



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: FENFLURAMINUM

INDICAȚIA: *tratamentul crizelor convulsive din sindromul Lennox-Gastaut ca terapie asociată la alte medicamente antiepileptice la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste*

Data depunerii dosarului

06.07.2023

Număr dosar

21329

PUNCTAJ: 70



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: FENFLURAMINUM

1.2. DC: Fintepla 2,2 mg/ml soluție orală

1.3. Cod ATC: N03AX26

1.4. Data eliberării APP: 21.12.2020

1.5. Deținătorul APP: UCB Pharma S.A., Belgia

1.6. Tip DCI: orfană

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	soluție orală
Concentrație	2,2 mg/ml
Calea de administrare	orală
Marime ambalaj	Flacon care conține 120 ml de sol. orală, un adaptor pentru flacon, două seringi pentru administrare orală de 3 ml cu gradații la 0,1 ml și două seringi pentru administrare orală de 6 ml cu gradații la 0,2 ml (4 ani)

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 2.408 din 19 iulie 2023, pentru Fintepla:

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	4420,96 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	36,84 lei/ml

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Fintepla (1):

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Fintepla este indicat în tratamentul crizelor convulsive din sindromul Dravet și sindromul LennoxGastaut ca terapie asociată la alte medicamente antiepileptice la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.	<p><i>Doza inițială</i> – prima săptămână - 0,1 mg/kg de două ori pe zi (0,2 mg/kg/zi)</p> <p><i>Ziua 7</i> – a doua săptămână** - 0,2 mg/kg de două ori pe zi (0,4 mg/kg/zi)</p> <p><i>Ziua 14</i> – doza de întreținere** - 0,35 mg/kg de două ori pe zi (0,7 mg/kg/zi)</p> <p><i>Doza maximă recomandată</i> 26 mg (13 mg de două ori pe zi, adică 6,0 ml de două ori pe zi)</p> <p>**Dozajul trebuie crescut, în funcție de tolerabilitate, la doza de întreținere recomandată (adică, Ziua 14).</p>	N.A.



Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu insuficiență renală

În general, nu se recomandă ajustarea dozei atunci când se administrează Fintepla pacienților cu insuficiență renală ușoară până la severă; totuși, poate fi luată în considerare o titrare mai lentă. Dacă se raportează reacții adverse, poate fi necesară o reducere a dozei.

Nu s-a studiat Fintepla în cazul pacienților cu boală renală în stadiu terminal. Nu se cunoaște dacă fenfluramina sau metabolitul său activ, norfenfluramina, este dializabilă.

Nu există date clinice specifice cu privire la utilizarea Fintepla împreună cu stiripentol la pacienții cu insuficiență renală. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea Fintepla la pacienții cu afectare a funcției renale tratați cu stiripentol.

Pacienți cu insuficiență hepatică

În general, nu se recomandă ajustarea dozei atunci când se administrează Fintepla fără stiripentol concomitent pacienților cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (clasa A și B conform clasificării Child-Pugh).

La pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh) cărora nu li se administrează concomitent stiripentol, doza maximă pentru acești pacienți este de 0,2 mg/kg de două ori pe zi, iar doza zilnică totală maximă este de 17 mg.

Există date clinice limitate privind utilizarea Fintepla împreună cu stiripentol la pacienții cu afectare ușoară a funcției hepatice.

Poate fi luată în considerare o titrare mai lentă a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică. Dacă se raportează reacții adverse, poate fi necesară o reducere a dozei.

Nu există date clinice cu privire la utilizarea Fintepla împreună cu stiripentol la pacienții cu afectare moderată și severă a funcției hepatice. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea Fintepla la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă tratați cu stiripentol.

Vârstnici

Nu există date privind utilizarea Fintepla la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Livmarli la sugari cu vârsta sub 2 luni nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

2. GENERALITĂȚI CU PRIVIRE LA SINDROMUL LENNOX-GASTAUT

Sindromul Lennox-Gastaut (SLG) este o formă rară de epilepsie caracterizată de prezența mai multor tipuri de crize convulsive, anomalii lente ($\leq 2,5$ Hz) de tip vârf-undă pe EEG cu activitate anormală frecventă de fond în stare de veghe și un tipar EEG distinct de ritmuri rapide (10–20 Hz) în timpul somnului. Tipul crizei convulsive variază de la un pacient la altul: cele mai incapacitante sunt crizele bruște akinetice (mioclonice, atonice sau mioclonico-atonice), însă pot include și crize focale, tonice, tonico-clonice, atonice, de tip absență atipică și mioclonice. Anterior, SLG era subclasificat în tipul "criptogenic" și simptomatic în funcție de prezența sau absența unei cauze subiacente. Noua clasificare a introdus multe alte categorii etiologice, iar această distincție s-a perimat. Cauzalitatea SLG este amplă și diversă, variind de la cauze congenitale la cele dobândite. Dintre acestea, cauzele frecvente includ malformații de dezvoltare corticală, scleroză tuberoasă, boli metabolice ereditare, sechele de encefalopatie hipoxico-ischemică și ale altor vătămări perinatale, vătămări secundare afecțiunilor inflamatorii cum ar fi encefalită, meningită și infecții congenitale, cum ar fi toxoplasmoză și citomegalovirus. Aproximativ o treime dintre cazurile de SLG survin în absența

unui istoric sau a unor semne de boli cerebrale, iar acești pacienți tind să aibă un prognostic mai favorabil decât cei cu leziuni cerebrale.

Grupul de Lucru din cadrul *Ligii Internaționale împotriva Epilepsiei (International League Against Epilepsy, ILAE)* a clasificat această tuburare drept o encefalopatie epileptică.

În criteriile de diagnostic dezvoltate de ILAE, SLG este caracterizat prin prezența:

(1) mai multor tipuri de crize convulsive refractare la tratamentul farmacologic cu debutul înainte de 18 ani (una de tip tonic);

(2) afectare cognitivă și adesea comportamentală, care este posibil să nu apară la debutul crizei și

(3) activitate lentă difuză vârf-undă și activitate rapidă paroxistică generalizată pe EEG.

În mare, sindromul Lennox-Gastaut (SLG) continuă să fie considerat un sindrom epileptic electro-clinic recunoscut.

SLG este un sindrom epileptic sever cu debut în copilărie caracterizat prin crize convulsive refractare la terapie farmacologică și alte simptome, cum ar fi afectarea capacității intelectuale sau de procesare a informației, cărora li se adaugă întârziere de dezvoltare (20-60% dintre pacienți) și tulburări comportamentale, foarte des întâlnite și semnificative. În SLG, crizele convulsive tind să persiste zilnic sau săptămânal la peste o treime dintre pacienți, cele tonice generalizate fiind cele mai refractare la tratament. Mortalitatea asociată SLG variază între 3% și 7% la 10 ani de la stabilirea diagnosticului, din cauza obținerii unui control suboptimal al crizelor și vătămărilor rezultate în urma căderilor. În cazul pacienților cu epilepsie refractară, cum ar fi SLG, există riscul de moarte subită în epilepsie (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) pe toată durata vieții. Prin urmare, boala este nu numai incapacitantă cronic, ci pune și viața în pericol.

Incidența sindromului Lennox-Gastaut (LGS) este estimată la 0,1 până la 0,28 la 100.000 de persoane pe an, prevalența pe parcursul vieții la vârsta de zece ani se ridică la 0,26 la 1000 de copii. Deși rară, aceasta patologie reprezintă 1-10% din epilepsiile din copilărie și 1-2% din toți pacienții cu epilepsie. Bărbații sunt puțin mai afectați.

Tipurile caracteristice de convulsii includ absențe atipice și convulsii tonice în timpul somnului, dar apar frecvent convulsii atonice în timpul stării de veghe, convulsii mioclonice, tonico-clonice și focale, precum și status epilepticus non-convulsiv. Convulsiile tonice, mioclonice sau atonice pot duce la căderi bruște (atacuri de cădere). EEG arată de obicei complexe lente de unde spike (< 3/s), ritmuri rapide paroxistice (10-20/s) în timpul somnului non-REM și o încetinire a activității de fundal. Boala survine mai ales între 3 și 5 ani, iar triada completă se dezvoltă în timp. La mai mult de jumătate dintre pacienți, dizabilitatea intelectuală este prezentă la debutul bolii și se agravează în timp. Problemele comportamentale sunt frecvent observate și pot complica tratamentul.

LGS este un sindrom epileptic sever cu debut în copilărie, caracterizat prin convulsii rezistente la medicamente și alte simptome, cum ar fi dizabilitate intelectuală defectuoasă sau prelucrarea defectuoasă a informațiilor, împreună cu întârzieri de dezvoltare (20-60% dintre pacienți); de asemenea tulburările de comportament sunt

foarte frecvente și adesea profunde. Crizele LGS tind să persiste zilnic sau săptămânal la peste două treimi dintre pacienți, convulsiile tonice generalizate fiind cele mai rezistente la terapie, rata mortalității asociată cu LGS variază de la 3% la 7% în decurs de 10 ani de la diagnostic, din cauza convulsiilor slab controlate și a leziunilor cauzate de căderi. Pentru pacienții cu epilepsie refractară, cum ar fi LGS, riscul pe viață de moarte subită neașteptată în epilepsie există. Prin urmare, condiția este atât debilitantă cronică, și pune viața în pericol. Sindromul Lennox-Gastaut (LGS) reprezintă aproximativ 2-5% din toate epilepsiile din copilărie, fiind responsabil pentru aproximativ 10% din cazurile de epilepsie care apar înainte de vârsta de cinci ani. Incidența LGS este estimată la 0,1 până la 0,28 la 100.000 de locuitori.

Strzelczyk (2020) a raportat o rată a mortalității de 2,88% în Germania, care este comparabilă cu alte date publicate pentru pacienții cu LGS, care raportează mortalitate între 3% și 7% (van Rijckevorsel 2008, Cherian 2020).

Cherian (2020) a raportat o rată a mortalității de 3% după o perioadă de urmărire de 8,5 ani până la 7% după o perioadă medie de urmărire de 9,7 ani. Aceasta indică o rată de supraviețuire la 9,7 ani de 93%. Prin urmare, supraviețuirea mediană a pacienților cu LGS depășește 9,7 ani și este adecvat să se utilizeze prevalența punctuală pentru a estima numărul de persoane afectate.

Etiologia este eterogenă, incluzând infarcte prenatale sau perinatale, infecții ale sistemului nervos central, tulburări metabolice, leziuni traumatice și malformații corticale. Mutațiile genetice de-novo sunt din ce în ce mai identificate, cum ar fi GABRB3 (15q12), CHD2 (15q26.1), DNM1 (9q34.11), SCN1A (2q24.3), MAPK10 (4q21.3), CUX2 (12q24.11-q24.12) și CACNA1A (19p13.13). LGS poate evolua de la encefalopatii epileptice timpurii, cum ar fi sindromul West. În aproximativ un sfert din cazuri, etiologia rămâne neclară.

Metode de diagnosticare

- Prezența caracteristicilor clinice tipice și a anomaliilor EEG confirmă diagnosticul.
- Imagistica prin rezonanță magnetică identifică anomalii structurale la mai mult de două treimi dintre pacienți.
- Testarea genetică ajută la distingerea între LGS și alte entități ale bolii și trebuie efectuată în cazuri selectate (de exemplu, complexul sclerozei tuberoase suspectate, lipofuscinoza ceroidă neuronală infantilă târzie, sindromul cromozomului inelar 20).

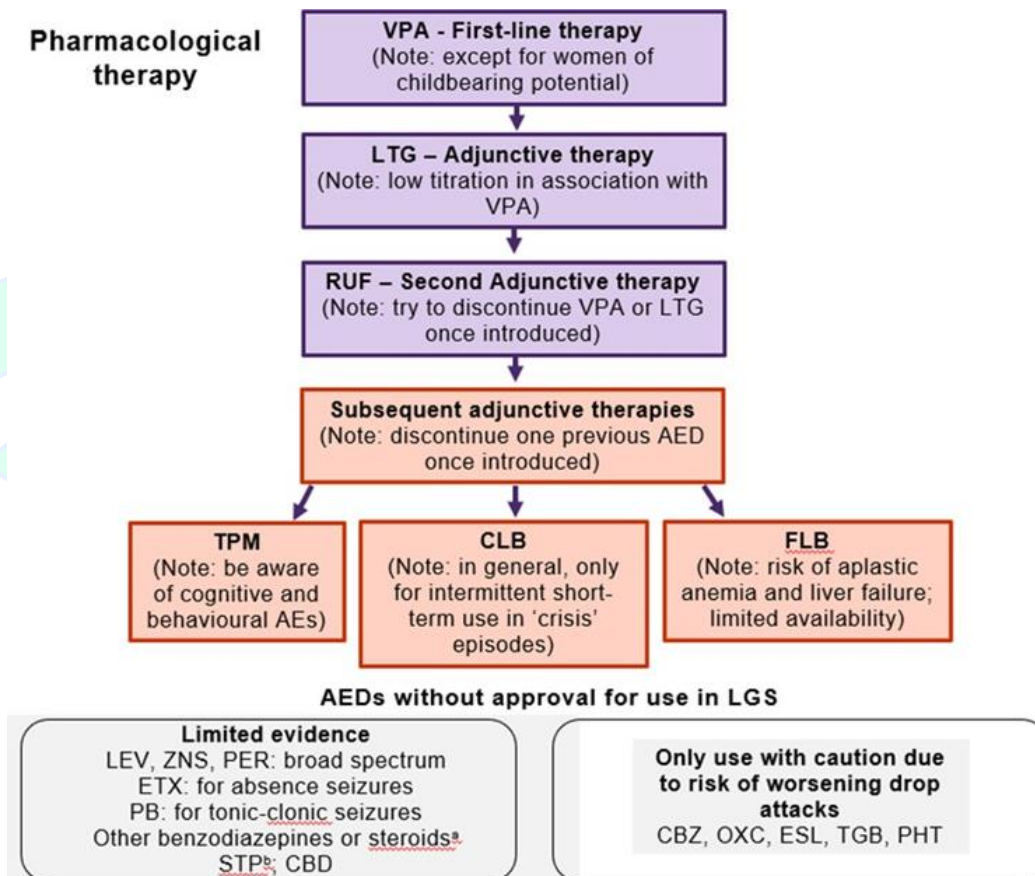
Diagnosticul diferențial se face cu epilepsiile cu crize motorii frecvente și scurte care apar în copilărie; cele mai relevante diagnostice diferențiale includ epilepsia atonică mioclonică, sindromul Dravet și epilepsiile focale cu sincronie bilaterală secundară.

Convulsiile în LGS sunt dificil de tratat, iar tratamentul trebuie să vizeze îmbunătățirea calității vieții și reducerea convulsiilor cu căderi.

În prezent nu există ghiduri de tratament aprobate pentru utilizare pe tot cuprinsul UE pentru tratamentul SLG, majoritatea ghidurilor având specificitate națională. În 2017, anterior aprobării în UE a Epidyolex, absența unor

ghiduri pentru tratamentul SLG a inspirat un comitet de 5 experți în epilepsie din Europa să propună un algoritm pentru tratamentul pacienților nou diagnosticați cu SLG (Figura 1).

Figura 1. Algoritm de tratament pentru un pacient nou diagnosticat cu SLG; doar opțiuni medicamentoase (adaptat după Cross 2017)



EA, eveniment advers; MAE, medicamente antiepileptice; CBD, canabidiol; CBZ, carbamazepină; CLB, clobazam; ESL, eslicarbazepină acetat; ETX, etosuximidă; FLB, felbamat; LEV, levetiracetam; SLG, sindrom Lennox–Gastaut; LTG, lamotrigină; OXC, oxcarbazepină; PB, fenobarbital; PER, perampanel; PHT, fenitoină; RUF, rufinamidă; STP, stiripentol; TGB, tiagabină; TPM, topiramat; VPA, valproat de sodiu; ZNS, zonisamidă. a Nu în combinație și doar pentru tratamentul episodic, de scurtă durată al "crizelor"; b În combinație cu VPA și/sau CLB

Algoritmul recomandă tratamentul de linia întâi cu VPA (acid valproic), cu asocierea LTG (lamotrigină) ca prima terapie adăugată pentru un pacient cu nou diagnosticat cu SLG. Dacă VPA + LTG nu oferă controlul adecvat al crizelor, se adaugă RUF (rufinamidă) ca terapie asociată. Când se asociază un tratament nou, algoritmul recomandă să se încerce întreruperea unuia dintre cele două antiepileptice utilizate anterior, deoarece nu există dovezi în ceea ce privește eficacitatea combinării a mai mult de două antiepileptice, iar utilizarea mai multor antiepileptice duce la o creștere nedorită a riscului de reacții adverse și/sau interacțiuni medicamentoase. Dacă adăugarea RUF nu duce la obținerea controlului optim al crizelor convulsive, alegerea următorului tratament asociat trebuie discutată cu echipa de suport pentru pacient, însă printre opțiuni se numără de obicei TPM (Topiramat), CLB (Clobazam) sau FLB



(Felbamet). Strategiile nemedicamentoase de tratament (cum ar fi, dieta ketogenă, tratamentul chirurgicale, stimularea nervului vag, disecție de corp calos) ar putea fi avute în vedere împreună cu antiepilepticele.

În 2021, doi experți din Europa au propus un algoritm de tratament revizuit, cu aprobarea Epidyolex (Cannabidiol, CBD) (utilizat în asociere cu CLB) ca terapie asociată ulterioară, și utilizarea CLB nu doar intermitent, pe termen scurt, ci având un rol important ca opțiune de tratament asociat de linia întâi. FLB este în general recomandat ca ultima soluție pentru pacienții cu epilepsie extrem de refractară din cauza riscului de reacții adverse grave. Acest ultim algoritm se aliniază celui mai recent rezumat Orphanet privind SLG, publicat în aprilie 2021, și revizuit de 3 experți europeni din centre EpiCARE de referință care recomandă acidul valproic ca tratament de linia întâi și confirmă că utilizarea FLB este restricționată de reacțiile adverse.

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

La 27 februarie 2017, desemnarea orfană (EU/3/17/1836) a fost acordată de către Comisia Europeană Zogenix International Limited, Regatul Unit, pentru clorhidratul de fenfluramină în indicația: tratamentul sindromului Lennox-Gastaut.

În conformitate cu Decizia de punere în aplicare a comisiei din 9.11.2018, desemnarea produsului medicamentos "Clorhidrat de fenfluramină" ca produs medicamentos orfan, înregistrată în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane cu nr. EU/3/13/1219 și deținută de Zogenix International Ltd este transferată către Zogenix GmbH.

Prin decizia de punere în aplicare a comisiei din 20.5.2019 desemnarea produsului medicamentos "Clorhidrat de fenfluramină" ca produs medicamentos orfan, înregistrată în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane cu nr. EU/3/13/1219 și deținută de Zogenix GmbH este transferată către Zogenix ROI Limited.

Conform decizie de punere în aplicare a comisiei din 21.4.2023 desemnarea produsului medicamentos "Clorhidrat de fenfluramină" ca produs medicamentos orfan, înregistrată în Registrul comunitar al produselor medicamentoase orfane cu nr. EU/3/13/1219 și deținută de Zogenix ROI Limited este transferată către UCB Pharma.

Opinia COMP care a reprezentat baza pentru desemnarea inițială în 2013 ca medicament orfan s-a bazat pe următoarele:

- intenția de a trata boala cu medicamentul care conține clorhidrat de fenfluramină a fost considerată întemeiată pe baza observațiilor clinice preliminare la pacienții tratați care au prezentat răspuns la tratament prin reducerea numărului de crize convulsive;

- boala provoacă incapacitate cronică din cauza crizelor epileptice, afectării psihomotorii și simptomelor comportamentale cum ar fi hiperactivitate, agresivitate și tendințe autiste;

- la momentul depunerii solicitării, s-a estimat că, în Uniunea Europeană, boala afectează aproximativ 2/10000 de persoane;



4. LOCUL FINTEPLA ÎN STRATEGIA TERAPEUTICĂ PENTRU SINDROMUL SINDROMUL LENNOX-GASTAUT

Fenfluramina face parte din farmacoterapeutică: antiepileptice, codul ATC: N03AX26, este un agent de eliberare a serotoninei și astfel stimulează mai multe subtipuri de receptori 5-HT prin eliberarea de serotonină. Fenfluramina poate reduce crizele convulsive prin acțiunea sa de agonist al unor receptori specifici de serotonină din creier, inclusiv receptorii 5-HT1D, 5-HT2A și 5-HT2C, dar și prin acțiunea sa asupra receptorului sigma-1. Modul exact de acțiune al fenfluraminei în sindromul Dravet și sindrom Lennox-Dravet nu este cunoscut.

Eficacitatea fenfluraminei pentru tratamentul crizelor epileptice asociate cu sindromul Lennox-Gastaut la pacienții cu vârste cuprinse între 2 până la 35 de ani a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (Studiul 4 Partea 1).

Studiul 4 Partea 1 a comparat o doză de 0,7 mg/kg/zi (N=87) și 0,2 mg/kg/zi (N=89) (până la o doză maximă pe zi de 26 mg/kg/zi) de fenfluramină cu placebo. Pacienții erau diagnosticați cu sindrom Lennox-Gastaut și nu erau controlați corespunzător cu cel puțin un medicament antiepileptic, cu sau fără stimularea nervului vag și/sau dietă ketogenă. Studiul a avut o perioadă de intrare în studiu de 4 săptămâni, în timpul căreia pacienții trebuiau să aibă o scădere de minimum 8 crize convulsive sub tratament cu medicamente antiepileptice. Scăderea numărului de crize convulsive a inclus: crize convulsive tonico-clonice generalizate, tonice-clonice secundare, tonice, atonice sau tonice-atonice confirmate cu un rezultat de scădere a frecvenței. Perioada de intrare în studiu a fost urmată de randomizarea într-o perioadă de titrare de 2 săptămâni și o perioadă ulterioară de întreținere de 12 săptămâni, în care doza de fenfluramină a fost stabilă. În Studiul 4 Partea 1, 99% dintre pacienți luau între 1 și 4 medicamente antiepileptice. Cele mai frecvent utilizate medicamente antiepileptice concomitente (la cel puțin 25% dintre pacienți) au fost clobazam (45,2%), lamotrigină (33,5%) și valproat (55,9%).

Criteriul primar final de evaluare a eficacității din Studiul 4 Partea 1 a fost modificarea procentuală de la intrarea în studiu a frecvenței crizelor convulsive la 28 de zile în timpul perioadelor de titrare combinată cu durata de 14 săptămâni și de întreținere (adică perioada de tratament) în grupul de tratament cu doză de 0,7 mg/kg/zi comparativ cu grupul cu placebo.

Criteriile de evaluare secundare cheie au inclus proporția pacienților care obțin o reducere $\geq 50\%$ de la intrarea în studiu a frecvenței crizelor convulsive la 28 de zile pentru grupul cu o doză de 0,7 mg/kg/zi comparativ cu grupul cu placebo și proporția de pacienți care obțin o ameliorare (minimă, mare sau foarte mare) pe scala Impresiei clinice globale – Ameliorare (CGI-I) așa cum a fost evaluată de Investigatorul principal pentru grupul de tratament cu o doză de 0,7 mg/kg/zi comparativ cu grupul cu placebo.

În Studiul 4 Partea 1, mediana modificării procentuale de la intrarea în studiu (reducere) a frecvenței crizelor convulsive la 28 de zile a fost semnificativ mai mare pentru grupul cu fenfluramină 0,7 mg/kg/zi comparat cu grupul cu placebo. O reducere a crizelor convulsive a fost observată într-o perioadă de 2 săptămâni de la inițierea



tratamentului cu fenfluramină, iar efectul a rămas consecvent de-a lungul unei perioade de tratament de 14 săptămâni.

Printre subiecții cu o scădere ≥ 124 de crize convulsive la 28 de zile în timpul Intrării în studiu, reducerea în DSF a fost -19,98%, -7,3%, -11,21% pentru subiecții din grupul tratat cu o doză de 0,7 mg/kg/zi, 0,2 mg/kg/zi și grupul cu placebo. Rezultatele celor 4 criterii finale de evaluare din Studiul 4 Partea 1 (Perioada de întreținere) sunt prezentate în tabel.

	Placebo (N = 87)	Fenfluramină 0,7 mg/kg/zi (N = 87)
Criterii finale de evaluare primare: modificarea medie de la BL în DSF în timpul M		
Date statistice rezumate DSF ^a		
Mediana la BL	53,00	82,00
Mediana în timpul M	47,33	55,73
Mediana modificării procentuale de la BL în timpul M	-7,28	-27,16
Model non-parametric ^b		
Valoarea-p pentru comparația cu placebo	—	0,0018
Estimarea HL pentru diferența mediană (A-P)		
Estimare (Ab st)	—	-20 (5,795)
Î 95%	—	-31,61, -8,89
Criteriu final de evaluare cheie: procent de pacienți cu o reducere $\geq 50\%$ de la BL în DSF (rată de răspuns 50%) în timpul M		
Reducere $\geq 50\%$ în DSF, n (%)	11 (12,6)	27 (31,4)
Valoarea-p pentru comparația cu placebo ^c		0,0044
Criteriu final de evaluare secundar cheie: procent de pacienți cu ameliorare^d pe CGI-I, evaluarea Investigatorului la sfârșitul M		
Subiecți cu scor 1, 2 sau 3, n (%)	27 (33,8)	39 (48,8)
Valoarea-p vs placebo ^e		0,0567

ANCOVA = analiza covarianței; A-P = grupul active – grupul placebo; BL = perioada de inițiere; CGI I = Impresia clinică globală - Ameliorare; CI = interval de încredere; DSF = scăderea frecvenței crizelor epileptice timp de 28 de zile; HL = Hodges-Lehmann; Std Err = eroare standard; T+M = Perioade de titrare și întreținere

- BL, T+M și modificarea procentuală de la BL a valorilor M pentru frecvența crizelor convulsive la 28 de zile sunt prezentate pe scala originală.
- Rezultatele se bazează pe un model ANCOVA non-parametric cu grupul de tratament (3 niveluri) și stratificările în funcție de greutate ($< 37,5$ kg, $\geq 37,5$ kg) drept factori, rang al frecvenței crizelor convulsive în BL drept covariată și rang al modificării procentuale de la BL a frecvenței crizelor convulsive în timpul tratamentului (M) drept răspuns
- Pe baza unui model de regresie logistică care a inclus o variabilă de răspuns categoric (reducere cu punct procentual obținută, da sau nu), stratificare a grupului în funcție de greutate ($< 37,5$ kg, $\geq 37,5$ kg) DSF la Intrarea în studiu drept covariată.
- Ameliorare minimă, mare sau foarte mare
- Pe baza unui test Cochran-Mantel-Haenszel care a comparat grupul de tratament cu substanță activă cu placebo, după ajustarea straturilor de greutate



Mediana reducerii procentuale de la intrarea în studiu a frecvenței crizelor convulsive la 28 de zile pentru doza mai scăzută de fenfluramină (0,2 mg/kg/zi) în timpul perioadei de întreținere nu a atins o semnificație statistică în comparație cu placebo (Mediana modificării între grupul cu 0,2 de pacienți și placebo în % față de intrarea în studiu în timpul perioadei de întreținere -11,48 [Î 95% -26,61, 3,31]).

Tipul de criză convulsivă cu cea mai mare mediană de modificare procentuală de la intrarea în studiu în grupul cu de fenfluramină 0,7 mg/kg/zi față de grupul cu placebo a fost criza convulsivă tonico- clonică generalizată (-45,7% fenfluramină 0,7 mg/kg/zi [n=38] versus 3,7% placebo [n=38]).

Pacienții cu sindrom Lennox-Gastaut care au încheiat Studiul 4 Partea 1 au putut participa la Partea 2, un studiul clinic de extensie în regim deschis, cu durata de 52 de săptămâni, cu doză flexibilă pentru pacienții cu sindrom Lennox-Gastaut care au încheiat Partea 1.

Obiectivul primar al Studiului 4 Partea 2 a fost de a evalua siguranța și tolerabilitatea pe termen lung a dozelor de fenfluramină la doze de 0,2 mg/kg/zi la 0,7 mg/kg/zi. Toți pacienții au primit fenfluramină 0,2 mg/kg/zi timp de 1 lună, apoi doza a fost titrată pentru optimizarea tratamentului.

În rândul a 172 de subiecți SLG tratați cu Fintepla ≥ 12 luni, 46,5% au luat o doză medie zilnică de 0,4 până la $< 0,6$ mg/kg/zi, 33,7% au luat o doză medie zilnică de $\geq 0,6$ mg/kg/zi, 19,58% au luat o doză medie zilnică de > 0 până la $< 0,4$ mg/kg/zi.

Datele sunt raportate pentru 247 de pacienți înrolați în Studiul 4 Partea 2 și au luat fenfluramină pentru o durată mediană de 364 de zile (interval: 19-542 zile). În total, 143 de subiecți au finalizat studiul, 19 subiecți au continuat, iar 85 de subiecți s-au retras. Cel mai frecvent motiv pentru întrerupere a fost lipsa eficacității (55 [22,3%], eveniment advers (13 [5,3%]) și retragerea subiectului (13 [5,3%])

5. PRECIZARI DETM

Reprezentantul din România al deținătorului de autorizației de punere pe piață, respectiv UCB Pharma SRL, a solicitat în dosarul cu documentația Fintepla transmis pentru evaluare, aplicarea criteriilor de evaluare prevăzute în anexa nr. 1, tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Solicitantul nu a inclus în dosar niciunul dintre următoarele documente:

a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;

b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;

c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;



d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.

6. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
1. <i>Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată</i>	70
2. <i>Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:</i> a) <i>autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă;</i> b) <i>evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă;</i> c) <i>autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă;</i> d) <i>avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.</i>	0
TOTAL PUNCTAJ	70

7. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI FENFLURAMINUM** pentru indicația: “*crizelor convulsive din sindromul Lennox-Gastaut ca terapie asociată la alte medicamente antiepileptice la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste*”, întrunește punctajul de admitere **condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI FENFLURAMINUM** pentru indicația: “*crizelor convulsive din sindromul Lennox-Gastaut ca terapie asociată la alte medicamente antiepileptice la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste*”.

REFERINTE BIBLIOGRAFICE

1. **European Medicines Agency**. Summary of Product Characteristics Fintepla 2,2 mg/ml soluție orală, [Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230825160267/anx_160267_ro.pdf], accesat sept. 2023;



2. Orphanet - The portal for rare diseases and orphan drugs - *Lennox-Gastaut syndrome*, [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=885&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Lennox-Gastaut-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Lennox-Gastaut-syndrome&title=Lennox-Gastaut%20syndrome&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=885&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Lennox-Gastaut-&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Lennox-Gastaut-syndrome&title=Lennox-Gastaut%20syndrome&search=Disease_Search_Simple) accesat iul 2023;

3. **Specchio N and all.** "International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions" *Epilepsia* 2022 Jun;63(6):1398-1442. doi: 10.1111/epi.17241. Epub 2022 May 3.

4. **Wical B, Leighty D, Tervo M și colab.:** *Epilepsia*. 2009, 50: 3-164.

5. **Shmueli S și colab.,** *Epilepsy Behav.* 2016, 64: 69-74.

6. **ORDIN Nr. 861/2014** "pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau excluderea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac".

Raport finalizat în data de: 19.09.2023

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

