



Fenfluramin til behandling av epileptiske anfall assosiert med Dravets syndrom (DS) hos pasienter fra og med 2 år

Type metode: Legemiddel

Område: Barn og unge; Nevrologi

Virkestoffnavn: Fenfluramin

Handelsnavn: -

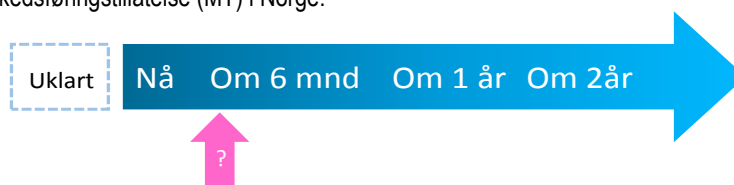
ATC-kode: A08AA02

MT søker/innehaver: Zogenix GmbH (1,2)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et historisk kjent virkestoff, men er ikke markedsført i Norge. Metoden er for øvrig en annen formulering enn den som tidligere var tilgjengelig. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1,2).

Beskrivelse av den nye metoden

Den eksakte virkningsmekanismen bak fenfluramins antiepileptiske effekter hos mennesker er ennå ikke klarlagte, men det antas at det virker gjennom stimulering av serotonin (5-HT) reseptorer (agonist-aktivitet) som fører til en økning av serotonin i sentralnervesystemet. Dette kan ha en rolle i å forhindre epileptiske anfall knyttet til Dravets syndrom. Fenfluramin har vist anfallsreduksjon i eksperimentelle modeller (1,3). Det aktuelle fenfluramin-preparatet som omtales i dette metodevarslert er formulert som en mikstur og administreres peroralt.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Dravets syndrom (DS) er en svært sjelden, alvorlig og genetisk betinget epileptisk encefalopati som debuterer i første leveår hos et tidligere friskt barn. Ved epileptiske encefalopatier ses progredierende cerebrale skader, primært på grunn av den epileptiske aktiviteten, men også på grunn av hyppige og langvarige epileptiske anfall. De første anfalletene utløses som regel av feber eller overoppheiting og kommer til uttrykk i form av langtrukne, generaliserte eller unilaterale (rammer én side av kroppen) tonisk-kloniske anfall. Fra 2. eller 3. leveår dukker det opp flere nye anfallstyper, og kognitiv og motorisk utvikling stagnerer. Ufrivillige muskelrykninger (myoklonier), kortvarige fjernhetsepisoder med øyedreining, grimaser og/eller små rykninger (atypiske absenser), plutselig reduksjon i muskelkraft (atoniske anfall) og lokaliserte symptomer med bevart eller redusert bevissthet (fokale anfall) er vanlig. Plutselig tilstivning (toniske anfall) kan forekomme, men er sjeldent. Langvarige anfall, inkludert status epilepticus, både av konvulsiv og ikke-konvulsiv type, ses hyppig. Fotosensitivitet forekommer hos opptil 42%. Både anfallsmønster og symptomforløp ved DS kan likne på Lennox-Gastauts syndrom, men EEG (elektroencefalografi)-funnene er forskjellige. Initialt kan det være vanskelig å skille disse barna fra barn med uskyldige feberkrampes, men ved Dravets syndrom er anfalletene som oftest av lengre varighet, og krampene kan være både unilaterale og sideskiftende. I voksen alder er det kliniske bildet ofte uspesifikt, og voksne med DS mangler mange av de karakteristiske trekkene fra barnealderen. Nattdige krampeanfallet er vanlig. Den kliniske diagnosen styrkes av funn ved genetisk testing, og 70-80% av pasientene har mutasjoner i natriumkanalgenet. Forekomsten av DS er anslått til ca. 1 per 20.000–40.000. Rundt 10-20% av barna som rammes av DS dør før voksen alder. Mange av dødsfallene er anfallsrelaterte, og det er høy forekomst av plutselig uventet død (4).

Dagens behandling

Det er vanskelig å oppnå anfallskontroll. Basert på klinisk erfaring mener man at valproat og benzodiazepiner har best anfallsdempende effekt. Det er også rapportert om bedring med topiramot og levetiracetam. Hvis kombinasjonen valproat og klobazam (et benzodiazepin uten MT i Norge) ikke gir tilstrekkelig anfallskontroll, kan tillegg av stiripentol (Diacomit®) vurderes. Muligens kan effekten avta etter småbarnsalder, men voksne kan også ha nytte av stiripentol (Diacomit®). Natriumkanal-blokkere som karbamazepin og lamotrigin kan gi paradokse effekter med økning av anfall, særlig av mykionier, men denne uheldige effekten av natriumkanal-blokkere vedvarer ikke alltid i voksen alder. Ketogen diett kan også ha en gunstig anfallsdempende effekt (4).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Vi har identifisert en norsk metodevurdering om indikasjonen, men med et annet virkestoff (se Nye metoder ID2018_081).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Det foreligger internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter som kan være relevante (5-7).
- Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (8).

Metodevarsler

- Det foreligger internasjonale metodevarsler om metoden (1,3,9).
- Det foreligger et relevant metodevarsel om indikasjonen (epilepsi), men med et annet virkestoff (10).

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Barn (jenter og gutter) i alderen 2-18 år med Dravets syndrom, som ikke er tilfredsstillende behandlet med nåværende anti-epileptika (N=130)	Fenfluramin: - 0,2 mg/kg/dag - 0,8 mg/kg/dag (maksimal dose 30 mg/dag). Administreres peroralt 2 ganger daglig (BID).	Placebo. Administreres peroralt 2 ganger daglig (BID).	Primært utfallsmål: endringer i forekomst av epileptiske krampeanfall fra uke 0 til uke 14 i dosegruppen 0,8 mg/kg/dag vs. placebo. En rekke sekundære effektendepunkter, samt sikkerhet og tolerabilitet.	NCT02682927 ZX008-1501 Fase III	Forventet avsluttet desember 2019.
Barn (jenter og gutter) i alderen 2-18 år med Dravets syndrom, som ikke er tilfredsstillende behandlet med nåværende anti-epileptika (N=130)	Fenfluramin: - 0,2 mg/kg/dag - 0,8 mg/kg/dag (maksimal dose 30 mg/dag). Administreres peroralt 2 ganger daglig (BID).	Placebo. Administreres peroralt 2 ganger daglig (BID).	Primært utfallsmål: endringer i forekomst av epileptiske krampeanfall fra baseline til uke 14 i dosegruppen 0,8 mg/kg/dag vs. placebo. En rekke sekundære effektendepunkter, samt sikkerhet og tolerabilitet.	NCT02826863 ZX008-1502 EudraCTnr. 2015-004167-37 Fase III	Forventet avsluttet januar 2020.
Barn/unge med Dravets syndrom, som tidligere har deltatt i en av hovedstudiene nevnt over (ZX008-1501 og ZX008-1502) (N=340)	Fenfluramin: Startdose 0,2 mg/kg/dag, maksimal dose 30 mg/dag. Administreres peroralt. Behandlingstid 36 mnd.	Ingen	Langtidssikkerhet og tolerabilitet er primære utfallsmål. Sekundære endepunkt omfatter vurdering av effekt.	NCT02823145 ZX008-1503 EudraCTnr. 2016-002804-14 Fase III	Forventet avsluttet desember 2019.
Barn (jenter og gutter) i alderen 2-18 år med Dravets syndrom, som ikke er tilfredsstillende behandlet med	Kohort 1: Fenfluramin: - 0,2 mg/kg/dag - 0,4 mg/kg/dag Én dose administreres	Kohort 1: ingen. Kohort 2: placebo. Administreres peroralt 2 ganger daglig (BID). Gitt	Kohort 1: Farmakokinetikk og sikkerhet. Kohort 2: Primært utfallsmål: endringer i	NCT02926898 ZX008-1504 EudraCTnr. 2016-000474-38 Fase III	Avsluttet januar 2019.

nåværende anti-epileptika (N=105)	peroralt 2 ganger daglig (BID). Kohort 2: Fenfluramin: Maksimal dose 20 mg/dag. Administreres peroralt 2 ganger daglig (BID). Gitt som tillegg til behandling med stiripentol.	som tillegg til behandling med stiripentol.	forekomst av epileptiske krampeanfall fra baseline til uke 12 i dosegruppen 0,2 mg/kg/dag vs. placebo. En rekke sekundære effektendepunkter, samt sikkerhet og tolerabilitet.		
-----------------------------------	--	---	---	--	--

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>
Sikkerhet relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>
Etikk	<input type="checkbox"/>
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>
Annet	<input type="checkbox"/>

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	<input checked="" type="checkbox"/>	Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse
Fullstendig metodevurdering	<input type="checkbox"/>	

Hovedkilder til informasjon

Hovedkilder for metodevarselet er:

- 1) Fenfluramine - Fintepla - Dravet syndrome - low-dose formulation. (12.07.2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/fenfluramine/>
- 2) Fenfluramine - Orphan - EMEA/H/C/003933. EMA. (24.06.2019). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-24-27-june-2019-meeting_en.pdf
- 3) Orientering om nyt lægemiddel: Fenfluramine. (10. januar 2019). (Horizon Scanning). København: Amgros. Tilgjengelig fra: https://amgros.dk/media/1171/fenfluramine_seizures-associated-with-dravet-syndrom_nyt-lm.pdf
- 4) Caroline Lund, Anna Bremer, Morten I. Lossius, Kaja Kristine Selmer, Eylert Brodtkorb, Karl O. Nakken. Dravets syndrom som årsak til epilepsi og utviklingshemning. Tidsskr Nor Legeforen 2012; 132: 44-7 doi: 10.4045/tidsskr.11.0539. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2012/01/oversiktsartikkel/dravets-syndrom-som-arsak-til-epilepsi-og-utviklingshemning>
- 5) Schoonjans AS, et al. (2017). 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. 33(10), 1773-1781. Tilgjengelig fra: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2017.1355781>
- 6) Brigo F, et al (2017). Antiepileptic drugs for the treatment of infants with severe myoclonic epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. (5), CD010483. Tilgjengelig fra: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010483.pub4/full>
- 7) Diagnos och behandling av epilepsi: En systematisk översikt och utvärdering av medicinska, hälsoekonomiska, sociala och etiska aspekter. (2018). (SBU-rapport nr 281). Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Tilgjengelig fra: <https://www.sbu.se/sv/publikationer/SBU-utvarderar/1-diagnos-och-behandling-av-epilepsi/>
- 8) Fenfluramine for treating Dravet syndrome [ID1109]. (2019). (In development [GID-TA10373]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10373/documents>
- 9) Fenfluramine for Dravet syndrome – first line. (2016). Birmingham, UK: NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/fenfluramine-for-dravet-syndrome-first-line/>
- 10) Vigabatrin (Kigabeg) som monoterapi til behandling av infantile spasmer (Wests syndrom) og til kombinasjonsbehandling av resistent partiell epilepsi hos spedbarn og barn. (2018). (Metodevarsel LM nr 106_2018). Oslo: MedNytt. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/legemidler/vigabatrin-kigabeg-som-monoterapi-til-behandling-av-infantile-spasmer-wests-syndrom-og-til-kombinasjonsbehandling-av-resistent-partiell-epilepsi-hos-spedbarn-og-barn>

Dato for første publisering 25.10.2019
Siste oppdatering 25.10.2019