51,3)	22 (55,0)	44 (100,0)	43 (100,0)
Valproate semisodium	13 (32,5)	12 (30,8)	16 (40,0)	9 (20,5)	8 (18,6)
Valproate sodium	14 (35,0)	11 (28,2)	15 (37,5)	16 (36,4)	17 (39,5)
Acide valproïque	10 (25,0)	13 (33,3)	8 (20,0)	10 (22,7)	7 (16,3)
Lévétiracétam	31 (77,5)	33 (84,6)	30 (75,0)	5 (11,4)	5 (11,6)
Topiramate	24 (60,0)	27 (69,2)	31 (77,5)	8 (18,2)	14 (32,6)
Zonisamide	18 (45,0)	17 (43,6)	17 (42,5)	5 (11,4)	0
Phénobarbital	20 (50,0)	13 (33,3)	15 (37,5)	1 (2,3)	0
Lamotrigine	8 (20,0)	12 (30,8)	13 (32,5)	0	0
Cannabidiol	7 (17,5)	11 (28,2)	14 (35,0)	1 (2,3)	0
Clonazépam	10 (25,0)	11 (28,2)	11 (27,5)	2 (4,5)	2 (4,7)
Régime cétoène	17 (42,5)	15 (38,5)	22 (55,0)	3 (6,8)	4 (9,3)
Traitements médicamenteux antiépileptiques concomitants					
Nombre, n (%)					
1	6 (15,0)	5 (12,8)	8 (20,0)	0 (0)	0 (0)
2	15 (37,5)	16 (41,0)	16 (40,0)	1 (2,3)	1 (2,3)
3	14 (35,0)	9 (23,1)	13 (32,5)	26 (59,1)	19 (44,2)
4	5 (12,5)	6 (15,4)	3 (7,5)	16 (36,4)	16 (37,2)
5	0 (0,0)	2 (5,1)	0 (0,0)	1 (2,3)	7 (16,3)
Principaux traitements concomitants (≥ 25 %), n (%)					
Clobazam	22 (55,0)	24 (61,5)	24 (60,0)	42 (95,5)	40 (93,0)
Stiripentol	0	0	0	44 (100,0)	43 (100,0)
Valproate semisodium	8 (20,0)	7 (17,9)	11 (27,5)	9 (20,5)	8 (18,6)
Valproate sodium	9 (22,5)	7 (17,9)	12 (30,0)	16 (3,4)	17 (39,5)
Acide valproïque	5 (12,5)	10 (25,6)	2 (5,0)	9 (20,5)	7 (16,3)
Lévétiracétam	11 (27,5)	11 (28,2)	4 (10,0)	5 (11,4)	6 (14,0)
Topiramate	9 (22,5)	10 (25,6)	11 (27,5)	7 (15,9)	14 (32,6)

ET :écart-type

► Critères de jugement principal : variation moyenne de la fréquence des crises convulsives pendant la période traitement par rapport à l'inclusion : groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/j (étude STUDY-1) ou 0,4 mg/kg/j (STUDY-2) versus placebo (population mITT), en association à un traitement antiépileptique concomitant

La supériorité de la fenfluramine 0,7 mg/kg/j et 0,4 mg/kg/j par rapport au placebo a été démontrée sur la réduction moyenne de la fréquence totale des crises convulsives pendant la période de

traitement (de 14 semaines pour l'étude STUDY-1 et 15 semaines pour l'étude STUDY-2) par rapport à l'inclusion avec selon l'étude (cf. tableau 2) :

- Etude STUDY-1 : fenfluramine 0,7 mg/kg/j versus placebo : **différence de 62,3 % (IC_{95%} [47,7 ; 72,8] ; p < 0,001**
- Etude STUDY-2 : fenfluramine 0,4 mg/kg/j versus placebo, en association au stiripentol avec clobazam et/ou valproate de sodium : **différence de 54,0 % (IC_{95%} [35,6 ; 67,2] ; p < 0,001)**

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

Tableau 2. Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal des études STUDY-1 et STUDY-2 (populations mITT)

	STUDY-1		STUDY-2 (en association au stiripentol)	
	Placebo (N=40)	Fenfluramine 0,7 mg/kg/jour (N=40)	Placebo (N=44)	Fenfluramine 0,4 mg/kg/jour (N=43)
Critère de jugement principal : Fréquence des crises convulsives par période de 28 jours				
A l'inclusion				
Médiane (Min-Max)	27,3 (3,3 - 147,3)	20,7 (4,8 - 124,0)	10,7 (2,7 - 162,7)	14,0 (2,7 - 213,3)
Moyenne (ET)	44,2 (40,2)	31,4 (30,6)	21,6 (27,7)	27,9 (36,4)
Sur la période de traitement				
Médiane (Min-Max)	22,0 (3,0 - 164,0)	4,71 (0 - 169,9)	11,4 (2,2 - 170,1)	5,2 (0 - 458,6)
Moyenne (ET)	37,5 (38,0)	18,2 (31,9)	21,0 (27,7)	24,7 (72,1)
Variation intragroupe entre la période de traitement et l'inclusion				
Différence				
Médiane (Min ; max)	- 3,05 (-107 ; 33,7)	- 10,1 (-67,5 ; 77,2)	- 0,1 (-25,9 ; 20,5)	- 4,3 (-78 ; 124,4)
% de différence				
Médiane (Min ; max)	-17,5 (-76,5 ; 51,8)	- 75,3 (-100 ; 134,7)	- 0,3 (-84,3 ; 384,6)	-63,1 (-100 ; 69,5)
Modèle paramétrique – Période de traitement^a				
<u>Echelle logarithmique^a</u>				
Moyenne des moindres carrés (ES)	2,98 (0,12)	2,0 (0,12)	2,72 (0,13)	1,94 (0,13)
[IC _{95%}]	[2,74 ; 3,22]	[1,76 ; 2,24]	[2,46 ; 2,97]	[1,68 ; 2,19]
Différence estimée vs placebo [IC _{95%}]		-0,98 [-1,30 ; -0,65]		-0,78, [-1,12 ; -0,44]
Valeur de p ^b		<0,001		<0,001
<u>Echelle originale</u>				
Moyenne des moindres carrés ^c	19,7	7,4	15,1	7,0
Comparaison par rapport au placebo				
Ratio estimé [IC _{95%}] ^c		0,38 [0,27 ; 0,52]		0,46 [0,33, 0,64]
% de différence estimé <i>versus</i> placebo [IC _{95%}] ^d		62,3 [47,7 ; 72,8]		54,0 [35,6 ; 67,2] <0,001

ES : erreur standard, ET : écart-type, [IC_{95%}] : intervalle de confiance à 95 %

^a Les valeurs à l'inclusion, pendant la période de maintenance et pendant la période de titration + maintenance ont été converties en valeurs log avant l'analyse. Afin d'éviter la valeur de log de 0 ; une valeur de 1 a été ajoutée pour les valeurs pendant la période de maintenance et pendant la période de titration avant la conversion logarithmique.

^b analyse paramétrique de covariance (ANCOVA) incluant le groupe de traitement (3 niveaux) et l'âge (<6 ans, ≥ 6 ans) comme facteurs fixes et le logarithme de la valeur d'inclusion comme covariable et le logarithme de la valeur lors de la période de traitement comme réponse. La valeur de p a été obtenue à l'issue de cette analyse.

^c La moyenne des moindres carrés, la différence estimée et l'intervalle de confiance sur l'échelle logarithmique étaient exponentiels.

^d valeur obtenue par la moyenne des moindres carrés sur l'échelle logarithmique par la formule suivante : 100 * [1 - exp (moyenne des moindres carrés du groupe actif – moyenne des moindres carrés du groupe placebo)].

Les analyses de sensibilité ont rapporté des résultats de même ordre que ceux de l'analyse principale.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés avec gestion de la multiplicité des analyses

Etude STUDY-1

La supériorité de la fenfluramine 0,7 mg/kg/j et 0,2 mg/kg/j par rapport au placebo a été démontrée sur les cinq critères de jugements secondaires hiérarchisés (cf. tableau 3) :

- Pourcentage de patients ayant une réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des crises convulsives par rapport à l'inclusion entre le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/j et le groupe placebo : **OR = 15,0 (IC_{95%} [4,5 ; 49,9] ; p < 0,001)**
- Durée de l'intervalle libre de crises convulsives le plus long pendant la période de traitement entre le groupe fenfluramine 0,7 mg/kg/j et le groupe placebo : **différence médiane estimée de 15,5 jours (IC_{95%} [6 ; 25] ; p < 0,001)**
- Réduction moyenne de la fréquence des crises convulsives entre l'inclusion et la période de traitement entre le groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/j et le groupe placebo : **différence de 32,4% (IC_{95%} [6,2 ; 51,3], p=0,021)**
- Pourcentage de patients ayant une réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des crises convulsives par rapport à l'inclusion entre le groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/j et le groupe placebo : **OR = 4,8 (IC_{95%} [1,5 ; 15,5] ; p = 0,009)**
- Durée de l'intervalle libre de crises convulsives le plus long pendant la période de traitement entre le groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/j et le groupe placebo : **différence médiane estimée de 4,5 jours (IC_{95%} [0 ; 9 ;] p= 0,035)**

Etude STUDY-2

La supériorité de la fenfluramine 0,4 mg/kg/j par rapport au placebo, en association au stiripentol avec clobazam et/ou valproate de sodium, a été démontrée sur les deux critères de jugements secondaires hiérarchisés (cf. tableau 3) :

- Pourcentage de patients ayant une réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des crises convulsives par rapport à l'inclusion : fenfluramine 0,4 mg/kg/j versus placebo : **OR = 26,0 (IC_{95%} [5,5 ; 123,2] ; p < 0,001)**
- Durée de l'intervalle libre de crises convulsives le plus long pendant la période de traitement : fenfluramine 0,4 mg/kg/j versus placebo : **différence médiane estimée de 8,5 jours (IC_{95%} [2 ; 15] ; p=0,004)**

Tableau 3. Résultats d'efficacité sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude STUDY-1 (population mITT)

	STUDY-1			STUDY-2 (en association au stiripentol)	
	Placebo (N=40)	Fenfluramine 0,2 mg/kg/jour (N=39)	Fenfluramine 0,7 mg/kg/jour (N=40)	Placebo (N=44)	Fenfluramine 0,4 mg/kg/jour (N=43)
Pourcentage de patients ayant une réduction ≥ 50% de la fréquence des crises convulsives pendant la période de traitement par rapport à l'inclusion					
Répondeurs ≥ 50%, n (%)	5 (12,5)	15 (38,5)	27 (67,5)	2 (4,5)	23 (53,5)
Odds ratio [IC _{95%}]		4,8 [1,5 ; 15,5]	15,0 [4,5 ; 49,9]		26,0 [5,5 ; 123,2]
Valeur de p ^a		0,009	<0,001		<0,001
Durée de l'intervalle le plus long sans crises pendant la période de traitement					
Moyenne (ET)	10,7 (6,0)	26,0 (31,7)	32,9 (27,5)	13,4 (7,5)	29,7 (27,3)
Médiane (min-max)	9,5 (2-23)	15 (3-106)	25 (2-97)	13 (1-40)	22 (3-105)
25 ^{ème} percentile	6	7	7,5	8,5	11
75 ^{ème} percentile	15	21	51	17	44
Comparaison vs placebo					
Différence médiane estimée [IC _{95%}] ^b		4,5 [0; 9]	15,5 [6 ; 25]		8,5 [2 ; 15]
Valeur de p ^c		0,035	<0,001		0,004
Fréquence des crises convulsives par période de 28 jours					
A l'inclusion					
Médiane (Min-Max)	27,3 (3,3 - 147,3)	17,5 (4,7- 623,5)			
Moyenne (ET)	44,2 (40,2)	45,5 (99,8)			
Sur la période de traitement					
Médiane (Min-Max)	22,0 (3,0 - 164,0)	12,6 (0, 200,0)			
Moyenne (ET)	37,5 (38,0)	26,7 (38,3)			
Variation intragroupe entre la période de traitement et l'inclusion					
Différence					
Médiane (Min ; max)	- 3,1 (-107 ;33,7)	- 5,2 (-552,7 ; 58,0)			
% de différence					
Médiane (Min ; max)	-17,5 (-76,5 ; 51,8)	- 42,3 (-100 ; 197,6)			
Modèle paramétrique – Période de traitement					
<u>Echelle logarithmique</u>					
Moyenne des moindres carrés (ES)	2,98 (0,12)	2,59 (0,13)			
IC _{95%}	[2,74 ; 3,22]	[2,34 ; 2,83]			
Différence estimée vs placebo [IC _{95%}]		-0,39 [-0,72, -0,06]			
Valeur de p ^d		0,021			
<u>Echelle originale</u>					
Moyenne des moindres carrés ^e	19,7	13,3			
Comparaison versus placebo					
Ratio estimé [IC _{95%}] ^f		0,68 [0,49 ; 0,94]			
% de différence estimée vs placebo [IC _{95%}] ^g		32,4 [6,2 ; 51,3]			

ES : erreur standard, ET : écart-type, [IC_{95%}] : intervalle de confiance à 95 %

^a analyse selon un modèle de régression logistique incluant les mêmes facteurs que l'analyse ANCOVA utilisée pour l'analyse principale

^b basé sur l'estimateur de Hodges-Lehmann

^c Test de la somme des rangs de Wilcoxon

^d Les valeurs à l'inclusion, pendant la période de maintenance et pendant la période de titration + maintenance ont été converties en valeurs log avant l'analyse. Afin d'éviter la valeur de log de 0 ; une valeur de 1 a été ajoutée pour les valeurs pendant la période de maintenance et pendant la période de titration avant la conversion logarithmique.

^e analyse paramétrique de covariance (ANCOVA) incluant le groupe de traitement (3 niveaux) et l'âge (<6 ans, ≥ 6 ans) comme facteurs fixes et le logarithme de la valeur d'inclusion comme covariable et le logarithme de la valeur lors de la période de traitement comme réponse.

^f La moyenne des moindres carrés et la différence estimée et l'intervalle de confiance sur l'échelle logarithmique étaient exponentiels.

^g valeur obtenue par la moyenne des moindres carrés sur l'échelle logarithmique par la formule suivante : $100 * [1 - \exp(\text{moyenne des moindres carrés du groupe actif} - \text{moyenne des moindres carrés du groupe placebo})]$.

7.1.2 Méta-analyse de comparaison indirecte fenfluramine versus cannabidiol

Le laboratoire a fourni une méta-analyse de comparaison indirecte (non publiée) dont l'objectif a été de comparer l'efficacité de la fenfluramine au cannabidiol chez les patients âgés de 2 ans et plus atteints du syndrome de Dravet.

Les études intégrées à la méta-analyse ont été identifiées via une revue systématique de la littérature ayant sélectionné les études cliniques relatives aux traitements utilisés dans la prise en charge du Syndrome de Dravet jusqu'à novembre 2019. Parmi les 115 études identifiées, 7 études étaient des essais contrôlés randomisés dont 4 études ayant un groupe actif fenfluramine ou cannabidiol. Ces 4 études ont été intégrées dans la méta-analyse en réseau. Il s'agissait des études de phase III randomisées en double-aveugle STUDY-1 (Fenfluramine 0,2 et 0,7 mg/kg/jour vs. placebo), STUDY-2 (Fenfluramine 0,4mg/kg/jour vs. Placebo), GWPCARE 1²⁵ (Cannabidiol 20mg/kg/jour vs. Placebo) et GWPCARE 2²⁶ (Cannabidiol 10mg/kg/jour et 20mg/kg/jour vs. Placebo).

La méta-analyse en réseau a été réalisée selon une approche fréquentiste avec le package Netmeta du logiciel R.

En termes de résultats, il a été suggéré :

- sur le critère de variation de la fréquence mensuelle (28 jours) des crises par rapport à l'inclusion (critère de jugement principal des études) : une absence de différence de la fenfluramine aux différents dosages (0,2, 0,4 et 0,7 mg/kg/j par rapport au cannabidiol 10 et 20 mg/kg/j)
- sur le taux de patients répondeurs présentant une réduction des crises ≥ 50 % :
 - o une supériorité de la fenfluramine aux dosages 0,4 mg/kg et 0,7 mg/kg/jour versus cannabidiol 10mg/kg (respectivement OR : 12,7 IC_{95%} [2,3 – 69,6] et OR : 7,3 IC_{95%} [1,8 – 29,3] et 20mg/kg (OR : 11,0 IC_{95%} [2,1 ; 57,0] et OR : 6,3 IC_{95%} [1,7 ; 23,6])
 - o une absence de différence entre la fenfluramine 0,2 mg/kg/j et le cannabidiol 10 et 20 mg/kg/j
- sur le taux de patients répondeurs présentant une réduction des crises ≥ 75 % :
 - o une supériorité de la fenfluramine aux dosages 0,4mg/kg/jour (OR : 10,73 IC_{95%} [1,1 – 108,5]) et 0,7mg/kg/jour (OR : 24,9 IC_{95%} [2,1 – 293,3]) versus cannabidiol 20mg/kg/jour
 - o une absence de différence entre la fenfluramine 0,2 mg/kg/j et le cannabidiol 10 mg/kg/j
 - o aucune comparaison n'a été réalisée par rapport au groupe cannabidiol 10 mg/kg/j en l'absence de données disponibles dans les publications et rapports.

La portée de ces résultats est cependant limitée par les éléments suivants :

- l'hétérogénéité des patients inclus dans cette analyse en termes notamment :
 - o de traitements antérieurs : non renseigné dans les études avec fenfluramine versus 4 dans les études avec cannabidiol,
 - o de crises convulsives par 28 jours à l'inclusion avec une sévérité plus importante dans les groupes fenfluramine (14 à 21 crises) que dans les groupes cannabidiol (9 à 14 crises)
 - o de traitement concomitant, notamment concernant le stiripentol : 100 % et 0 % dans les groupes fenfluramine dans un contexte où le stiripentol augmente l'exposition à la fenfluramine versus 36 et 42 % dans les groupes cannabidiol

²⁵ Devinsky O, Cross JH, Laux L et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. N Engl J Med. 2017 ; 376 : 2011-20

²⁶ Miller I, Scheffer I E, Gunning B et al. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2020 ;77:613-621.

- la définition du critère de jugement principal de crises convulsives ayant varié entre les études et incluant davantage de type de crises dans les études avec fenfluramine par rapport aux études avec cannabidiol,
- le pourcentage de patients présentant une réduction des crises $\geq 50\%$ ou 75% a été plus important dans le groupe placebo des études avec cannabidiol que dans ceux des études avec fenfluramine,

Par conséquent, aucune conclusion formelle ne peut être retenue de ces analyses.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les 2 études en double-aveugle STUDY-1 et STUDY-2 dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires spécifiques de l'épilepsie (QOLCE) et de questionnaires génériques (PedsQL, PedQL Generic Core Scale, EQ-5D-5L). La qualité de vie ayant été un critère exploratoire non hiérarchisé dans ces études, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère et les résultats ne seront par conséquent pas décrits.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Données groupées issues des études cliniques randomisées en double-aveugle STUDY-1 et STUDY-2

Les données groupées de tolérance rapportées dans l'EPAR de FINTEPLA (fenfluramine) sont détaillées dans cette rubrique.

Au total, 122 patients ont été exposés à la fenfluramine et 84 patients ont été exposés au placebo au cours des 2 études cliniques randomisées en double-aveugle d'une durée totale de 16 à 17 semaines de traitement.

Au cours des études cliniques randomisées, le pourcentage de patients avec un événement indésirable (EI) a été de 96 % dans le groupe fenfluramine toutes doses confondues (de 95 à 98 % selon la dose) et 81 % dans le groupe placebo. Les plus fréquents ont été :

- une diminution de l'appétit : 34,4 % dans le groupe fenfluramine *versus* 8,3 % dans le groupe placebo
- une rhinopharyngite : 14,8 % *versus* 23,8 % respectivement
- un échocardiogramme anormal (limité à des traces ou régurgitations physiologiques) : 16,4 % *versus* 6,0 %
- une léthargie : 13,9 % *versus* 4,8 %
- les convulsions : 7,4 % *versus* 14,3 %
- une somnolence : 10,7 % *versus* 7,1 %
- la fièvre : 16,4 % *versus* 14,3 %
- la fatigue : 15,6 % *versus* 3,6 %
- les diarrhées : 23,8 % *versus* 7,1 %

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 12,3 % dans le groupe fenfluramine et 13,1 % dans le groupe placebo. Les plus fréquents (≥ 2 patients) ont été :

- état de mal épileptique : 4,9 % (n=6 patients) dans le groupe fenfluramine *versus* 2,4 % (n=2 patients) dans le groupe placebo
- crises convulsives : 2,5 % (n=3) *versus* 6,0 % (n=5)
- léthargie : 1,6 % (n=2) *versus* 0 %
- crises tonico-cloniques généralisées : 0 % *versus* 2,4 % (n=2)

Les arrêts de traitement pour EI ont été :

- Etude STUDY-1 : 5 patients (12,5 %) dans le groupe fenfluramine 0,7 mg /kg (dont l'EI de type somnolence rapporté chez 2 patients) versus aucun patient dans les groupes fenfluramine 0,2 mg/kg/j et placebo
- Etude STUDY-2 : 2 patients (4,7 %) dans le groupe fenfluramine 0,4 mg/kg/j versus 1 patient (2,3 %) dans le groupe placebo.

Aucun patient n'est décédé au cours de ces études.

7.3.1.2 Données groupées issues de l'étude de suivi en ouvert (étude 1503) : date d'analyse intermédiaire au 14 octobre 2019 (suivi médian de 1,7 an)

Cette étude de phase III de suivi en ouvert a eu pour objectif d'évaluer la tolérance jusqu'à 3 ans de la fenfluramine comme traitement adjuvant chez les enfants et jeunes adultes atteints de syndrome de Dravet. Ont été inclus :

- les patients ayant précédemment complété les périodes de traitement en double-aveugle des études STUDY 1501, STUDY 1502 (toutes deux analysées dans l'étude STUDY-1 présentée préalablement) ou la cohorte 2 de l'étude STUDY-2
- les patients ayant complété avec succès la cohorte 1 de recherche de dose de l'étude STUDY-2²⁷ et éligible à poursuivre le traitement

L'étude a comporté une période de traitement en ouvert jusqu'à 3 ans maximum et une période de 2 semaines post-dose. Durant la période de traitement, les patients recevaient une dose initiale de 0,2 mg/kg/j pendant un mois puis une adaptation de dose était possible selon l'efficacité et la tolérance avec :

- pour ceux ne recevant pas de stiripentol concomitant : une titration jusqu'à 0,7 mg/kg/j sans excéder une dose maximale de 30 mg/j
- pour ceux recevant du stiripentol concomitant : une titration jusqu'à 0,4 mg/kg/j sans excéder une dose maximale de 20 mg/j).

Les résultats d'une analyse intermédiaire ont été publiés^{11,12} (à titre indicatif, l'analyse finale est prévue au quatrième trimestre 2023 selon le retour du laboratoire). Le laboratoire a transmis le rapport d'étude intermédiaire correspondant à la date d'analyse du 14 octobre 2019. A cette date, un total de 330 patients a été inclus. Parmi eux, 31 % (n=102/303) ont arrêté l'étude avec comme principales causes : le manque d'efficacité (15 %), l'inclusion dans une autre étude d'extension (8 %) et la décision du patient (4,5 %).

L'âge médian des patients inclus dans l'étude était de 8 ans parmi lesquels 72,1 % (n=238/330) âgés entre 6 et 18 ans inclus, 27,6 % âgés de moins de 6 ans et un patient (0,3 %) âgé de plus de 18 ans. Plus de la moitié des patients (55 %) étaient de sexe masculin.

La durée médiane d'exposition au traitement était de 631 jours (min-max : 453-1086) soit environ 1,7 an avec 85 % (n= 282/330) et 39 % (n=128/330) des patients exposés respectivement plus de 12 et 24 mois.

En termes de doses reçues, un tiers des patients (35 %) a reçu une dose de 0,6 à 0,7 mg/kg/j, un tiers des patients (35 %) a reçu une dose de 0,4 à 0,6 mg/kg/j, et un tiers des patients (30 %) a reçu une dose < 0,4 mg/kg/j.

Les EI rapportés au cours de cette étude ont été similaires à ceux observés au cours des études randomisées à plus court terme avec principalement (> 10 %) : fièvre (28,2%), rhinopharyngite (27,3%), diminution de l'appétit (23,0%), échocardiogramme anormal (limité à des traces ou régurgitations physiologiques 19,4%), diminution de la glycémie (19,4%), diarrhée (18,2%), convulsions (16,7%), infection des voies aériennes supérieures (15,5%), grippe (13,9%) et infection auriculaire (10,6%).

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 24,2 % avec comme principaux EI : les convulsions (7,3%), l'état de mal épileptique (3,9%) et une pneumonie (2,4%).

Trois décès en lien avec un événement de mort subite sont survenus au cours de l'étude en ouvert ; ils n'ont pas été considérés comme liés au traitement.

²⁷ Il s'agissait d'une étude ouverte réalisée chez 18 patients dont l'objectif a été d'évaluer la pharmacocinétique et la tolérance de la fenfluramine associée au stiripentol et de définir la dose à utiliser par la cohorte 2 de l'étude STUDY-2 présentée dans cet avis. Compte-tenu de l'objectif de cette étude, celle-ci n'a pas été détaillée dans l'avis

En termes de données d'efficacité (évaluée en tant que critère de jugement secondaire exploratoire non hiérarchisé), à la date d'analyse du 14 octobre 2019 (correspondant à une durée médiane d'exposition au traitement d'environ 1,7 an) :

- le pourcentage de variation moyenne de la fréquence mensuelle des crises pendant la période de traitement en ouvert par rapport à l'inclusion a été de - 43,31 % (72,4)
- le pourcentage de patients ayant une réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des crises convulsives pendant la période de traitement en ouvert par rapport à l'inclusion a été de 63,4 %.

7.3.2 Données issues du RCP

« 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 étant : très fréquent ($\geq 1/10$), et fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$).

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	
Affections psychiatriques		Comportement anormal Irritabilité
Affections du système nerveux	Léthargie Somnolence État de mal épileptique Tremblements	
Affections gastro-intestinales	Constipation Diarrhées Vomissements	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre Fatigue	
Investigations	Diminution de la glycémie Échocardiogramme anormal (régurgitation minime) Perte de poids	
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Chute	

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 3, 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.

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 minimale 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 minimale 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. »

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

Le résumé des risques du PGR de FINTEPLA (fenfluramine) (version 1.0 du 18 septembre 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Valvulopathie cardiaque
	Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)
	Idées ou comportements suicidaires
	Retard de croissance
Informations manquantes	Tolérance à long terme chez les patients atteints d'un syndrome de Dravet
	Utilisation hors AMM (autres épilepsies pédiatriques, obésité)
	Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale
	Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique

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

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

Etude	Objectif Principal	Date de soumission
Registre des patients atteints d'un syndrome de Dravet et traités par fenfluramine	Objectif principal : évaluer à long terme la sécurité cardiaque de la fenfluramine prescrite en pratique courante chez des patients atteints d'un syndrome de Dravet : 1. Incidence cardiaque maladie valvulaire (\geq régurgitation aortique légère ou \geq régurgitation mitrale modérée)	Soumission du protocole 2 mois après l'AMM

	2. Incidence de l'HTAP Objectif secondaire : évaluer la survenue des retards de croissance de la fenfluramine en pratique courante chez les patients atteints d'un syndrome de Dravet	Rapport final : octobre 2031
--	--	---------------------------------

- Activités additionnelles de pharmacovigilance

Etude	Méthodologie	Objectif Principal	Date de soumission
Etude 1503 (en cours)	Etude de suivi en ouvert à long terme des études STUDY-1 et STUDY-2	Evaluer la tolérance et l'efficacité à long terme de FINTEPLA® chez les patients atteints d'un syndrome de Dravet	Rapport final en Q4 2021
Etude 1902 (en cours)	Etude de phase 1, en ouvert et en dose unique	Evaluer l'impact d'une fonction rénale altérée sur la pharmacocinétique de la fenfluramine	Q4 2021
Etude 1903 (en cours)	Etude de phase 1, en ouvert et en dose unique	Evaluer l'impact d'une fonction hépatique altérée sur la pharmacocinétique de la fenfluramine	Q4 2021
Etude d'évaluation des conditions d'utilisation en Europe	Etude non interventionnelle	Décrire l'utilisation de la fenfluramine dans les conditions réelles d'utilisation et notamment, le cas échéant, sur utilisation dans épilepsies autres que le Syndrome de Dravet	Soumission du protocole 2 mois après l'AMM Rapport final : Aout 2025
Etude européenne d'évaluation des mesures de minimisation des risques	Etude non interventionnelle	1. Évaluer la sensibilisation et la connaissance des médecins prescrivant régulièrement de la fenfluramine en ce qui concerne le suivi échocardiographique indiqué dans le matériel pédagogique 2. Évaluer la conformité de la prescription déclarée par les médecins au regard des recommandations fournies dans le matériel éducatif	Soumission du protocole 6 mois après l'AMM Rapport final : octobre 2023

7.3.4 Mesures additionnelles de réduction du risque spécifiques à FINTEPLA (fenfluramine)

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

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

A la date de rédaction de cet avis, le guide patient et le guide à destination des professionnels de santé sont en cours de validation par l'ANSM dans le cadre du plan de réduction du risque.

Par ailleurs, l'ANSM a également été interrogée sur les dispositifs de pharmacovigilance supplémentaire mis en œuvre à l'échelle nationale. Les dispositifs supplémentaires suivants ont ainsi été demandés au laboratoire :

- la mise en place d'un registre de suivi de la réalisation des échographies cardiaques (à la fois initiales et de suivi)²⁸ prévues sous FINTEPLA (fenfluramine) ; les prescripteurs devront 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 sera enregistrée au cours de ce suivi
- la mise en place d'une enquête nationale de pharmacovigilance dès le début de la commercialisation du médicament.

07.4 Données d'utilisation issues de l'ATU de cohorte

FINTEPLA (fenfluramine) a obtenu une ATU de cohorte le 11 décembre 2020 dans l'indication suivante plus restreinte que celle de l'AMM : « Fenfluramine est indiqué dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, en association à d'autres médicaments antiépileptiques, à partir de l'âge de 2 ans, **après avis d'un centre de référence dans la prise en charge des épilepsies rares. Le traitement ne peut pas être initié de novo chez l'adulte.** » Le protocole de l'ATU précisait ainsi que le traitement par FINTEPLA (fenfluramine) ne devait s'envisager qu'après échec, réponse insuffisante ou intolérance aux autres traitements.

L'ANSM a été sollicitée afin de disposer des données disponibles à ce jour dans le cadre de cette ATU. Selon leurs informations, le protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) a été approuvé le 29 janvier 2021 et le premier patient a été inclus le 8 février 2021. Au total, 20 patients ont été inclus entre le 8 février et le 30 avril 2021 dans 8 centres dont 12 patients traités depuis une semaine à plus de 10 semaines. Aucun effet indésirable n'a été signalé durant cette période. Le premier rapport d'ATU couvrira la période du 8 février 2021 au 8 mai 2021 et sera mis à disposition au plus tard dans les deux mois.

07.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de FINTEPLA (fenfluramine) repose sur :

- 2 études ayant évalué l'efficacité de la fenfluramine versus placebo chez les patients pédiatriques âgés de 2 à 18 ans atteints d'un syndrome de Dravet, en tant que traitement adjuvant dans les deux situations suivantes :
 - o une étude (STUDY-1) chez les patients insuffisamment contrôlés par au moins un traitement antiépileptique en cours
 - o une étude (STUDY-2) chez les patients insuffisamment contrôlés par au moins un traitement antiépileptique en cours comprenant le stiripentol en association au clobazam et/ou au valproate de sodium
- une étude de suivi en ouvert ayant inclus des patients des études STUDY-1 et STUDY-2 ayant eu pour objectif d'évaluer la tolérance jusqu'à 3 ans de la fenfluramine comme traitement adjuvant chez les enfants et jeunes adultes atteints de syndrome de Dravet.

²⁸ Pour rappel, ces échographies cardiaques ont lieu tous les 6 mois pendant les deux premières années puis une fois par an les années suivantes.

► Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude STUDY-1 a randomisé 119 patients dans 3 groupes (placebo, fenfluramine 0,2 mg/kg/j ou fenfluramine 0,7 mg/kg/j) et l'étude STUDY-2 a randomisé 87 patients dans 2 groupes (placebo ou fenfluramine 0,4 mg/kg/j).

L'âge médian des patients était entre 8 et 9 ans selon l'étude avec la majorité des patients d'âge \geq 6 ans (72 à 77 % des patients). La quasi-totalité des patients étaient âgés de moins de 18 ans avec 3,4 % (n=7/206 patients) âgés de 18 à 19 ans dans l'ensemble des effectifs des deux études. Un peu plus de la moitié des patients (53 à 61 %) étaient de sexe masculin.

La totalité des patients avaient reçu au moins un traitement antiépileptique antérieur avec comme principaux traitements le clobazam (83 % dans l'étude STUDY-1 et 94 % dans l'étude STUDY-2), le valproate semisodium/sodium/acide valproïque (94 % et 77 % respectivement) et le stiripentol (49 % et 100 % respectivement). A noter que le nombre médian de traitements antérieurs reçus au cours des études a été sollicité auprès du laboratoire mais n'était pas disponible.

La majorité des patients recevaient au moins deux traitements antiépileptiques concomitants (85 à 80 % dans l'étude STUDY-1 et 100 % dans l'étude STUDY-2) avec principalement :

- Etude STUDY-1 : clobazam (59 %), topiramate (25 %), valproate de sodium/semi sodium/acide valproïque (60 %) et lévétiracétam (22 %)
- Etude STUDY-2 : stiripentol (100 %), clobazam (94,3 %), valproate de sodium/semi sodium/acide valproïque (76 %) et topiramate (24 %).

La supériorité de la fenfluramine 0,7 mg/kg/j et 0,4 mg/kg/j par rapport au placebo, tous deux en traitement adjuvant, a été démontrée sur le critère de jugement principal de variation moyenne de la fréquence totale des crises convulsives pendant la période de traitement (de 14 à 15 semaines selon l'étude) par rapport à l'inclusion avec :

- Etude STUDY-1 : fenfluramine 0,7 mg/kg/j versus placebo : **différence de 62,3 % (IC_{95%} [47,7 ; 72,8] ; p < 0,001**
- Etude STUDY-2 (en association au stiripentol avec clobazam et/ou, valproate de sodium) : fenfluramine 0,4 mg/kg/j versus placebo : **différence de 54,0 % (IC_{95%} [35,6 ; 67,2] ; p < 0,001)**

A noter que le nombre moyen de crises convulsives sur 28 jours à l'inclusion était :

- Etude STUDY-1 : de 44 crises dans le groupe placebo versus 45 crises dans le groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/j et 31 crises dans le groupe fenfluramine 0,7 mg.
- Etude STUDY-2 : numériquement plus élevé dans le groupe fenfluramine que dans le groupe placebo : 22 crises dans le groupe placebo versus 28 crises dans le groupe fenfluramine 0,4 mg/kg/j.

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

Concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés des études STUDY-1 et-2, la supériorité de la fenfluramine par rapport au placebo a été démontrée sur :

- le pourcentage de patients ayant une réduction \geq 50% de la fréquence des crises convulsives par rapport à l'inclusion pour tous les groupes fenfluramine avec un **OR = 15,0 (IC_{95%} [4,5 ; 49,9] ; p < 0,001) pour la dose de 0,7 mg/kg/j et un OR = 4,8 (IC_{95%} [1,5 ; 15,5] ; p = 0,009) pour la dose de 0,2 mg/kg/j**
- la durée de l'intervalle libre de crises convulsives le plus long pendant la période de traitement pour tous les groupes de traitement avec une **différence médiane estimée de 15,5 jours (IC_{95%} [6 ; 25] ; p < 0,001) pour la dose de 0,7 mg/kg/j et de 4,5 jours (IC_{95%} [0 ; 9] ; p = 0,035) pour la dose de 0,2 mg/kg/j**
- la variation moyenne de la fréquence des crises convulsives entre l'inclusion et la période de traitement entre le groupe fenfluramine 0,2 mg/kg/j et le groupe placebo : **différence de 32,4% (IC_{95%} [6,2 ; 51,3], p=0,021)**

Etude STUDY-2 (en association au stiripentol)

La supériorité de la fenfluramine 0,4 mg/kg/j par rapport au placebo a été démontrée sur les deux critères de jugements secondaires hiérarchisés suivants :

- Pourcentage de patients ayant une réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des crises convulsives par rapport à l'inclusion : fenfluramine 0,4 mg/kg/j versus placebo : **OR = 26,0 (IC_{95%} [5,5 ; 123,2] ; $p < 0,001$)**
- Durée de l'intervalle libre de crises convulsives le plus long pendant la période de traitement : fenfluramine 0,4 mg/kg/j versus placebo : **différence médiane estimée de 8,5 jours (IC_{95%} [2 ; 15] ; $p=0,004$)**

► Qualité de vie

Aucune donnée robuste de qualité de vie n'est disponible en l'absence de hiérarchisation de ce critère.

► Tolérance

Prenant en compte les données groupées des études cliniques randomisées (n=122 patients exposés à la fenfluramine *versus* 84 patients exposés au placebo pendant 16 à 17 semaines de traitement), le pourcentage de patients avec un événement indésirable (EI) a été de 96 % dans le groupe fenfluramine toutes doses confondues (95 à 98 % selon la dose) et 81 % dans le groupe placebo. Les plus fréquents ont été : une diminution de l'appétit (35 % dans le groupe fenfluramine *versus* 8 % dans le groupe placebo), une rhinopharyngite (15 % *versus* 24 % respectivement), un échocardiogramme anormal limité à des traces ou régurgitations physiologiques (16 % *versus* 6 %), une léthargie (14 % *versus* 5 %), les convulsions (7 % *versus* 14 %), une somnolence (11 % *versus* 7 %), la fièvre (16 % *versus* 14 %), la fatigue (16 % *versus* 4 %) et les diarrhées (24 % *versus* 7 %). Le pourcentage de patients ayant rapporté un EI grave a été de 12 % dans le groupe fenfluramine et 13 % dans le groupe placebo. Les plus fréquents (≥ 2 patients) ont été :

- état de mal épileptique : 4,9 % (n=6 patients) dans le groupe fenfluramine *versus* 2,4 % (n=2 patients) dans le groupe placebo
- crises convulsives : 2,5 % (n=3) *versus* 6,0 % (n=5)
- léthargie : 1,6 % (n=2) *versus* 0 %
- crises tonico-cloniques généralisées : 0 % *versus* 2,4 % (n=2)

Les arrêts de traitement pour EI ont concerné :

- Etude STUDY-1 : 5 patients (12,5 %) dans le groupe fenfluramine 0,7 mg /kg (dont l'EI de type somnolence rapporté chez 2 patients) *versus* aucun patient dans les groupes fenfluramine 0,2 mg/kg/j et placebo
- Etude STUDY-2 : 2 patients (4,7 %) dans le groupe fenfluramine 0,4 mg/kg/j *versus* 1 patient (2,3 %) dans le groupe placebo.

Les données de tolérance à plus long terme (n= 330 patients inclus avec une durée médiane de traitement de 631 jours soit 1,7 an) ont rapporté des EI similaires avec majoritairement : fièvre (28,2%), rhinopharyngite (27,3%), diminution de l'appétit (23,0%), échocardiogramme anormal (limité à des traces ou régurgitations physiologiques 19,4%), diminution de la glycémie (19,4%), diarrhée (18,2%), convulsions (16,7%) et infection des voies aériennes supérieures (15,5%). Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 24 % avec comme principaux EI : les convulsions (7,3%), l'état de mal épileptique (3,9%) et une pneumonie (2,4%).

Trois décès en lien avec un événement de mort subite sont survenus au cours de l'étude en ouvert ; ils n'ont pas été considérés comme liés au traitement.

Pour rappel, les risques importants potentiels identifiés au PGR de FINTEPLA (fenfluramine) sont les valvulopathies cardiaques, l'hypertension artérielle pulmonaire, les idées ou comportements suicidaires et le retard de croissance.

Il est souligné le fait que FINTEPLA (fenfluramine) fasse ainsi l'objet d'un programme d'accès contrôlé 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 et 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.

Discussion

La Commission salue la réalisation de deux essais cliniques comparatifs de phase III dans cette maladie rare et pédiatrique.

La supériorité de la fenfluramine a été démontrée versus placebo en association à un traitement concomitant, notamment le stiripentol + clobazam et/ou valproate de sodium, sur la réduction du taux de crises convulsives sur 28 jours, le pourcentage de patients avec une réduction des crises de plus de 50 % et sur la durée de l'intervalle libre entre les crises convulsives.

Pour autant, la portée des résultats est limitée par les points suivants :

- les études ont été réalisées versus placebo dans un contexte de pharmacorésistance aux autres traitements antiépileptiques sans précision sur le nombre de traitements antérieurs reçus. Aucune comparaison de la fenfluramine en association à un antiépileptique n'a été réalisée versus une autre association de traitements antiépileptiques disponibles par l'inclusion d'un troisième groupe comparateur dans les études par exemple ;
- les données d'efficacité versus placebo sont limitées à court terme (analyse principale à 14 ou 15 semaines selon l'étude), 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 quasi-totalité des patients des études ayant été âgés de moins de 18 ans (correspondant aux critères d'inclusion de l'étude) avec 3,4 % (n=7/206 patients) âgés de 18 à 19 ans ;
- 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 données de tolérance de la fenfluramine issues de l'étude de suivi en ouvert sont limitées avec un recul médian de 1,7 an dans un contexte d'administration chronique.

Compte tenu des données d'efficacité à court terme et des données de tolérance à un recul limité (1,7 an) et dans un contexte de pharmacorésistance associé à ces maladies rares, FINTEPLA (fenfluramine) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité. 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.

En conséquence, FINTEPLA (fenfluramine) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert. Il n'a pas été fourni de données relatives à un éventuel impact de FINTEPLA (fenfluramine) sur l'organisation des soins.

07.6 Programme d'études

7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Sans objet

7.6.2 Dans d'autres indications

Deux études évaluant la fenfluramine dans l'indication de traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut sont en cours.

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
ZX008-1601 (NCT03355209)	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, double aveugle, contrôlée par placebo en ajout d'un traitement antiépileptique et réalisée chez des enfants et jeunes adultes atteints d'un syndrome de Lennox-Gastaut	Fin de l'étude au T2-T3 2022
ZX008-1900 (NCT03936777)	Etude de suivi en ouvert dont l'objectif est l'évaluation à long terme de la tolérance de la fenfluramine chez les patients atteints	Fin de l'étude en Avril 2023

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

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

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

A noter que plusieurs antiépileptiques actuellement disponibles sont contre-indiqués dans le syndrome de Dravet car pouvant provoquer une aggravation des crises (carbamazépine, gabapentine, lamotrigine, oxcarbazépine, phénytoïne, prégabaline, tiagabine ou vigabatrine).

Par ailleurs, la Commission a récemment évalué le 13 mai 2020⁸ la spécialité EPIDYOLEX (cannabidiol) indiquée en association au clobazam dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet ou au syndrome de Lennox Gastaut chez les patients de 2 ans et plus. Elle a ainsi également considéré que ce traitement constituait une option thérapeutique chez les patients pharmacorésistants compte-tenu de la démonstration de l'efficacité d'EPIDYOLEX (cannabidiol), en association au clobazam, par rapport au placebo, à court terme (14 semaines) et en l'absence de données disponibles par rapport à un autre antiépileptique dans un contexte de pharmacorésistance élevée.

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

Place de FINTEPLA (fenfluramine) dans la stratégie thérapeutique :

Au regard :

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

FINTEPLA (fenfluramine) est une option thérapeutique en traitement adjuvant à d'autres médicaments antiépileptiques dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, chez les patients de 2 ans et plus pharmacorésistants (définis comme étant en échec à au moins deux traitements antiépileptiques bien conduits et bien tolérés, que ce soit en monothérapie ou en association)²⁹.

Prenant en compte les événements d'échocardiographie anormale (tous de type régurgitations mitrales et/ou aortiques minimes et un cas de régurgitation mitrale légère) rapportés au cours des études à court terme (16,4 % dans les groupes fenfluramine versus 6,0 % dans les groupes placebo) dans un contexte antérieur d'arrêt de commercialisation de

²⁹ Kwan P., Arzimanoglou A., Berg A T. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010 ; 51 : 1069-77

la fenfluramine suite à des cas de cardiopathies valvulaires et d'hypertension artérielle pulmonaire rapportés dans l'indication d'obésité chez l'adulte^{2,3,4,30} et des incertitudes sur la physiopathologie des atteintes valvulaires chez l'enfant ainsi que sur 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
- d'enregistrement de ces échographies dans le cadre du registre de suivi mis en place au niveau national (cf. rubrique « 7.3.4. Mesures additionnelles de réduction du risque spécifiques à FINTEPLA (fenfluramine) »)

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

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

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 (cf. rubrique « 7.3.4. Mesures additionnelles de réduction du risque spécifiques à FINTEPLA (fenfluramine) »)

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

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

► Le syndrome de Dravet est une forme sévère d'encéphalopathies épileptiques pharmacorésistante entraînant un retard de développement neuro-cognitif et une altération importante de la qualité de vie des patients et des aidants.

► La spécialité FINTEPLA (fenfluramine) est un médicament à visée symptomatique des crises d'épilepsie présentes dans le syndrome de Dravet.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de FINTEPLA (fenfluramine) est important.

► Il existe des alternatives médicamenteuses en nombre limité.

► FINTEPLA (fenfluramine) est une option thérapeutique en traitement adjuvant à d'autres médicaments antiépileptiques dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, chez les patients de 2 ans et plus pharmacorésistants.

³⁰ 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.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du syndrome de Dravet,
- de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert au regard des alternatives disponibles en nombre limité,
- de la réponse partielle au besoin identifié :
 - o avec un impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité mais démontré uniquement à court terme (14 et 15 semaines) à ce stade,
 - o de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
 - o de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins et le parcours de vie du patient,

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 l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité de la fenfluramine par rapport au placebo, en traitement adjuvant, évaluée au cours de deux études randomisées en double-aveugle (dont une étude en association au stiripentol avec clobazam et/ou valproate de sodium) chez des enfants et adolescents atteints du syndrome de Dravet,
 - o sur la variation moyenne de fréquence totale des crises convulsives à court terme sur 14 et 15 semaines (critère de jugement principal) avec une réduction de 54 % à 62 %, pour un nombre moyen de crises à l'inclusion variant de 22 à 45 crises par mois respectivement,
 - o sur le taux de patients répondeurs au traitement (*i.e.* réduction \geq 50 % des crises convulsives) et la durée de l'intervalle libre de crises convulsives sur 14 et 15 semaines, critères de jugement secondaires hiérarchisés
- du besoin médical qui reste important, en raison des alternatives limitées dans cette maladie rare, malgré la mise à disposition récente du cannabidiol (EPIDYOLEX)
- de l'absence de données comparatives indirectes robustes versus le cannabidiol (EPIDYOLEX) dans un contexte de co développement

et malgré :

- l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie,
- les événements d'échocardiographie anormale (tous de type régurgitations mitrales et/ou aortiques minimales et un cas de régurgitation mitrale légère) rapportés au cours des études à court terme : 16,4 % dans les groupes fenfluramine versus 6,0 % dans les groupes placebo,
- 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) 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.

09.3 Population cible

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

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'Insee³¹, la population française estimée au 1^{er} janvier 2021 d'âge ≥ 2 ans et ≤ 18 ans est d'environ 13 886 000 patients.

Selon les données Orphanet⁷, la prévalence du syndrome de Dravet est estimée à 2,5/100 000 naissances soit environ 348 patients.

D'après avis d'expert, la population-cible de patients pharmacorésistants atteints de syndrome de Dravet susceptible de bénéficier de FINTEPLA (fenfluramine) serait d'environ 500 patients.

Au total, la population-cible de FINTEPLA (fenfluramine) chez les patients atteints de syndrome de Dravet est comprise entre 348 et 500 patients environ.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission salue la disponibilité des données cliniques issues de 2 études de phases III internationales randomisées en double-aveugle ayant évalué l'efficacité de FINTEPLA (fenfluramine) dans cette maladie rare et à début pédiatrique.

► Conditionnements

La posologie étant exprimée en mg/kg avec un équivalent en volume par mL référencé selon le poids dans la rubrique correspondante du RCP, les dispositifs d'administration de type seringues graduées en mL peuvent être considérés comme adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Au regard de ces éléments, la Commission souligne aussi 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.

La posologie maximale étant de 26 mg par jour (sans stiripentol associé) correspondant à 11,8 mL par jour (soit environ 354 mL par mois), les volumes des flacons sont adaptés à la posologie au long cours.

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Compte tenu des mesures spécifiques de minimisation des risques associées à la prescription et à la délivrance de ce médicament (cf. rubrique « 7.3.4. Mesures additionnelles de réduction du risque spécifiques à FINTEPLA (fenfluramine) ») 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 rappelle aux prescripteurs et aux pharmaciens amenés à délivrer FINTEPLA (fenfluramine) que cette spécialité fait l'objet d'un programme d'accès contrôlé associé à des spécificités de prescription et de délivrance ayant pour objectif :

- **1) empêcher l'utilisation hors AMM de FINTEPLA (fenfluramine) pour la diminution du poids chez les patients obèses dans la mesure où le rapport bénéfice/risque dans cette population est jugé défavorable**

³¹ Source INSEE. Disponible en ligne sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5012724#consulter> (consulté en ligne le 15 mars 2021).

- 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.

► Demandes de données

La Commission souhaite disposer de données complémentaires exhaustives chez l'ensemble des patients traités par FINTEPLA (fenfluramine) en France avec pour objectif 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 Commission recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence et de compétence des épilepsies rares et qu'il puisse s'inscrire dans le cadre du registre des échographies cardiaques spécifiquement mis en place en France.

Par ailleurs, prenant en compte le contexte historique de la fenfluramine et les risques importants potentiels de cardiopathie valvulaire et d'hypertension artérielle pulmonaire, la Commission souhaite être destinataire 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 4 ans.

Enfin, considérant l'existence d'une filière maladie rare dans cette maladie et l'importance de suivre ces patients notamment en vue des réévaluations ultérieures des médicaments utilisés dans cette indication, la Commission demande en urgence la mise place d'un registre maladie, dans le cadre d'un partenariat public/privé en collaboration avec les centres de référence et les industriels concernés. La possibilité d'utiliser l'outil BAMARA pour ce registre devra être investiguée.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 17 mars 2021 Date d'examen : 5 mai 2021 Date d'adoption : 19 mai 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui (Alliance Syndrome de Dravet)
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	<u>FINTEPLA 2,2 mg/ml, solution buvable</u> 1 flacon (PEHD) de 60 ml + 4 seringues de 3 ml + 1 adaptateur de flacon (CIP : 34009 302 243 5 9) 1 flacon (PEHD) de 120 ml + 4 seringues de 3 ml + 1 adaptateur de flacon (CIP : 34009 302 243 6 6) 1 flacon (PEHD) de 360 ml + 4 seringues de 6 ml + 1 adaptateur de flacon (CIP : 34009 302 243 7 3)
Demandeur	ZOGENIX ROI LTD
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 18 décembre 2020 L'AMM est associée à un PGR avec une étude PASS à réaliser (cf. rubrique « 7.3.2. Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) »)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (désignation le 16 janvier 2014) ATU de cohorte obtenue le 11 décembre 2020 dans l'indication suivante : « fenfluramine est indiqué dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, en association à d'autres médicaments antiépileptiques, à partir de l'âge de 2 ans, après avis d'un centre de référence dans la prise en charge des épilepsies rares. Le traitement ne peut pas être initié de novo chez l'adulte. » Médicament soumis à prescription hospitalière Prescription réservée aux spécialistes en neurologie ou en neuropédiatrie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Code ATC	N03AX25

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire