

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT 142-2023/V1/05072023**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de fenfluramina (Fintepla®) en el tratamiento de las crisis convulsivas asociadas al síndrome de Dravet

Fecha de publicación: 05/07/2023

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Dravet (SD) es una forma grave de encefalopatía epiléptica caracterizada por crisis refractarias que se presentan antes del primer año de edad, lo que conlleva la discapacidad intelectual y motora en la infancia con dependencia en la edad adulta (1).

Las crisis son de distintos tipos: generalizadas, tónico clónicas, ausencias atípicas, espasmos mioclónicos, crisis focales o más típicamente hemiconvulsivas. Con frecuencia se inducen por aumento de temperatura corporal, en relación con fiebre, vacunaciones, actividad física, baños en agua caliente, entre otras. Son frecuentes las crisis de larga duración y el estatus epiléptico (EE). Habitualmente, las crisis debutan entre los 2 y 18 meses, preferentemente entre los 2 y los 6 meses, y van cambiando con la edad del niño. Las primeras en aparecer son las crisis febriles, típicas y atípicas. Las crisis mioclónicas se inician entre el año y dos años de vida. A partir de los dos años aparecen las ausencias atípicas, a menudo, prolongadas. En los niños mayores y adolescentes predominan las crisis focales, desapareciendo las mioclónicas y las ausencias, y las crisis generalizadas tienden a predominar durante el sueño. La respuesta a los fármacos antiepilépticos (FAE) es mala, especialmente a aquellos que actúan bloqueando los canales de sodio dependientes de voltaje, los cuales pueden empeorar las crisis. Además de epilepsia, a partir del primer año de vida se aprecia un retraso en el desarrollo, con retraso intelectual, con importante alteración de lenguaje, y alteraciones de comportamiento, con hiperactividad e irritabilidad, siendo frecuentes los rasgos autistas. Estas alteraciones del neurodesarrollo son provocadas por la propia enfermedad, pero se acentúan si las crisis son tratadas de forma inadecuada. Los pacientes presentan también progresivamente alteraciones motoras, con ataxia y una marcha característica (marcha agazapada). Incluso, pueden apreciarse rasgos parkinsonianos. Finalmente, la enfermedad se asocia a un riesgo de muerte súbita (SUDEP, por sus siglas en inglés), más elevado de lo que se aprecia en otras epilepsias farmacorresistentes. Debido a todo este complejo sintomático, los pacientes son grandes dependientes en la edad adulta.

En lo que respecta a la etiología, el SD se asocia con mutaciones en el gen SCN1A en el 80% de los casos. En la mayoría de los casos son mutaciones *de novo* que provocan cambios muy importantes en la estructura de la proteína (mutaciones *nonsense*, en la que la proteína sintetizada es

más corta y pierde la función). También pueden darse casos con mutaciones *missense*, en la que la proteína sintetizada mantiene la longitud normal, pero con alteración de la función, habitualmente en familias con síndrome GEFS+ (*Genetic Epilepsy with Febrile Seizures Plus*). Se han descrito cuadros clínicos similares, provocados por mutaciones en diferentes genes, entre los que se encuentran SCN2A, SCN8A, SCN9A, SCN1B, GABRA1, GABRG2, o PCDH19 (1,2).

El SD es una enfermedad rara. La incidencia anual en España es aproximadamente de entre 2,5 a 6,4 casos cada 100.000 nacimientos y la prevalencia es del 3-6 % de las epilepsias de inicio en la infancia, además, afecta a varones y mujeres en proporción similar. Se diagnostica sobre todo en niños (77,4% frente a 22,6% en adultos como promedio) (3,4).

La tasa de mortalidad para el SD es del 15-20%. Las causas de muerte más comunes son: la SUDEP, siendo la tasa la más alta entre las epilepsias (5) - y el EE (6). El deterioro intelectual afecta a casi todos los pacientes y es grave en el 50% de los casos. La muerte durante la infancia es común y puede deberse a EE, ahogamiento o accidentes (7).

Los objetivos del tratamiento son: controlar las crisis, evitar el EE y mejorar la calidad de vida de pacientes y cuidadores (3). Conseguir eliminar totalmente las crisis es prácticamente imposible. La complejidad clínica debido a los múltiples tipos de crisis epilépticas, así como la resistencia a FAE, hacen necesaria la polimedicación. En cualquier caso, siempre hay que intentar evitar una elevada carga farmacológica para no provocar efectos secundarios, especialmente aquellos que supongan un empeoramiento de otros síntomas de la enfermedad, como el deterioro cognitivo o los cuadros de agitación o agresividad. La polimedicación también obliga a tener en cuenta la posibilidad de interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas, que obliguen a ajustes de dosis de los FAE empleados.

Actualmente cuentan con la autorización para SD: estiripentol (STP) asociado a valproato (VPA) y clobazam (CLB), y cannabidiol (CBD) asociado a CLB (8,9,10).

De acuerdo a la mayoría de guías, los FAE de primera línea son VPA y CLB. Si las crisis no se controlan adecuadamente se pueden usar STP o CBD. El topiramato (TPM) es también una opción, aunque tiene el inconveniente de que puede agravar el trastorno cognitivo del paciente. De acuerdo a la evidencia, la combinación de

VPA, CLB y STP mejora la eficacia. STP se suele utilizar cuando dos FAE no han funcionado. Otras opciones incluyen etosuximida (solo para tratar las ausencias), levetiracetam (LEV), clonazepam (CNP), zonisamida (ZNS) y fenobarbital (PB) (11). Deben evitarse los FAE que actúan bloqueando los canales de sodio dependientes de voltaje, como fenitoína, carbamacepina, oxcarbacepina, eslicarbacepina, lacosamida, rufinamida y lamotrigina (LTG), así como la vigabatrina, por el riesgo de empeorar las crisis, al menos en el SD provocado por mutaciones en SCN1A.

Los FAE empleados en el manejo agudo de las crisis no son objeto de este informe.

Entre los tratamientos no farmacológicos se emplean la dieta cetogénica o la estimulación del nervio vago (ENV) (12,13).

A pesar de los tratamientos existentes, la mayoría de los pacientes son farmacorresistentes, por lo que se hace necesario disponer de nuevos fármacos con mecanismos de acción alternativos para el control de la sintomatología de esta enfermedad.

En la tabla 1 del anexo se muestran las alternativas terapéuticas similares para el SD.

FENFLURAMINA(FFA) (FINTEPLA®) (7, 14)

Fenfluramina hidrocloreto (HCl), (Fintepla®) está indicado para el tratamiento de las crisis convulsivas asociadas al SD, como tratamiento complementario a otros medicamentos antiepilépticos para pacientes a partir de los 2 años de edad. Fue designado como medicamento huérfano en diciembre de 2013.

Se presenta como solución oral (2,2 mg/ml). Puede tomarse con o sin alimentos.

Es compatible con la mayoría de las sondas de administración gástrica y nasogástrica de alimentación enteral. También es compatible con una dieta cetogénica.

La dosis inicial recomendada es de 0,1 mg/kg administrada dos veces al día, que puede aumentarse semanalmente según sea necesario y tolerado. Para los pacientes que no reciben STP concomitante, la dosis máxima diaria de FFA es de 0,35 mg/kg dos veces al día, sin exceder una dosis diaria total de 26 mg. Para los pacientes que toman STP concomitante, la dosis máxima diaria de mantenimiento de FFA es de 0,2 mg/kg dos veces al día, sin exceder una dosis diaria total de 17 mg. En los pacientes que requieren una titulación rápida la dosis puede incrementarse cada 4 días. Cuando se interrumpe el tratamiento la dosis debería ser disminuida de forma gradual.

La FFA se aprobó en Europa en los años 60, y en los Estados Unidos, en los 70 para el tratamiento de la obesidad en adultos. Se utilizaban dosis elevadas, entre 60 y 120 mg/día, combinada con fentermina. A finales de la década de 1990, el medicamento que combinaba FFA y fentermina se retiró del mercado mundial debido a su

asociación con anomalías de las válvulas cardíacas, ya que se observó que la asociación de ambos principios activos incrementaba la prevalencia de valvulopatías (15, 16, 17). En su revisión de 1999, la EMA consideró inaceptable el perfil de seguridad de la FFA para el tratamiento de la obesidad en las condiciones prescritas de uso y la relación beneficio/riesgo desfavorable (7).

Posteriormente, sin embargo, los estudios abiertos a largo plazo en pacientes con SD (aproximadamente 30 años de tratamiento) en Bélgica sugirieron la eficacia y seguridad del clorhidrato de FFA a dosis bajas (dosis media 0,34 mg/kg/día (0,12-0,90 mg/kg/día)), en el control de las crisis en pacientes con SD. (18,19).

Con estos antecedentes, se ha creado un programa de acceso controlado para prevenir el uso fuera de indicación autorizada en la ficha técnica y corroborar que los médicos prescriptores han sido informados sobre la necesidad de la monitorización ecocardiográfica durante el tratamiento.

Farmacología (14)

FFA es un agente de liberación de serotonina y, por tanto, estimula múltiples subtipos de receptores 5-HT mediante la liberación de serotonina. Podría reducir las crisis epilépticas actuando como un agonista específico de los receptores de serotonina en el cerebro, incluyendo los receptores 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, y también por actuar en el receptor sigma-1. Se desconoce el mecanismo de acción preciso de la FFA en el SD.

Eficacia (7)

La eficacia se evaluó mediante dos ensayos clínicos de fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. El estudio 1 y la cohorte 2 del estudio 2 (previamente 1504). Ambos estudios tienen una metodología casi idéntica.

La variable principal en ambos estudios fue el cambio en la media de frecuencia de crisis convulsivas (CSF, por sus siglas en inglés *convulsive seizure frequency*) por 28 días entre el periodo basal y los periodos de titulación y mantenimiento (T+M) comparado con placebo.

Las variables secundarias más importantes incluyeron la proporción de sujetos (n [%]) que alcanzaron una reducción \geq al 50% en la frecuencia de las crisis convulsivas desde el periodo basal (BL) al periodo T+M.; y duración del intervalo más largo sin crisis convulsiva durante los periodos titulación y mantenimiento (T+M, días).

Otras variables secundarias fueron el número de pacientes con una reducción profunda (\geq 75%) y del 100% en la frecuencia de crisis convulsivas con respecto al periodo basal, así como la valoración del efecto sobre la calidad de vida (CGI-I, por sus siglas en inglés), calidad de vida en la epilepsia infantil y calidad de vida pediátrica mediante la escala de puntuación genérica PedsQL.

La dosificación de FFA es como FFA HCl en ambos estudios.

Estudio 1 (7, 20)

El estudio 1 fue un ensayo de fase 3, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo. El objetivo principal fue demostrar la superioridad de FFA 0,7 mg/kg/día frente a placebo como terapia complementaria en el tratamiento del SD en función del cambio en la media de CSF por 28 días entre el periodo inicial y el periodo combinado (T+M).

Consistió en un periodo basal (BL – periodo anterior al inicio del tratamiento con FFA o placebo) de 6 semanas de duración, seguido de un periodo de titulación (T) de 2 semanas de duración y un periodo de mantenimiento (M) de 12 semanas de duración, con un total de 14 semanas de tratamiento. Se incluyeron varones y mujeres de 2-18 años con diagnóstico de SD no controlado con FAE, que tuvieron 4 crisis epilépticas (tónicas, tónico atónicas, tónico clónicas o clónicas) en un periodo de 4 semanas en las últimas 12 semanas antes del periodo de selección. No se modificó la medicación ni se realizaron intervenciones durante al menos 4 semanas antes del periodo de selección. El uso de STP fue un criterio de exclusión.

Los sujetos elegibles (N=119) fueron aleatorizados en una proporción 1: 1: 1 a una de dos dosis de FFA (0,7 mg/kg/día [N=40] o 0,2 mg/kg/día [N=39] divididas en dos dosis diarias (BID), hasta un máximo de 26 mg/día) utilizando una dosis intermedia de 0,4 mg/kg/día para la titulación o placebo (N=40).

Un total de 110 (92,4%) sujetos completaron el estudio: 37 (92,5%) sujetos en el grupo de placebo, 39 (100%) sujetos en el grupo FFA 0,2 mg/kg/día y 34 (85,0%) sujetos en el grupo de FFA 0,7 mg/kg/día. De los 9 sujetos que no completaron el estudio, 3 fueron del grupo placebo y 6 del grupo de FFA 0,7 mg/kg/día. Las razones de la discontinuación temprana para los 3 sujetos del grupo placebo fueron retirada por el sujeto (padre o tutor legal) (2 sujetos [5,0%]), y falta de eficacia (1 sujeto [2,5%]). Las razones de la discontinuación prematura para los 6 del grupo de FFA 0,7 mg/kg/día fueron eventos adversos (EA) (5 sujetos [12,5%]), y retirada por el sujeto (1 sujeto [2,5%]).

La edad media (desviación estándar, DE) de los pacientes incluidos fue de 9,0 (4,65) años, con un rango de 2 a 18 años. La mayoría de los pacientes tenían ≥ 6 años (73,9%), fueron varones (53,8%) y caucásicos (82,4%). Todos los pacientes incluidos estaban inadecuadamente controlados con al menos un medicamento antiepiléptico, con o sin ENV y/o dieta cetogénica. Los tratamientos antiepilépticos más utilizados antes del estudio fueron CLB (83,2%), LEV (79,0%), TPM (68,9%), VPA semisódico/sodio (68,1%), STP (48,7%), ZNS (43,7%), PB (40,3%), dieta cetogénica (37,8%), LTG (27,7%), CBD (26,9%), CNP (26,9%) y ácido valproico (26,1%). La mayoría (97,6%) recibió entre 1-4 FAE. Los medicamentos antiepilépticos concomitantes de uso más frecuente (≥ 25 % general) fueron el VPA (59,6 %), el CLB (58,8 %) y el TPM (25,2 %).

Se analizaron 5 poblaciones: la población de reclutados, la ITT (aleatorizados), la ITTm (todos los aleatorizados que recibieron al menos una dosis de FFA o placebo y de los cuales se recogió al menos una semana de datos del diario) la población por protocolo (PP) y la población de seguridad. Los 119 sujetos aleatorizados recibieron al menos 1 dosis de FFA o placebo y tenían al menos 1 semana de datos diarios; por lo tanto, las poblaciones de ITT y ITTm son idénticas. La variable principal, así como las variables secundarias relevantes se evaluaron en la población ITTm.

Variable principal (Cambio porcentual en el número total de convulsiones durante el periodo de tratamiento comparado con el periodo basal)

La media basal de la CSF por 28 días fue de 32,95; 47,17 y 46,07 en el grupo de FFA 0,7 mg/kg/día, de FFA 0,2 mg/kg/día y de placebo, respectivamente (Tabla 1). La media de CSF por 28 días en los periodos T+M fue 18,9; 29,2 y 40,6 para FFA 0,7 mg/kg/día, FFA 0,2 mg/kg/día y placebo, respectivamente. La CSF media de los mínimos cuadrados por 28 días era 7,9 y 21,8 para el grupo de FFA 0,7 mg/kg/día y para el grupo placebo, respectivamente. La reducción porcentual en la CSF basal-ajustada entre el grupo de FFA 0,7 mg/kg/día fue de 63,9% (49,40; 74,22) (IC 95%) y para el grupo con 0,2 mg/kg/día fue de 33,7% (7,06; 52,77) (IC 95%) comparados con placebo (Tabla 1).

Tabla 1. Frecuencia de crisis convulsivas por 28 días: periodo basal y periodo T+M (7)

	PLACEBO (N=40)	FFA 0,2mg (N=39)	FFA 0,7mg (N=40)
Resumen de estadística basal			
Media (DE)	46,07 (40,70)	47,17 (99,64)	32,95 (31,48)
Mediana	31,39	17,50	21,17
Mín Max	3,3; 147,3	4,8; 623,5	4,9; 127,0
Resumen de estadística del periodo T+M			
Media (DE)	40,56 (39,748)	29,23 (40,169)	18,89 (32,08)
Mediana	26,03	14,33	5,42
Mín Max	3,2; 180,6	0,0; 202,11	0,0; 169,9
Estimación de la diferencia porcentual comparado con placebo IC 95%			
		33,74 (7,06- 52,77)	63,89 (49,40- 74,22)
<i>DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza</i>			
<i>T+M: periodos de titulación y mantenimiento</i>			

Variables secundarias

La proporción de sujetos (n [%]) de ITTm que alcanzaron una reducción mayor o igual al 50% en la CSF desde el BL al periodo T+M (DE) fue 5 (12%), 15 (28%) y 27 (68%) para placebo, la dosis 0,2mg/kg/día y la dosis 0,7mg/kg/día, respectivamente (ver tabla 3 del anexo).

El intervalo más largo entre crisis convulsivas en la ITTm en días (DE) fue de 10,6 (6) para el grupo placebo, 26 (31,7) para el grupo con la dosis de 0,2mg/kg/día y 32,9 (27,5) para el grupo con la dosis 0,7 mg/kg/día alcanzando significación estadística para ambas dosis de FFA frente a placebo (ver tabla 3 del anexo). En cuanto a la variable secundaria número de pacientes con una reducción profunda ($\geq 75\%$) y del 100% en la frecuencia de crisis convulsivas con respecto al periodo basal, se observó que un número significativamente mayor de pacientes en la ITTm tratados con FFA alcanzaron una reducción profunda ($\geq 75\%$) de la CSF mensual respecto al inicio (ver tabla 3 del anexo).

La mejora global de los pacientes fue calificada por los padres/cuidadores y los investigadores mediante la escala CGI-I (Clinical Global Impression – Improvement) (22). Las calificaciones en la escala de 7 puntos eran de 1 o mucha mejoría, 4 o sin cambios a 7 o mucho empeoramiento. Se observó que los pacientes del grupo de FFA, comparado con el grupo placebo, habían obtenido mejores puntuaciones en la escala CGI-I, y mostraron significancia estadística. (Ver tabla 5 del anexo).

La calidad de vida pediátrica se midió mediante la escala de puntuación genérica PedsQL (23), que evalúa el funcionamiento físico, emocional, social y escolar por parte de los padres/cuidadores en una escala de 0 a 100 (más puntuación significa mejor calidad de vida). Sobre la base de la mínima diferencia clínicamente significativa de 5 puntos, los datos observados sugieren que la FFA 0,7 mg/kg/día mejoró la calidad de vida de los pacientes en comparación con el grupo placebo, mostrando resultados estadísticamente significativos (Ver tabla 5 del anexo). En este estudio, también se evaluó la calidad de vida haciendo uso de la escala de calidad de vida en la epilepsia infantil (*The Quality of Life in Childhood Epilepsy Scale*) (24): los padres/cuidadores completan un cuestionario donde se evalúa cómo afecta la epilepsia al funcionamiento cotidiano de su hijo en diversas situaciones de la vida/áreas, incluyendo actividades físicas, bienestar, cognición, actividades sociales, el comportamiento y la salud en general. La puntuación total se expresa en una escala de 0 a 100, donde los valores más altos representan una mejor calidad de vida. Los resultados del análisis de esta última escala no fueron estadísticamente significativos. (Ver tabla 5 del anexo).

Estudio 2 (previamente 1504) (7.21)

El estudio 2 constaba de 2 partes. La primera parte (Cohorte 1) fue un estudio abierto en 18 sujetos con SD para evaluar la farmacocinética (FC) y la seguridad para definir la dosis de FFA que se utilizaría en la Cohorte 2, cuando se añadió FFA a un régimen que incluía STP. La

segunda parte (Cohorte 2) fue un estudio de fase 3, doble ciego, aleatorizado, de 2 brazos, controlado con placebo para evaluar FFA en combinación con STP, VPA y/o CLB.

Consistió en un periodo basal (BL) de 6 semanas de duración, seguido de un periodo de titulación (T) de 3 semanas de duración y un periodo de mantenimiento (M) de 12 semanas de duración.

Los criterios de inclusión y exclusión en el estudio 2 fueron similares al estudio 1. La diferencia más importante fue el requisito de que el tratamiento con STP (más CLB y/o VPA) fuera estable, mientras que el tratamiento con STP fue un criterio de exclusión en el estudio 1. El criterio de inclusión de al menos 4 crisis convulsivas cada 4 semanas del estudio 1 no se requirió para el estudio 2.

Los sujetos seleccionados (N=87) fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a FFA 0,4 mg/kg/día (N=43) repartidos en 2 tomas diarias (dosis máxima de 17 mg/día) o placebo (N=44). La aleatorización se estratificó por edad (< 6 años, ≥ 6 años) para garantizar el equilibrio entre los regímenes de tratamiento y aproximadamente el 25% de los sujetos estaban en cada grupo de edad. El fármaco del estudio se proporcionó en una concentración 2,5 mg/ml de FFA HCl. Como características basales referentes a los ataques: los pacientes en el grupo FFA tuvieron una mediana de 14 crisis por mes, frente a 11 en el grupo placebo, en el caso de su promedio mensual fue 28 y 22 para FFA y placebo, respectivamente.

Un total de 77 sujetos (88,5%) completaron el estudio: 41 (93,2%) en el grupo de placebo y 36 (83,7%) en el grupo de FFA 0,4 mg/kg/día. Los diez sujetos que no completaron el estudio fue por EA o falta de eficacia (3 del grupo placebo y 7 del grupo de tratamiento). Todos los sujetos debían haber estado recibiendo un mínimo de STP más CLB y/o VPA durante el estudio. Todos los sujetos recibieron al menos 2 FAE; la mayoría recibieron 3 o 4 FAE (51,7% y 36,8%, respectivamente). Hubo más sujetos en el grupo de FFA 0,4 mg/kg/día que recibieron 5 FAE (7 sujetos) en comparación con el grupo de placebo (1 sujeto). Esta cohorte más pequeña de sujetos poli medicados (5 FAE) podría considerarse más refractaria que los sujetos con menos FAE y se inclinó más hacia el grupo de FFA 0,4 mg/kg/día.

La edad media en años (DE) fue de 9,1 (4,8), la mayoría tenían ≥ 6 años (72,4%), varones (57,5%) y caucásicos (59,8%).

Se analizaron 5 poblaciones: las mismas del estudio 1. La población de seguridad, mITT y la ITT fueron idénticas. La variable principal y las variables secundarias relevantes se analizaron en la mITT.

Variable principal (Cambio porcentual en el número total de convulsiones durante el periodo de tratamiento comparado con el periodo basal)

La media basal de CSF por 28 días fue de 21,6, y 27,9 en el grupo placebo y de FFA 0,4 mg/kg/día, respectivamente. La media CSF por 28 días en los periodos T+M fue 20,97 y 24,72 para placebo y FFA 0,4 mg/kg/día, respectivamente.

El modelo da una estimación de la diferencia porcentual en la CSF basal-ajustada de 54,0% (35,6 a 67,2), ($p < 0,001$) entre el grupo de FFA 0,4 mg/kg/día y el placebo (IC del 95%).

Variables secundarias

La proporción de sujetos (n [%]) de ITTm que alcanzaron una reducción \geq al 50% en la CSF desde el periodo BL al periodo T+M fue 2 (4,5) y 23 (53,5) para placebo y la FFA 0,4mg/kg/día, respectivamente ($p < 0,001$).

El intervalo más largo entre crisis convulsivas en la ITTm en días (DE) fue de 13,43 (7,5) para placebo y 29,70 (27,3) para FFA 0,4mg/kg/día ($p = 0,004$).

La proporción de sujetos [%] de ITTm que alcanzaron una reducción \geq al 75% en la CSF desde el periodo BL al periodo T+M fue de 35% en el grupo que recibió FFA + STP, frente a 2% en el grupo placebo + STP. La proporción de sujetos [%] que alcanzaron una reducción del 100% en la CSF mensual respecto al inicio fue del 2% en el grupo FFA +STP frente a 0% en el grupo con placebo +STP, pero en este caso no resultó estadísticamente significativo (ver tabla 3 del anexo).

En lo que respecta a los cambios en la puntuación de la escala IGC S/C, se observó que una mayor proporción de los pacientes que habían recibido FFA + STP comparado con los que habían recibido placebo + STP, comunicaron una mejora en su situación general respecto a su estado basal. La mejora fue clasificada como “muchísima mejoría” o “muchísima mejoría”, tanto por el investigador [72% en el grupo de FFA 0,4mg/kg/día ($p < 0,001$) y 32% en el grupo de placebo], como la reportada por los padres/cuidadores [61% en el grupo de FFA 0,4mg/kg/día ($p = 0,009$) y 36% en el grupo de placebo]. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en la escala Quality of Life in Childhood Epilepsy Scale ni en la escala Pediatric Quality of Life Inventory.

Los datos presentados, de ambos estudios, para la población adulta son muy limitados. Se analizaron los datos de un subgrupo de 7 pacientes entre 18 y 19 años de edad en el momento de la administración de la primera dosis en los estudios doble ciego 1 y 2 (4 pacientes en el grupo placebo, 1 en 0,4 mg/kg de FFA y 2 en 0,7 mg/kg de FFA). En el grupo de placebo (n= 4), el % de cambio en la CSF varía de +18,0 a - 36%. En el grupo de FFA (n = 3), el % de cambio desde el valor inicial en la CSF varía de -67,4 % a -96,1%. La tabla 2 del anexo muestra los resultados del análisis primario de la variable principal para ambos estudios.

Estudio 1503 (Estudio de extensión abierto) (25)

Como apoyo a los estudios pivotaes, se dispone de datos publicados del estudio de extensión abierto, actualmente en marcha, de los Estudios 1 y 2 (n=232) para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de FFA en SD a largo plazo (mediana de seguimiento de 256 días (rango 58-634 días). Tras 24 meses adicionales del tratamiento con FFA, la mediana del porcentaje de cambio en la CSF mensual respecto al inicio del tratamiento fue una reducción del

66,8% ($p < 0,0001$). Aproximadamente un 64,4 % de los pacientes lograron una reducción clínicamente relevante (≥ 50 %) y el 41,2% de los pacientes lograron una reducción profunda (≥ 75 %) de la CSF respecto al inicio. Estos resultados son similares a los obtenidos en el Programa de Acceso Temprano Europeo (EAP, por sus siglas en inglés) (26). Los datos de eficacia en práctica clínica real con un seguimiento de hasta 12 meses (25), muestran también resultados similares a los estudios pivotaes, pero con una media de dosis inferior (media $0,39 \pm 0,15$ mg/kg/día) a las recomendadas en ficha técnica de FFA (14).

Seguridad (7,14,20,21)

La base de datos de seguridad incluye a los pacientes de los dos estudios fase 3 completados (N=112 [N=79 estudio 1 y N=43 estudio 2]) y a los pacientes (N=330) del estudio fase 3 de extensión abierto en curso.

La exposición fue de 16 a 17 semanas en los estudios pivotaes incluyendo: 2-3 semanas de titulación, 12 semanas de mantenimiento y 2 semanas de reducción de dosis. En el estudio de extensión 327 pacientes estuvieron expuestos durante más de 20 meses (mediana de seguimiento de 23,9 meses (rango 0,2–42,6 meses) (27).

Los pacientes incluidos tenían una edad media de 9 años en los estudios pivotaes y 11 años en el estudio de extensión. Se incluyeron más hombres (55%) que mujeres. Las características basales como peso, talla, proporción de etnias y tratamientos concomitantes estaban balanceados entre los grupos placebo y tratamiento.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia son disminución del apetito (44,2%), diarrea (30,7%), pirexia (25,6%), fatiga (25,6%), infección del tracto respiratorio superior (20,4%), letargo (17,5%), somnolencia (15,4%) y bronquitis (11,6%).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron pérdida de apetito (34,4% con FFA vs 8,3% placebo, respectivamente), nasofaringitis (14,8% vs 23,8%), anomalías en el ecocardiograma (16,4% vs 6,0%), letargia (13,9% vs 4,8%), EE (7% vs 2%), crisis epilépticas (7,4% vs 14,3%), somnolencia (10,7% vs 7,1%), pirexia (16,4% vs 14,3%), fatiga (15,6% vs 3,6%), diarrea (23,8% vs 7,1%). Desórdenes psiquiátricos (25% vs 7%), incluyendo comportamiento anormal (6% vs 1%) e irritabilidad (4% vs 2%). Las posibles reacciones adversas de especial interés evaluadas fueron: enfermedad valvular cardíaca, hipertensión arterial pulmonar, crisis epilépticas, disminución de peso, cambio en la glucosa y la prolactina.

Disminución del apetito y pérdida de peso.

En los ensayos controlados de niños y adultos jóvenes con SD, 34,4% de los pacientes tratados con FFA tenían disminución del apetito, en comparación con el 8,3% de los pacientes que recibieron placebo y aproximadamente el 18,9% de los pacientes tratados con FFA tuvieron una disminución de peso mayor o igual al 7% con respecto a su peso inicial, en comparación con el 2,4% de los pacientes

que recibieron placebo. La disminución del apetito y del peso pareció estar relacionada con la dosis. La mayoría de los sujetos ganaron peso en el tiempo mientras continuaban el tratamiento con FFA.

Estado epiléptico

En los ensayos clínicos de fase 3, la frecuencia observada de EE registrado como evento adverso emergente tras tratamiento, fue del 2,4% en el grupo placebo y 6,6% en el grupo de FFA. No hubo interrupciones debido al EE.

Cognición

Para valorar la función ejecutiva y de cognición se emplearon las escalas *Behavior Rating Inventory of Executive Function* (BRIEF) o el BRIEF-P (en niños entre 2 y 5 años) al inicio del estudio y después de 7 y 14 semanas del tratamiento. La escala posee 3 puntajes de índice: el *Behavioral Regulation Index*, el *Metacognition Index* y el *Global Executive Composite* (28). En el estudio 1 se observó una mejoría en las 3 escalas en ambas dosis, siendo mayor la mejoría, y estadísticamente significativo, con la dosis de 0,7 mg/kg/día. (Ver tabla 6 del anexo). Sin embargo, en el Estudio 2 no se observaron diferencias significativas entre ambos brazos.

Evaluaciones de seguridad ecocardiográficas de enfermedad cardíaca valvular

Ningún paciente desarrolló enfermedad cardíaca valvular en los estudios doble ciego (20,21), durante el estudio abierto con tratamiento de hasta 3 años de duración (27) o en los estudios en práctica clínica real, que incluyeron un total de 149 pacientes con un seguimiento de hasta 12 meses en el contexto del EAP en Europa, que incluye datos de pacientes españoles (26,29). Además, no se ha reportado ningún caso de valvulopatía ni de hipertensión arterial pulmonar tras una exposición de 1.185,3 años-persona tratados con FFA en el SD (30).

De acuerdo a una publicación del año 2000 de la evidencia previamente existente de FFA en 1473 pacientes en EEUU, cabe mencionar que el seguimiento de los estudios controlados fue inferior a los 6 meses y 128 pacientes recibieron FFA durante más de 2 años. En esa publicación se concluye que, según sus datos, el uso de dexfenflamina y fentermina/FFA con dosis de 60-120 mg/día se asocia con un aumento en la prevalencia de regurgitación aórtica según los criterios ecocardiográficos de la FDA, pero no se asoció con un aumento en la prevalencia de regurgitación mitral, según los criterios de la FDA ni con eventos cardíacos graves (31).

Se informó de indicios de insuficiencia de la válvula mitral en el 17,9% de los sujetos en el grupo de 0,2 mg/kg/día (n = 7/39), 22,5% en el grupo de 0,7 mg/kg/día (n = 9/40), 20,9% en el grupo de 0,4 mg/kg/día (n = 9/43) y 9,5% en el grupo de placebo (n = 8/84). Se informó de regurgitación mitral leve en el 2,3% del grupo de 0,4 mg/kg/día (n = 1/43) y de indicios de regurgitación aórtica en el 7,9% de los sujetos en el grupo de 0,7 mg/kg/día (n = 3/40) (7). Sin embargo, los indicios y la regurgitación mitral leve aórtica son hallazgos no patológicos según la definición de las

Guías ESC y ERS 2015 (32). Todas las incidencias informadas fueron transitorias.

Se informaron tres muertes durante los ensayos, todas por muerte súbita en pacientes tratados con FFA, pero ninguna se consideró relacionada con la medicación de estudio.

Datos en adultos

En los estudios de fase 3 se incluyeron 7 pacientes adultos entre 18 y 19 años en el momento de la primera dosis. Los datos de seguridad en estos 7 pacientes son demasiado limitados para obtener conclusiones sobre la seguridad de la FFA en adultos sin tratamiento previo con FFA. Por otro lado, en un EAP en la UE se incluyeron 24 pacientes mayores de 18 años (de un total de 149) en una cohorte *de novo*. Aunque el número de pacientes es muy limitado, los datos de eficacia y seguridad en adultos no difieren de lo referido en la población pediátrica (7,26).

Uso concomitante con FAE utilizados para tratar las convulsiones asociadas al SD.

FFA no presenta interacciones con otros FAE frecuentemente utilizados para las convulsiones asociadas al SD como el CLB, VPA, CBD o TPM, pudiendo ser combinado con cualquiera de ellos sin necesidad de ajustar las dosis de los FAE concomitantes ni restringirse a un FAE concreto.

STP en combinación con FFA aumenta el Área Bajo la Curva (AUC) de FFA.

DISCUSIÓN

FFA ha sido autorizada para el tratamiento de las crisis epilépticas asociadas a SD como un tratamiento complementario a otros antiepilépticos en pacientes mayores de dos años. Esta autorización se basa en la demostración de su eficacia mediante la reducción de la CSF a los 28 días (7,14), así como la proporción de sujetos que alcanzaron una reducción mayor o igual al 50% en la CSF.

La población estudiada se considera representativa y extrapolable. Los datos en adultos son limitados y no se dispone de datos en menores de 2 años, siendo este un subgrupo relevante debido al inicio precoz de la enfermedad.

En el estudio 1, el tratamiento con FFA alcanzó una reducción de la CSF de 32,95 a 18,89 en el grupo de 0,7 mg/kg/día comparada a la reducción de 46,07 a 40,56 en el grupo placebo, una reducción del 63,9% para 0,7 mg/kg/día. Se respaldó la relevancia clínica mediante el análisis de los respondedores $\geq 50\%$, donde el 70% de los sujetos del grupo 0,7 mg/kg/día alcanzó una reducción del 50% comparada al 7,5 % del grupo placebo. Sin embargo, como los sujetos no tomaban STP se debería tener en cuenta si un efecto comparable se hubiese alcanzado optimizando el tratamiento antiepiléptico mediante la inclusión de STP. Estos resultados se ven refrendados con las variables secundarias adicionales de reducción profunda

($\geq 75\%$) y del 100% de la CSF mensual respecto al inicio (ver tabla 3 del anexo).

FFA ha demostrado incrementar el intervalo más largo entre crisis convulsivas frente a placebo de forma estadísticamente significativa.

Se observó que la odds ratio para la variable secundaria varía considerablemente en los análisis de sensibilidad, lo que hace que esta estimación no sea fiable. Cabe resaltar que no hubo mejoría en algunas variables clínicamente relevantes como el riesgo de crisis prolongadas o el EE. De hecho, el porcentaje de pacientes con EE fue mayor con el tratamiento activo (35% para los pacientes con 0,7 mg/kg/día) que con placebo (25%). De manera similar, la probabilidad de que una crisis epiléptica durara más de 10 minutos fue de 4,82 en el grupo de 0,7 mg/kg/día en comparación con 2,38 en el grupo de placebo.

En el estudio 2 (previamente 1504), FFA demostró eficacia en la variable principal. El CSF medio fue 21,62 al inicio y 20,97 al final del período T+M para el grupo placebo, mientras que el CSF medio disminuyó de 27,90 al inicio a 24,72 al final del período T+M para el grupo FFA 0,4 mg/kg/día. Un 54,0 % (IC del 95%: 35,6%, 67,2%) de mayor reducción para el grupo activo. La relevancia clínica de la reducción fue respaldada por el análisis de respuesta del 50% en el que el 53,5% de los pacientes con 0,4 mg/kg/día lograron una reducción del 50% en comparación con el 4,5% de los pacientes con placebo. Sin embargo, al igual que en el estudio 1, hubo una mayor incidencia de EE en el grupo activo (32,6%) en comparación con el grupo placebo (18,2%). No obstante, en un estudio alemán, multicéntrico, observacional retrospectivo (n=78), con una duración media de 255 días, se observó que la incidencia de EE se reducía de un 28% a un 14% y una $p=0,005$ comparando antes y después de administrar FFA (33). El número de pacientes de este estudio es bajo, y podría estar influenciado por la edad de los pacientes incluidos, ya que el EE es más frecuente en los extremos de la vida (34), por lo que son necesarios más estudios para poder establecer unas conclusiones más sólidas respecto al uso de FFA y el EE.

En el estudio 2, al igual que en el estudio 1, FFA también demostró incrementar el intervalo más largo entre crisis convulsivas frente a placebo + STP de forma estadísticamente significativa. Estos resultados se ven refrendados con las variables secundarias adicionales de reducción profunda ($\geq 75\%$) y del 100% de la CSF mensual respecto al inicio (ver tabla 3 del anexo).

En ambos estudios se reportaron resultados de calidad de vida del paciente y padres/cuidadores. Se observó, en especial con la dosis de 0,7 mg/kg/día del estudio 1, una mejoría en la calidad de vida de los pacientes, así como en el estado cognitivo y aspectos relacionados con las emociones y el comportamiento. Sin embargo, no se encontraron diferencias en los datos remitidos en el estudio 2.

Los datos presentados para la población adulta son muy limitados. Teniendo en cuenta la similitud en la gravedad y

en los tipos de convulsiones en adultos en comparación con los pacientes pediátricos con SD y los datos sobre la eficacia de FFA en el escaso número de pacientes adultos incluidos, el CHMP concluyó que es posible extrapolar la eficacia demostrada en la población pediátrica a la población adulta. En un programa de acceso temprano a la FFA se evaluó su eficacia y seguridad en tres grupos de edad de pacientes con SD en un contexto de práctica clínica real. En los tres grupos de edad analizados (<6, 6 a 17, y ≥ 18 años) no se encontraron diferencias relevantes en la eficacia y seguridad. No se detectaron valvulopatías ni hipertensión arterial pulmonar (26).

En lo concerniente al perfil de seguridad, incluso teniendo en cuenta que el SD es una enfermedad huérfana, el tamaño de la base de datos se considera pequeño, ya que solo permite la identificación de eventos adversos con una frecuencia alta o con una incidencia marcadamente diferente de la población de base.

Los efectos adversos más frecuentes fueron: pérdida de apetito, diarrea, pirexia, fatiga, infecciones respiratorias de vías altas, somnolencia, EE, anomalías en el ecocardiograma (regurgitación marginal) y bronquitis.

Teniendo en cuenta que la población se constituye sobre todo de niños en etapa de desarrollo, cabe destacar la pérdida de peso y la disminución del apetito. La mayoría de los casos de disminución del apetito se registraron en el grupo FFA + STP, para el resto de grupos los datos sugieren una correlación con los niveles de dosis. Los pacientes que recibieron FFA no experimentaron un mayor deterioro en el crecimiento en lo que respecta a la altura, sin embargo, estos datos de 2 años de seguimiento son limitados y es necesario evaluar el impacto de FFA en el crecimiento. Así, el CHMP ha considerado seguir evaluando el impacto de FFA en el crecimiento y lo ha tenido en cuenta para los estudios post-autorización.

De hecho, se ha propuesto un registro de estudios post-autorización de seguridad obligatorios (PASS) para caracterizar mejor la seguridad a largo plazo en relación a la enfermedad valvular cardiaca, la hipertensión pulmonar arterial y el posible retraso en el crecimiento.

En enero del 2021, la EMA estableció una serie de condiciones o restricciones en relación con la utilización segura y eficaz del medicamento que debían implementar los estados miembros. Destacar que cada estado miembro donde se comercialice FFA debe garantizar que el titular de la autorización de comercialización ha implementado un programa de acceso controlado para evitar el uso fuera de la indicación autorizada en la ficha técnica para el tratamiento del SD (35).

No se cuenta con datos robustos que permitan evaluar la correlación dosis-respuesta o tiempo-respuesta. En este contexto, se deberían realizar controles ecocardiográficos, sin importar la dosis, al inicio del tratamiento, y cada 6 meses los primeros dos años y anualmente los años posteriores, si los síntomas y los ecocardiogramas sugieren una baja probabilidad de hipertensión pulmonar (14).

Los datos de estudios controlados incluyen un periodo de 6 meses. Se dispone de datos publicados del estudio de extensión abierto, actualmente en marcha, en el que se realiza seguimiento a los pacientes salientes de los estudios 1 y 2 (n=327 pacientes) que incluye seguimiento a largo plazo (mediana de seguimiento de 23,9 meses (rango 0,2–42,6 meses). En el seguimiento a largo plazo no se han reportado nuevos EAs emergentes ni cambios en el perfil de seguridad (25).

Los datos de seguridad presentados se consideraron suficientes para realizar la evaluación del perfil de beneficio-riesgo.

En relación a la publicación del año 2000, de un estudio que evaluaba el estado cardiovascular y la prevalencia de anomalías valvulares en pacientes con obesidad, tratados con dexfenfluramina o fentermina/ FFA, a dosis de entre 60 y 120mg/día, se podría considerar la duración de los estudios considerados como insuficiente para detectar problemas valvulares o de hipertensión pulmonar con derivados anfetamínicos a largo plazo (31).

El tratamiento actual para el SD según las guías actuales comienza con un fármaco antiepiléptico como VPA o CLB como primera línea. Posteriormente, si las convulsiones no están controladas adecuadamente, se recomienda STP o TPM como tratamiento adyuvante. Muchos niños con SD parecen responder mejor a una combinación específica de VPA, STP y CLB (36). En caso de refractariedad se podrían plantear otras alternativas como CBD con CLB o FFA.

En este contexto, cabe mencionar los datos sobre CBD que fue autorizado como tratamiento complementario de crisis epilépticas asociadas con el SD asociado a CLB para pacientes desde los dos años. La eficacia de CBD como terapia añadida se evaluó mediante 2 ensayos pivotales. La variable primaria fue el cambio porcentual en la CSF durante el periodo de tratamiento (28 días) en pacientes tratados con CBD comparado con placebo. En el estudio GWEP1332B la mediana del cambio porcentual en la CSF durante el tratamiento fue -38,94% en el grupo CBD comparado con -13,29% en el grupo placebo. La diferencia mediana estimada fue de -22,79 (IC95% -41,06; - 5,43; p=0,0123) a favor de CBD. En el estudio GWEP1424 la mediana (Q1, Q3) de crisis fue de 13,53 (6,0; 31,2) en el grupo CBD 10 mg/kg, 9,03 (6,3; 21,2) en el grupo CBD 20 mg/kg y 16,63 (7,0; 51,1) en el grupo placebo. Aquellos pacientes que estaban recibiendo CBD (10 y 20 mg/kg/día), experimentaron mayor reducción en el número de crisis (48,7 [IC95% 37,9; 57,6] y 45,7% [IC95% 34,2; 55,2], respectivamente) comparado con los pacientes asignados al grupo placebo (26,9% [IC95% 11,9; 39,4]).

El NICE ha emitido un informe en julio 2022 sobre FFA basado en un modelo de coste-efectividad que incluye una comparación indirecta entre CBD y FFA. El NICE concluye en su informe que los ensayos clínicos muestran que FFA, cuando se añade a la pauta de FAE estándar, reduce el número de crisis convulsivas que sufren los pacientes con SD. Además, basado en los resultados de la comparación indirecta, FFA podría ser más eficaz en la

reducción de la frecuencia de las crisis convulsivas que CBD en combinación con CLB (36).

El G-BA ha emitido un informe en julio de 2021 sobre FFA basándose en los resultados de los estudios 1 y 2, donde se comparó con placebo. Destaca que no hubo muertes en los estudios, y que se alcanzaron beneficios estadísticamente significativos y relevantes en la frecuencia y en la reducción de convulsiones. Considera que hay cierto beneficio adicional, teniendo en cuenta que la duración del estudio fue corta para la indicación propuesta, hay pocos datos en adultos y el tamaño de la población fue pequeño (37).

CONCLUSIÓN

El SD es una enfermedad infrecuente del sistema nervioso central que comienza en el primer año de vida. Aunque su principal manifestación es la epilepsia, se acompaña de diferentes comorbilidades, como alteraciones del lenguaje y la atención, problemas de aprendizaje, trastornos de conducta o ataxia de la marcha, entre otros. Todo ello conlleva un gran impacto en la calidad de vida, tanto de las personas afectadas de SD como de sus cuidadores. Las crisis epilépticas del SD se caracterizan por ser refractarias al tratamiento.

FFA ha sido autorizado como tratamiento de las crisis epilépticas asociadas al SD, como tratamiento complementario a otros medicamentos antiepilépticos para pacientes de 2 años de edad o mayores.

FFA ha demostrado ser eficaz frente a placebo en la reducción de la CSF en pacientes con SD que no se controlaban adecuadamente con al menos un FAE (estudio 1), incluyendo STP (estudio 2), con o sin estimulación del nervio vago y/o dieta cetogénica en pacientes de 2 a 18 años.

A pesar de que el CHMP concluyó que es posible extrapolar la eficacia demostrada en la población pediátrica a la población, existe incertidumbre en la eficacia de FFA en pacientes adultos con SD, ya que la población incluida en el desarrollo clínico estaba constituida predominantemente por pacientes pediátricos y solamente 7 de los pacientes eran adultos de 18-19 años (3,4 %).

Desde el punto de vista de seguridad, FFA se asocia con una serie de eventos adversos, que incluyen letargo, somnolencia, comportamiento anormal, irritabilidad, disminución del apetito, pérdida de peso y alteraciones en el ecocardiograma (regurgitación marginal).

En los estudios clínicos controlados de FFA para el tratamiento del SD, no se observaron valvulopatías (14). Sin embargo, la experiencia previa del fármaco sobre el riesgo potencial de valvulopatía cardíaca y posible desarrollo de hipertensión arterial pulmonar, hace que el tratamiento con FFA esté contraindicado en pacientes con valvulopatía aórtica o mitral o hipertensión arterial pulmonar.

Destaca también la mayor frecuencia de EE descrita en el grupo de FFA respecto a placebo, tanto en el estudio 1 como en el 2.

No se dispone de comparaciones directas con otros fármacos autorizados recientemente en el SD, como CDB, por lo que no se puede establecer la superioridad o no inferioridad de uno sobre otro.

En concordancia con las guías actuales se considera que el tratamiento de SD debe ser individualizado.

Dado que esta patología cursa con dificultad para controlar las convulsiones a pesar de estar recibiendo tratamiento con antiepilépticos, se hace necesario disponer de nuevos fármacos con mecanismos de acción alternativos para el control de la sintomatología de esta enfermedad minoritaria. En este contexto, FFA podría ser una alternativa como terapia adyuvante en pacientes a partir de los 2 años con convulsiones asociadas a SD y con resistencia a 3 fármacos antiepilépticos.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para el medicamento Fintepla® (fenfluramina), para el tratamiento de las crisis convulsivas asociadas al síndrome de Dravet, como tratamiento complementario a otros medicamentos antiepilépticos para pacientes de 2 años de edad igual o mayores, restringiendo su financiación al tratamiento complementario de convulsiones asociadas con el síndrome de Dravet (SD) para pacientes desde los dos años, que no han respondido al tratamiento con 3 fármacos antiepilépticos.

La elección entre Fintepla® y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Anwar A, Saleem S, Patel UK, Arumathurai K, Malik P. Dravet Syndrome: An Overview. *Cureus*. 2019; 11:1–11.
2. R Nabbout, N Chemalya, C Chiron and M. Kuchenbuch Safety considerations selecting antiseizure medications for the treatment of individuals with Dravet syndrome. *Expert opinion on drug safety*, 2021, VOL. 20, NO. 5, 561–576.
3. Castillo M, Morena J, Martínez P, Aras Portilla, LMI. Síndrome de Dravet. *Revista Clínica de Medicina de Familia* 2014; 7(2):134-136.
4. Gil-Nagel A, Sanchez-Carpintero R, San Antonio V, Mistry A, Barker G, Shepherd J, «et al». Ascertaining the epidemiology, patient flow and disease management for Dravet syndrome in Spain. *Rev Neurol*. 2019 Jan 16;68(2):75-81
5. McMahon JM, Schneider A, Farrell K, Ganesan V, Gill D, Kivity S, et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res*. 2016 Dec; 128:43-47. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.10.006. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27810515.
6. Bassin S, Smith TL, Bleck TP. Clinical review: Status epilepticus. *Crit Care* 2002; 6:137-142
7. European Public Assessment Report of fenfluramine (Fintepla®) EMEA/H/C/003933/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fintepla-epar-public-assessment-report_en.pdf Acceso Junio 2022.
8. Ficha técnica de cannabidiol (Epidyolex®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epidyolex-epar-product-information_en.pdf. Acceso Junio 2022.
9. Ficha técnica de estiripentol (Diacomit®). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06367008/FT_06367008.html. Acceso Junio 2022.
10. Alan Lamb, Dalia Dawoud, Ross Dent, Nicole Elliott, Amanda I Adler. Cannabidiol with clobazam for seizures associated with Dravet and Lennox-Gastaut síndromes. Volume 19, issue 4, p290-291, April 01, 2020
11. James W. Wheless, MD, Stephen P. Fulton, MD, Basanagoud D. Mudigoudar, MD. Dravet Syndrome: A Review of Current Management. *Pediatric Neurology* 107 (2020) 28e40.
12. Cross, JH, Caraballo, RH, Nabbout, R, Vigevano, F, Guerrini, R, Lagae, L. Dravet syndrome: Treatment options and management of prolonged seizures. *Epilepsia*. 2019; 60(S3): S39– S48.

13. Salas Puig, J. Nueva propuesta de clasificación de las crisis epilépticas y de las epilepsias de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE). *Revista de Neurología* 2011; 52(5): 257-263.
14. Ficha técnica de fenfluramina (Fintepla®). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fintepla-epar-product-information_en.pdf. Acceso Junio 2022.
15. Informe del CDC sobre valvulopatía cardiaca asociada a la exposición a fenfluramina o dexfenfluramina (Noviembre 1997). Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00049815.htm>. Acceso Julio 2022.
16. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, «et al». Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med*. 1997 Aug 28;337(9):581-8.
17. Wong J, Reddy SS, Klein AL. Anorectic drugs and valvular heart disease: a biological and clinical perspective. *Cleve Clin J Med*. 1998 Jan;65(1):35-41.
18. Ceulemans B, Boel M, Leyssens K, Van Rossem C, Neels P, Jorens PG, «et al». Successful use of fenfluramine as an add-on treatment for Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2012 Jul;53(7):1131-9
19. Ceulemans B, Schoonjans A-S, Marchau F, Paelinck BP, Lagae L. Five-year extended follow-up status of 10 patients with Dravet syndrome treated with fenfluramine. *Epilepsia*. 2016 Jul;57(7):e129-34.
20. Lagae L, Sullivan J, Knupp K, Laux L, Polster T, Nikanorova M, «et al». FAiRE DS Study Group. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Dec 21;394(10216):2243-2254
21. Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, Villeneuve N, Gil-Nagel A, Sanchez-Carpintero R, «et al»; FAiRE, DS Study Group. Fenfluramine for Treatment-Resistant Seizures in Patients With Dravet Syndrome Receiving Stiripentol-Inclusive Regimens: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020 Mar 1;77(3):300-308.
22. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007 Jul;4(7):28-37.
23. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care*. 2001 Aug;39(8):800-12.
24. Sabaz M, Lawson JA, Cairns DR, Duchowny MS, Resnick TJ, Dean PM, Bye AM. Validation of the quality of life in childhood epilepsy questionnaire in American epilepsy patients. *Epilepsy Behav*. 2003 Dec;4(6):680-91.
25. Sullivan J, Scheffer IE, Lagae L, Nabbout R, Pringsheim M, Talwar D, «et al». Fenfluramine HCl (Fintepla®) provides long-term clinically meaningful reduction in seizure frequency: Analysis of an ongoing open-label extension study. *Epilepsia*. 2020 Nov;61(11):2396-2404.
26. Guerrini R, Specchio N, Aledo-Serrano Á, Pringsheim M, Darra F, Mayer T, «et al». An Examination of the Efficacy and Safety of Fenfluramine in Adults, Children, and Adolescents with Dravet Syndrome in a Real-World Practice Setting: A report from the Fenfluramine European Early Access Program. *Epilepsia open*. 2022 Jul
27. Agarwal A, Farfel GM, Gammaitoni AR, Wong PC, Pinto FJ, Galer BS. Long-term cardiovascular safety of fenfluramine in patients with Dravet syndrome treated for up to 3 years: Findings from serial echocardiographic assessments. *Eur J Paediatr Neurol*. 2022 Jul;39:35-39.
28. Gioia GA, Isquith PK, Retzlaff PD, Espy KA. Confirmatory factor analysis of the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) in a clinical sample. *Child Neuropsychol*. 2002 Dec;8(4):249-57.
29. Sharawat IK, Panda PK, Kasinathan A, Panda P, Dawman L, Joshi K. Efficacy and tolerability of fenfluramine in patients with Dravet syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Seizure*. 2021 Feb;85:119-126.
30. Cross JH, Galer BS, Gil-Nagel A, Devinsky O, Ceulemans B, Lagae L, «et al». Impact of fenfluramine on the expected SUDEP mortality rates in patients with Dravet syndrome. *Seizure*. 2021 Dec;93:154-159.
31. Gardin JM, Schumacher D, Constantine G, Davis KD, Leung C, Reid CL. Valvular abnormalities and cardiovascular status following exposure to dexfenfluramine or phentermine/fenfluramine. *JAMA*. 2000 Apr 5;283(13):1703-9.
32. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et.al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015 Oct;46(4):903-75.
33. Strzelczyk A, Pringsheim M, Mayer T, Polster T, Klotz KA, Muhle H, «et al». Efficacy, tolerability, and retention of fenfluramine for the treatment of seizures in patients with Dravet syndrome: Compassionate use program in Germany. *Epilepsia*. 2021 Oct;62(10):2518-2527.

34. Seinfeld S, Goodkin HP, Shinnar S. Status Epilepticus. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016 Mar 1;6(3):a022830.
35. Condiciones o restricciones en relación con la utilización segura y eficaz del medicamento que deben implementar los Estados Miembros. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/conditions-member-states/fintepla-epar-conditions-imposed-member-states-safe-effective-use_es.pdf . Acceso Junio 2022.
36. Health Technology Appraisal Fenfluramine for treating Dravet syndrome Final scope. Publicado: mayo de 2021. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10373/documents/draft-scope-pre-referral-2> . Acceso Junio 2022.
37. Justificación de la resolución del G-BA sobre fenfluramina en el síndrome de Dravet para mayores de 2 años. Publicado: 15 de julio de 2021. Disponible en: https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-7675/2021-07-15_AM-RL-XII_Fenfluramin_D-642_TrG_EN.pdf . Acceso Junio 2022.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Sistema Nervioso Central.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Epilepsia (SEEP), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Neurología (SEN), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), la Federación Española de Epilepsia (FEDE), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Fundación Síndrome de Dravet, y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

ANEXO

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares			
Nombre	Fintepla® (fenfluramina)	Diacomit® (estiripentol)	Epidyolex® (cannabidiol)
Presentación	Solución oral, 2,2 mg/ml	Capsulas duras y polvo para suspensión oral, 250mg	Solución oral, 100mg /ml
Posología	SIN estiripentol:0,35mg/kg dos veces al día (0,7mg/kg/día) Dosis máxima: 26mg CON estiripentol:0,2mg/kg dos veces al día (0.4mg/kg/día) Dosis máxima: 17mg	La dosis diaria puede administrarse en 2 ó 3 dosis fraccionadas. Hasta 50mg/kg/día (titulación 3-4 semanas).	5 mg/kg dos veces al día (10mg/kg/día) hasta dosis máxima de 10mg/kg dos veces al día (20mg/kg/día) (Titulación 3-4 semanas)
Indicación aprobada en FT o no	Sí. “como tratamiento complementario a otros medicamentos antiepilépticos para pacientes de 2 años de edad igual o mayores.”	Sí. “En combinación con CLB y VPA como terapia adyuvante para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas refractarias en pacientes con epilepsia mioclónica grave de la infancia (EMGI, síndrome de Dravet) cuyas convulsiones no se controlan adecuadamente con CLB y VPA.”	Sí “Tratamiento complementario de convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) o el síndrome de Dravet (SD) en conjunto con CLB, para pacientes desde los dos años.”
Efectos adversos	Reducción del apetito, la diarrea, la pirexia, la fatiga, la infección de las vías respiratorias superiores, el letargo, la somnolencia y la bronquitis.	Somnolencia, disminución del apetito agitación, pérdida de peso , hipotonía náuseas y temblor	Somnolencia, disminución del apetito diarrea, elevación de transaminasas e infecciones.
Utilización de recursos	Antes de comenzar el tratamiento, los pacientes deben realizarse un ecocardiograma para determinar la situación basal y descartar cualquier valvulopatía o hipertensión pulmonar preexistente. La monitorización ecocardiográfica debe realizarse cada 6 meses durante los 2 primeros años y después cada año. Si un ecocardiograma indica cambios valvulares patológicos, se debe evaluar la necesidad de realizar otro ecocardiograma de seguimiento con mayor frecuencia para evaluar si la anomalía es persistente.	Debe efectuarse una evaluación del recuento sanguíneo antes de iniciar el tratamiento con estiripentol. A menos que se indique lo contrario clínicamente, debe comprobarse el recuento sanguíneo cada 6 meses.	Las transaminasas séricas y los niveles de bilirrubina total deben obtenerse antes del inicio de tratamiento. Al mes, a los 3 meses y a los 6 meses después del inicio del tratamiento y periódicamente a partir de entonces o según esté clínicamente indicado. Tras cambios en la dosis de cannabidiol por encima de 10 mg/kg/día o cambios en medicamentos que se sabe que afectan al hígado, este programa de control debe reiniciarse.
Conveniencia	Contraindicado en valvulopatía aórtica o mitral e hipertensión arterial pulmonar. No está restringido a la asociación de un FAE concreto. Posibilidad de administración con alimentos y compatibilidad con una dieta cetogénica.	Contraindicado en antecedentes de psicosis en forma de episodios de delirio.	Contraindicado en pacientes con aumentos de las transaminasas superiores al triple del límite superior de la normalidad (LSN) y aumentos de bilirrubina superiores al doble del LSN Gestión especial por ser un estupefaciente.

<p>Otras características diferenciales</p>	<p>La administración conjunta con inductores fuertes de CYP1A2 o CYP2B6 puede reducir las concentraciones plasmáticas de fenfluramina.</p> <p>Interacciona con otros depresores del sistema nervioso central: agentes serotoninérgicos (antidepresivos tricíclicos o triptanos), inhibidores de la monoaminoxidasa o antipsicóticos que pueden afectar a los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos.</p>	<p>Inhibidor potente del citocromo p450, se requiere el ajuste de dosis de CLB en combinación.</p> <p>Debe efectuarse una evaluación de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con estiripentol. A menos que se indique lo contrario clínicamente, debe comprobarse la función hepática cada 6 meses.</p> <p>La dosis diaria de clobazam y/o valproato debe reducirse en función de la aparición de reacciones adversas durante el tratamiento con estiripentol.</p>	<p>Inhibidor del CYP2C19.</p> <p>El uso concomitante de cannabidiol y clobazam aumenta la incidencia de los efectos de somnolencia y sedación en comparación con el placebo. Se debe considerar una reducción de la dosis de clobazam si se experimentan efectos de somnolencia o sedación cuando clobazam se administra de forma conjunta con cannabidiol.</p> <p>El uso concomitante de CBD y VLP incrementa la incidencia de aumentos de las enzimas de transaminasas.</p> <p>CBD aumenta los niveles de STP en sangre, por lo que el paciente deberá someterse a un seguimiento exhaustivo en relación con las reacciones adversas al medicamento.</p>
---	--	---	--

Tabla 2. Resultado del análisis primario de la variable principal en el estudio 1 y estudio 2.

Resultados del análisis primario de la variable principal para ambos estudios						
		Estudio 1			Estudio 2	
		Placebo	FFA 0,2 mg/kg/día	FFA 0,7 mg/kg/día	Placebo	FFA 0,4 mg/kg/día
Estadística descriptiva del análisis primario, Población mITT	Número de sujetos	N=40	N=39	N=40	N=44	N=43
	Media de frecuencia de crisis convulsivas por 28 días en periodo basal (DE)	46,07 (40,7)	47,17 (99,6)	32,95 (31,5)	21,62 (27,7)	27,90 (36,9)
	Mediana de frecuencia de crisis convulsivas por 28 días en periodo basal	31,39	17,50	21,17	10,67	14,30
	Min; Max	3,3; 147,3	4,8; 623,5	4,9; 127,0	2,7; 162,7	2,7; 213,3
	Media de frecuencia de crisis convulsivas por 28 días en periodo T+M (DE)	40,56 (39,7)	29,23 (40,2)	18,89 (32,1)	20,97 (27,7)	24,72 (72,1)
	Mediana de frecuencia de crisis convulsivas por 28 días en periodo T+M	26,03	14,33	5,42	11,43	5,17
	Min; Max	3,2; 180,6	0,0; 202,1	0,0; 169,9	2,2; 170,1	0,0; 458,6
	Mediana de frecuencia de crisis convulsivas por 28 días al final del periodo T+M (Min; Max)	25,7 (3,6; 204,7)	17,1 (0,0; 194,3)	4,9 (0; 105,5)	11,4 (0,7; 169,3)	3,9 (0,0; 518,0)
Efecto estimado por comparación	Variable principal (solo periodo M)	Grupos de comparación	0,7 mg/kg/día vs Placebo		0,4 mg/kg/día vs Placebo	
		Estimación de la diferencia porcentual comparado con el inicio en el CSF	67,3%		54,9%	
		IC 95%	52,83; 77,28		35,62; 68,33	
		P-valor (ANCOVA)	<0,001		<0,001	
Mediana del cambio porcentual en CSF desde el inicio	Grupos de comparación	Placebo	-17,4% (-76,1; 73,9)		-1,1% (-82,8; 435,1)	
		0,7 mg/kg/día	-72,4% (-100; 196,4)		-63,1% (-100; 115,0)	
		P-valor (Wilcoxon rank-sum tests)	<0,001		<0,001	

Tabla 3. Resultado del análisis primario de las variables secundarias en el estudio 1 y estudio 2.

Resultados del análisis primario de las variables secundarias para ambos estudios					
Variable secundaria	Estudio 1			Estudio 2	
	Placebo	FFA 0,2 mg/kg/día	FFA 0,7 mg/kg/día	Placebo	FFA 0,4 mg/kg/día
Proporción de sujetos con una reducción de frecuencia 50% de crisis convulsivas <ul style="list-style-type: none"> • n (%) • p-valor • OR (IC 95%) 	5 (12)	15 (38) p= 0,0091 4,8 (1,5 a 15)	27 (68) p<0,0001 15,0 (4,5 a 50)	2 (5) p<0,001 1	23 (54) p<0,001 26,0 (5,5 a 123,2)
Intervalo más largo sin crisis convulsivas <ul style="list-style-type: none"> • Media (DE) • Mediana (rango) • Estimación diferencias de medias • p-valor 	10,6 (6,0) 9,5 (2 a 23)	26,0 (31,7) 15 (3 a 106) 4,5 (0 a 9) P=0,0352	32,9 (27,5) 25,0 (2 a 97) 15,5 (6 a 25) P=0,0001	13,4 (7,5) 13,0 (1 a 40) .. P=0,004	29,7 (27,3) 22,0 (3 a 105) .. P=0,004
Reducción ≥ 75 % en la frecuencia de crisis conclusivas <ul style="list-style-type: none"> • n (%) • p-valor • OR (IC 95%) 	1 (2)	9 (23) P=0,0229 12,0 (1,4 a 102)	20 (50) P=0,0005 55,1 (6 a 526)	1 (2) P=0,003 1	15 (35) P=0,003 23,7 (2,9 a 191,8)
Reducción del 100 % en la frecuencia de crisis conclusivas <ul style="list-style-type: none"> • n (%) 	0	3 (8)	3(8)	0	1(2)

Tabla 4. Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT.

Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT					
Variable evaluada en el estudio	FFA 0,7mg/kg/día	Tratamiento control	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal (Estudio 1) Cambio porcentual medio en el CFS desde el inicio	72%	17%	55%	<0,001	1,82
Resultados secundarios de interés Proporción de sujetos que alcanzan \geq 50% de tasa de respuesta (Solo período M)	72,5%	10,3%	62%	<0,001	1,6
Resultado principal (Estudio 2) Mediana del cambio porcentual en el CFS desde el inicio	-63,1%	-1,1%	62%	<0,001	1,6
Resultados secundarios de interés Proporción de sujetos que alcanzan \geq 50% de tasa de respuesta (Solo período M)	54,8%	9,7%	45,1%	<0,001	2,17

Tabla 5. Resultados relacionados con la calidad de vida en el estudio 1.

Resultados de relacionados con la calidad de vida			
	Estudio 1		
	FFA 0,7 mg/kg/día	FFA 0,2 mg/kg/día	Placebo
Número de sujetos	N=40	N=39	N=40
Clinical Global Impression of Improvement <ul style="list-style-type: none"> Padres/cuidador <ul style="list-style-type: none"> Muchísima o mucha mejoría, n (%) p-valor Investigador <ul style="list-style-type: none"> Muchísima o mucha mejoría, n (%) p-valor 	22 (55) P<0,0001	16 (41) P<0,0036	4 (10)
Pediatric Quality of Life Inventory Total Score <ul style="list-style-type: none"> Basal, media (DE) Cambio desde el inicio, media (DE), IC95% p-valor 	48,7 (18,1) 5,9 (15,1) p=0,0198	49,5 (11,9) 6,8 (11,2) p=0,0029	45,6 (17,1) -1,6 (10,4)
Quality of Life in Childhood Epilepsy—Overall Quality of Life <ul style="list-style-type: none"> Basal, media (DE) Cambio desde el inicio, media (DE), IC95% p-valor 	38,4 (12,8) 5,8 (11,7) p=0,2807	42,4 (12,3) 0,8 (11,8) p=0,3683	34,6 (10,4) 1,5 (8,7)

Tabla 6. Resultados del Behavioral Rating Inventory of Executive Function en el estudio 1.

Resultados del Behavioral Rating Inventory of Executive Function			
	Estudio 1		
	FFA 0,7 mg/kg/día	FFA 0,2 mg/kg/día	Placebo
Número de sujetos	N=40	N=39	N=40
Behavioral Regulatory Index <ul style="list-style-type: none"> • Media basal (DE) • Cambio desde el inicio, media (DE) • IC95% • P-valor 	75,1 (18,3) -4,4 (10,5) -8,34 a -0,52 p=0,0117	74,4 (16,4) -3,4 (8,6) -6,82 a 0,01 p=0,0185	73,7 (18,1) 3,0 (8,7) -0,54 a 6,62
Metacognition Index <ul style="list-style-type: none"> • Media basal (DE) • Cambio desde el inicio, media (DE) • IC95% • P-valor 	106,3 (25,0) -6,6 (20,7) -14,32 a 1,12 p=0,0925	104,0 (23,9) -1,0 (16,4) -7,51 a 5,44 p= 0,1994	103,7 (18,1) 3,0 (8,7) -0,54 a 6,62
Global Executive Composite <ul style="list-style-type: none"> • Media basal (DE) • Cambio desde el inicio, media (DE) • IC95% • P-valor 	181,4 (40,9) -11,0 (29,1) -21,91 a -0,15 p=0,0245	178,4 (37,7) -4,4 (22,3) -13,27 a 4,38 p=0,0669	177,4 (40,2) 8,9 (24,9) -1,35 a 19,19