

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'**Medicinale: FINTEPLA® (fenfluramina)**

Indicazione: FINTEPLA® è indicato per il trattamento di crisi epilettiche associate alla sindrome di Dravet come terapia aggiuntiva ad altri medicinali antiepilettici per pazienti di età pari o superiore ai 2 anni.

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione	O
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	O
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente	X
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole	O

Commento:

La sindrome di Dravet (DS) è una encefalopatia epilettica rara, già nota come epilessia mioclonica severa dell'infanzia, ad insorgenza in genere entro il primo anno di vita, caratterizzata da gravi e frequenti crisi convulsive prolungate (anche oltre i 60' di durata), principalmente del tipo cloniche e tonico-cloniche, generalizzate o unilaterali (emicloniche), tipicamente scatenate da variazioni anche minime della temperatura corporea e farmacoresistenti, spesso associate a deficit cognitivo e turbe del neurosviluppo e comportamentali, determinanti dipendenza pressoché totale e riduzione dell'aspettativa di vita. La prognosi è sfavorevole: il decesso durante l'infanzia è comune (tasso di mortalità infantile fino al 20%) e le cause principali sono la morte improvvisa inattesa in epilessia (SUDEP), lo stato epilettico, ma anche l'annegamento e la morte accidentale a seguito di crisi epilettiche.

Non esistono delle Linee Guida di trattamento ad hoc, per cui si fa riferimento a quelle relative al trattamento dell'epilessia in età pediatrica. L'approccio terapeutico multimodale finalizzato ad ottenere un adeguato controllo delle crisi risulta molto eterogeneo e varia in funzione del tipo di crisi "preponderante" e del profilo di tollerabilità osservato nel singolo paziente. Nella pratica clinica vengono comunemente utilizzate associazioni comprendenti stiripentolo, valproato di sodio, clobazam, topiramato, levetiracetam, dieta chetogenica e stimolazione del nervo vago, sebbene prive, ad eccezione dello stiripentolo, di un'indicazione specifica nella DS. Infatti in Europa sono solo 2 le molecole con un'indicazione specifica approvata per il trattamento delle crisi epilettiche associate alla DS: lo stiripentolo (Diacomit, STP), autorizzato dal 2007 per l'uso in associazione con clobazam e valproato nella terapia aggiuntiva delle crisi tonico-cloniche refrattarie al trattamento con clobazam e valproato in pazienti con DS a partire dai 3 anni di età, ed il cannabidiolo (Epidyolex, CBD), autorizzato nel 2019 esclusivamente come terapia aggiuntiva, in associazione con clobazam, per le crisi epilettiche associate a DS in pazienti a partire da 2 anni di età. In particolare, il beneficio clinico del cannabidiolo come terapia aggiuntiva osservato negli studi registrativi, sebbene dimostrato in una specifica sottopopolazione di pazienti (on-clobazam), risulta, in termini di riduzione della frequenza di crisi convulsive, di entità moderata [30-40%], con un tasso di risposta clinicamente significativa intesa come proporzione di soggetti con una riduzione di almeno il 50% rispetto al basale nella frequenza delle crisi convulsive (CSF) compresa tra il 40-60% per entrambe le dosi autorizzate (10 mg/Kg/die e 20 mg/kg/die).

Data la frequente difficoltà di conseguire un adeguato controllo delle crisi e poiché la maggior parte dei soggetti affetti è refrattaria ai farmaci antiepilettici, la politerapia rappresenta l'approccio comunemente impiegato per la gestione delle crisi, sebbene associata ad un maggior rischio di effetti collaterali e a una risposta complessivamente scarsa, in quanto raramente riesce a mantenere i bambini liberi da crisi e il rischio di morte improvvisa inattesa in epilessia (SUDEP) rimane elevato. La risoluzione delle crisi epilettiche a lungo termine nei pazienti con DS risulta pertanto scarsa e molti di essi manifestano crisi epilettiche anche nell'età adulta.

<p>Pertanto, pur in presenza di un bisogno clinico insoddisfatto per una patologia rara, associata ad elevato tasso di mortalità (10-20%, con morti premature che avvengono specialmente entro il 10° anno di vita per marcata farmacoresistenza), a fronte della disponibilità di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente (in particolare epatotossicità associata al cannabidiolo), il bisogno terapeutico risulta moderato.</p>		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale	O
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili	O
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili	O
<p>Commento: Le prove a sostegno dell'efficacia e della sicurezza clinica di FINTEPLA® (ZX008, fenfluramina cloridrato) come terapia aggiuntiva ad altri medicinali antiepilettici per pazienti con DS di età ≥ 2 anni, derivano da due studi clinici multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli verso placebo, lo Studio 1 e la coorte 2 dello studio 1504. Ulteriori prove derivano dai dati ad interim dello studio di estensione in aperto a lungo termine 1503. Lo studio 1 è un'analisi prospettica combinata e non predefinita nel protocollo sui primi 119 soggetti arruolati in due studi identici (1501 e 1502), in doppio cieco controllati con placebo, nei quali era escluso l'uso di stiripentolo. Nello studio 1, avente il 74% dei soggetti randomizzati nello strato di età ≥ 6 anni, è stato assegnato placebo (n=40), ZX008 0.2 mg/kg/die (n=39) e ZX008 0.8 mg/kg/die (n=40) per un periodo di titolazione (T) di 2 settimane (dose massima 30 mg/die), seguito da 12 settimane di mantenimento (M). Nello studio 1504 l'assunzione di stiripentolo era criterio di inclusione e ZX008 è stato somministrato alla sola dose di 0,5 mg/kg/die (n=43) per un massimo di 20 mg/die, vs placebo (n=44). Endpoint primario comune ai due studi era il cambiamento dal basale al periodo di trattamento (T+M) della frequenza media di crisi convulsive (CSF) per 28 giorni. Nello <u>Studio 1</u>, la CSF media è passata da 32,95 a 18,89 nel gruppo 0,8 mg/kg/die e da 46,07 a 40,56 nel gruppo placebo. La variazione percentuale mediana di CSF rispetto al basale è stata -72,4% per il gruppo con 0,8 mg/kg/die vs -17,4% per il gruppo placebo (Wilcoxon rank-sum tests p <0,001). Nello <u>studio 1504</u> la CSF media è passata da 27,90 a 24,72 per il gruppo 0,5 mg/kg/die e da 21,62 a 20,97 per il gruppo placebo. La variazione percentuale mediana del CSF rispetto al basale è stata di -63,1% (-100, 115,0) per il gruppo 0,5 mg/kg/die e di -1,1% (-82,8, 435,1) per il gruppo placebo (Wilcoxon rank-sum tests p <0,001). Riguardo Epidyolex per l'uso in pazienti con DS, nello studio GWEP1332B (GWPCARE1) la variazione percentuale mediana dal basale nella frequenza totale delle crisi convulsive durante il periodo di trattamento è stata di -38,94 nel gruppo CBD-OS 20 mg/kg/die rispetto a -13,29 nel gruppo placebo. La differenza mediana stimata era a favore del trattamento con CBD-OS rispetto al placebo (-22,79; 95% CI: -41,06, -5,43) e la differenza tra i trattamenti era statisticamente significativa (Wilcoxon rank-sum test p=0,0123). Nello studio GWEP1424 (GWPCARE2) la variazione percentuale mediana dal basale nella frequenza totale delle crisi convulsive durante il periodo di trattamento è stata di -48,7 nel gruppo CBD-OS 10 mg/kg/giorno, -45,7 nel gruppo CBD-OS 20 mg/kg/giorno e -26,9 nel gruppo placebo. La differenza mediana stimata era a favore del trattamento con CBD-OS ad entrambi i dosaggi rispetto al placebo, con una differenza tra ciascun gruppo CBD-OS e il placebo era statisticamente significativa (p=0,0095 per</p>		

CBD-OS 10 mg/kg/giorno e $p=0,0299$ per CBD-OS 20 mg/kg/giorno). Nello studio GWEP1332B (GWPCARE1) la variazione percentuale mediana dal basale nella frequenza totale delle crisi convulsive durante il periodo di trattamento è stata di -38,94 nel gruppo CBD-OS 20 mg/kg/die rispetto a -13,29 nel gruppo placebo. La differenza mediana stimata era a favore del trattamento con CBD-OS rispetto al placebo (-22,79; 95% CI: -41,06, -5,43) e la differenza tra i trattamenti era statisticamente significativa (Wilcoxon rank-sum test $p=0,0123$).

Gli endpoint secondari chiave in comune tra i due farmaci hanno incluso l'analisi dei *responder*, ovvero il confronto con il placebo tra la proporzione di soggetti con una riduzione $\geq 50\%$ rispetto al basale nella CSF, considerato un endpoint di rilevante impatto clinico.

Per fenfluramina, nello studio 1 il 72,5% dei pazienti trattati con 0,8 mg/kg/die ha ottenuto nel periodo di mantenimento una riduzione del $\geq 50\%$ vs il 10,3% dei pazienti trattati con placebo [RR (95% CI) 7,07 (2,74, 18,24), $p<0,001$]. Nello studio 1504 il 54,8% dei pazienti trattati con 0,5 mg/kg/die ha ottenuto una riduzione del $\geq 50\%$ nel solo periodo di mantenimento rispetto al 9,1% dei pazienti trattati con placebo nello stesso periodo [RR (95% CI) 6,02 (2,27, 15,95), $p<0,001$].

Per cannabidiolo, nello studio GWPCARE 1, il 43% dei pazienti del gruppo CBD 20 mg/kg/die ed il 27% dei pazienti nel gruppo placebo hanno ottenuto una riduzione $\geq 50\%$ nella frequenza di crisi convulsive dal basale alla fine del periodo di trattamento, tuttavia la differenza statistica tra i due bracci di trattamento non è stata statisticamente significativa ($p=0,0784$). Nello studio GWPCARE2 la percentuale di pazienti che ha raggiunto una riduzione $\geq 50\%$ nella frequenza di crisi convulsive dal basale alla fine del periodo di trattamento è stata maggiore nei gruppi trattati rispettivamente con 10 mg/kg/die (44%, $p=0,0332$) e 20 mg/kg/die (49%, $p=0,0069$) di CBD vs placebo (26%).

Alla luce dei numerosi dubbi metodologici emersi nel corso della procedura centralizzata nonché delle incertezze sul rischio cardiovascolare, della necessità di avere maggiori dati sul profilo beneficio/rischio di Fintepla nell'adulto e sul profilo di sicurezza cardiaca a lungo termine al fine di consolidarne l'uso nell'indicazione DS, a fronte di un beneficio clinico di entità moderata dimostrato in una specifica sottopopolazione di pazienti (tra 2 e 18 anni di età), il **valore terapeutico aggiunto** può essere considerato **moderato**.

QUALITÀ DELLE PROVE

(Vedi tabella allegata GRADE pro: <https://gradepr.org/>)

ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X
MOLTO BASSA		O

Commento:

Il core delle evidenze deriva da due studi clinici di fase III multicentrici (Studio 1 e Studio 1504 coorte 2), randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, cui viene applicato un downgrading per rischio di bias e un downgrading per non diretta trasferibilità dei risultati in riferimento alla popolazione arruolata di età prevalentemente pediatrica, e alla limitatezza/scarsa robustezza dei dati (studio 1) o all'assenza di dati (Studio 1504 coorte 2) sulla dose iniziale raccomandata autorizzata in RCP (0,2 mg/kg/die), oltre all'assenza di dati sulla titolazione della dose in base alla risposta e alla tollerabilità individuale. Per tale motivo, la **qualità delle prove** è considerata globalmente **bassa**.

GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITÀ

Riconoscimento dell'innovatività:

In considerazione del: 1) bisogno terapeutico moderato 2) valore terapeutico aggiunto moderato 3) qualità delle evidenze bassa (accettabile per un farmaco orfano), può essere riconosciuta a Fintepla® nell'indicazione richiesta l'innovatività condizionata.

Le dosi di ZX008 sopra riportate si riferiscono a fenfluramina in forma cloridrata (EPAR FINTEPLA®:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fintepla-epar-public-assessment-report_en.pdf).

Data: CTS, 7-10 settembre 2021

Domanda: Fenfluramina + AEDs rispetto a placebo + AEDs per il trattamento di crisi epilettiche associate alla sindrome di Dravet

Setting: pazienti di età ≥ 2 anni

Bibliografia: Lagae L, Sullivan J, Knupp K, Laux L, Polster T, Nikanorova M, Devinsky O, Cross JH, Guerrini R, Talwar D, Miller I, Farfel G, Galer BS, Gammaitoni A, Mistry A, Morrison G, Lock M, Agarwal A, Lai WW, Ceulemans B; 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. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32500-0. Epub 2019 Dec 17. [STUDY 1]

Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, Villeneuve N, Gil-Nagel A, Sanchez-Carpintero R, Stephani U, Laux L, Wirrell E, Knupp K, Chiron C, Farfel G, Galer BS, Morrison G, Lock M, Agarwal A, Auvin S; 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. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.4113. [STUDY 1504 c2]

EPAR FINTEPLA®: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fintepla-epar-public-assessment-report_en.pdf

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Fenfluramina + AEDs	placebo + AEDs	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Studio 1 [pazienti con sindrome di Dravet in terapia AE standard senza stiripentolo]: Riduzione nella frequenza mensile delle crisi convulsive rispetto al basale_ZX008 0,8 mg/Kg/die vs PBO (follow up: 14 settimane; valutato con: differenza percentuale nella frequenza mediana delle crisi epilettiche per 28 giorni nel periodo di titolazione e mantenimento rispetto al basale)												
1	studi randomizzati	serio ^a	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	40	40	-	median 67.3 % maggiore (52.83 maggiore a 77.28 maggiore)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Studio 1504 coorte 2 [pazienti con sindrome di Dravet in terapia AE standard con stiripentolo + VPA e/o CLB]: Riduzione nella frequenza mensile delle crisi convulsive rispetto al basale_ZX008 0,5 mg/Kg/die vs PBO (follow up: 15 settimane; valutato con: differenza percentuale nella frequenza mediana delle crisi epilettiche per 28 giorni nel periodo di titolazione e mantenimento rispetto al basale)												

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Fenfluramina + AEDs	placebo + AEDs	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1	studi randomizzati	serio ^c	non importante	serio ^d	non importante	nessuno	43	44	-	median 54.9 % maggiore (35.62 maggiore a 68.33 maggiore)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Studio 1 [pazienti con sindrome di Dravet in terapia AE standard senza stiripentolo]: Riduzione di almeno il 50% nella frequenza delle crisi convulsive rispetto al basale_ZX008 0,8 mg/Kg/die vs PBO (follow up: 14 settimane; valutato con: % pazienti responders)												
1	studi randomizzati	serio ^a	non importante	serio ^b	non importante	nessuno	29/40 (72.5%)	4/40 (10.0%)	RR 7.07 (2.74 a 18.24)	607 più per 1.000 (da 174 più a 1.000 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO
Studio 1504 coorte 2 [pazienti con sindrome di Dravet in terapia AE standard con stiripentolo + VPA e/o CLB]: Riduzione di almeno il 50% nella frequenza mensile delle crisi convulsive rispetto al basale_ZX008 0,5 mg/Kg/die vs PBO (follow up: 15 settimane; valutato con: % pazienti responders)												
1	studi randomizzati	serio ^c	non importante	serio ^d	non importante	nessuno	23/43 (53.5%)	4/44 (9.1%)	RR 6.02 (2.27 a 15.95)	456 più per 1.000 (da 115 più a 1.000 più)	⊕⊕○○ BASSA	CRITICO

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Spiegazioni

a. downgrading per rischio di bias: trattasi dei risultati di un'analisi aggregata ('pooled') di 2 studi identici [1501 e 1502] non pre-specificata nel protocollo dello Studio 1, per il quale sono state rilevate nella conduzione diverse deviazioni (raccolta dati retrospettiva, selezione arbitraria del numero di crisi, per crisi a grappolo problemi con il trasferimento dei dati, query non risolte, pazienti rifelezionati, ecc.). Inoltre, essendo la fenfluramina testata in add-on a regimi che includevano diversi AEDs (escluso stiripentolo), l'analisi non consente di comparare l'effetto delle molteplici diverse combinazioni utilizzate in associazione.

b. downgrading per indirectness in riferimento a: 1) popolazione arruolata nello studio, prevalentemente pediatrica con un'età media di 9,0 (4,7) anni (età: 2-18 anni in base ai criteri di inclusione dello studio), con dati limitati nella fascia di età adulta inclusa nella popolazione autorizzata; 2) dose iniziale 0,2 mg/kg/die raccomandata autorizzata in RCP per la quale i dati di efficacia sono meno affidabili e meno robusti, e assenza di dati sulla titolazione della dose in base alla risposta clinica e alla tollerabilità individuale.

c. downgrading per rischio di bias: essendo la fenfluramina testata in add-on a regimi che includevano lo stiripentolo + VPA e/o CLB e diversi AEDs, l'analisi non consente di comparare l'effetto delle molteplici diverse combinazioni utilizzate in associazione.

d. downgrading per indirectness in riferimento a: 1) popolazione arruolata nello studio, prevalentemente pediatrica con un'età media di 9,1 (4,80) anni (età: 2-18 anni in base ai criteri di inclusione dello studio), con dati limitati nella fascia di età adulta inclusa nella popolazione autorizzata; 2) assenza di dati sulla dose iniziale 0,2 mg/kg/die raccomandata autorizzata in RCP e sulla titolazione della dose in base alla risposta clinica e alla tollerabilità individuale.