

Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc) Fenfluramine 2,2 mg/mL, solution buvable

Résumé des rapports périodiques de synthèse n° 1 & 2

Période du 8 février 2021 au 22 juin 2021

Introduction

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a accordé le 11 décembre 2020 une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) dite « de cohorte » pour la spécialité fenfluramine 2,2 mg/ml, encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT).

La fenfluramine est indiquée dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, en association à d'autres médicaments antiépileptiques, à partir de l'âge de 2 ans, après avis d'un centre de référence dans la prise en charge des épilepsies rares. Le traitement ne peut pas être initié *de novo* chez l'adulte. Le traitement par fenfluramine 2,2 mg/ml, solution buvable ne doit s'envisager qu'après échec, réponse insuffisante ou intolérance aux autres traitements.

Ce résumé regroupe les données du premier rapport de synthèse (8 février 2021 au 8 mai 2021) et du second (9 mai 2021 au 22 juin 2021), en raison de la courte période couverte par ce 2nd rapport.

Le premier patient a été inclus dans l'ATU de cohorte le 8 février 2021. L'ATU de cohorte a pris fin le 22 juin 2021.

I. Données recueillies dans le cadre de l'ATU de cohorte protocolisée

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

Au total, sur la période considérée, 36 patients ont été inclus dans la cohorte et au moins une commande de traitement a été reçue pour ces 36 patients. Fenfluramine 2,2 mg/ml, solution buvable a été prescrite par 17 neuropédiatres répartis dans 15 centres hospitaliers. Aucun patient n'a arrêté le traitement.

Caractéristiques des patients :

- sexe-ratio : 1,1 (19 hommes / 17 femmes)
- âge médian : 9 ans [2 ans ; 21 ans]. La majorité des patients étaient des enfants ; seuls 2 patients étaient majeurs (20 et 21 ans), provenant du programme de développement clinique de la fenfluramine dans le syndrome de Dravet (étude de suivi OLE ZX0008 1900).

Tous les patients inclus étaient diagnostiqués syndrome de Dravet, présentaient des crises d'épilepsie associées et étaient déjà traités par plusieurs antiépileptiques. Tous les patients avaient une échocardiographie normale à l'inclusion dans l'ATUc.

Demande d'accès au traitement pour les (36 patients)

Bilan des crises lors des 4 dernières semaines avant l'initiation du traitement par fenfluramine :

- Nombre moyen de crises d'épilepsie avant l'initiation : 20,7 crises (Min : 0 ; Max : 300).
- Nombre moyen de crises tonico-cloniques avant l'initiation : 7,4 crises (Min : 0 ; Max : 60).
- Nombre moyen d'état de mal épileptique ou de crises prolongées (>5min) avant l'initiation : 0,6 épisodes (Min : 0 ; Max : 12).

Traitements antiépileptiques concomitants : 33 patients étaient traités par valproate de sodium. Les autres traitements rapportés étaient le clobazam (n=31), stiripentol (n=22), topiramate (n=9), cannabidiol (n=5 dont 1 patients pour lequel le médecin envisage l'arrêt). Certains patients recevaient également du clonazepam, loflazepate d'éthyle, lévétiracétam et zonisamide.

Au cours de l'ATU de cohorte, 33 fiches d'initiation de traitement ont été reçues, 18 fiches de suivi médical à 1 mois et 8 fiches de suivi médical à 3 mois. Le suivi des patients étant limité, l'interprétation des données de ce résumé doit être considérée avec précaution.

A l'initiation du traitement (33 patients) :

- Nombre moyen de crises d'épilepsie : 12,4 crises (Min : 0 ; Max : 100).
- Nombre moyen de crises tonico-cloniques : 10,4 crises (Min : 0 ; Max : 66).
- Nombre moyen d'état de mal épileptique ou de crises prolongées (>5min) : 0,68 épisode (Min : 0 ; Max : 12).

Un mois après l'initiation du traitement (18 patients) :

Les médecins estiment que l'efficacité d'un nouveau traitement en association avec d'autres antiépileptiques sur ce type de patients présentant un syndrome épileptique grave et un nombre important de crises ne sera observée qu'au bout des 3 mois de traitement. Lors de la visite du 1^{er} mois, les médecins évaluent surtout la tolérance générale du traitement.

Cinq patients ont vu leur nombre de crises diminuer de 25 à 50% depuis l'initiation de la fenfluramine.

Deux patients ont vu leur nombre de crises diminuer de 50% depuis l'initiation de la fenfluramine.

Deux patients ont vu leur nombre de crises diminuer de 75% depuis l'initiation de la fenfluramine.

Le patient 0005, issu de l'étude clinique avec la fenfluramine (étude ZX008-1900), a eu une nette diminution des crises d'épilepsie depuis le début du traitement en 2017.

Pour les patients 0006, 0018, 0020, 0024, 0030 et 0036 il n'y a pas eu de changement ; pour le patient 0006, le médecin a diminué la posologie du Rivotril de 1,8 mg/jr à 0,6 mg/jr.

Pour le patient 0008, le nombre de crises d'épilepsie a augmenté passant d'environ 11 crises d'épilepsie par mois avant l'initiation de la fenfluramine, à environ 16 crises d'épilepsie au cours du 1^{er} mois.

Le patient 0003 a eu un arrêt des crises d'épilepsie, il avait environ 6 crises d'épilepsie par mois avant l'initiation de la fenfluramine.

3 mois après l'initiation du traitement (8 patients) :

Deux patients ont vu leur nombre de crises diminuer de 25 à 50% depuis l'initiation de la fenfluramine.

Deux patients ont vu le nombre de crises diminuer de 50% depuis l'initiation de la fenfluramine.

Trois patients ont eu une diminution de 75% du nombre de crises d'épilepsie depuis le début du traitement par fenfluramine.

Pour le patient 0009 il n'y a pas eu de changement ; il est passé de 22 crises par mois avant l'initiation de la fenfluramine à 13 crises lors du 1^{er} mois de traitement et à 23 crises d'épilepsie durant le mois précédant la visite de suivi à 3 mois.

II.2. Données de pharmacovigilance sur la période

En raison de la courte période couverte par ce 2^{ème} rapport, les données des 2 périodes (du 8 février 2021 au 8 mai 2021 et du 9 mai 2021 au 22 juin 2021) sont cumulées dans le rapport n°2.

Au cours de la l'ATU de cohorte, aucun effet ni événement indésirable n'a été rapporté.

Conclusion

Entre le 8 février 2021 et le 22 juin 2021, 36 patients ont été inclus dans l'ATU de cohorte fenfluramine dans 15 centres hospitaliers répartis dans plusieurs villes françaises.

Ces 36 patients étaient diagnostiqués syndrome de Dravet, présentaient des crises d'épilepsie associées et étaient déjà traités par plusieurs antiépileptiques. Tous les patients étaient âgés de 2 ans et plus et 2 patients étaient âgés de plus 18 ans (issus d'une étude de suivi en ouvert et recevant déjà de la fenfluramine). Tous les patients avaient une échocardiographie normale à l'inclusion dans l'ATU. L'ensemble des échodoppler cardiaques et radiographies thoraciques à 6 mois et 12 mois ne sont pas encore réalisées.

A la date de ce rapport, les données à l'inclusion étaient disponibles pour les 36 patients et des données de suivi chez 35 patients. Tous les patients ont continué le traitement par fenfluramine.

Aucun effet indésirable n'a été déclaré et aucun arrêt de traitement n'a été signalé.

Les données rapportées dans le cadre de l'ATUc n'ont pas mis en évidence de nouvelles informations de sécurité ni de nouveaux signaux avec l'utilisation de la fenfluramine 2,2 mg/mL, solution buvable lorsqu'elle est utilisée conformément aux recommandations données dans le PUT de l'ATUc.

Ainsi, les données de sécurité et d'efficacité issues du suivi des patients inclus dans l'ATU de cohorte ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque de la fenfluramine 2,2 mg/mL, solution buvable.

L'ATU de cohorte s'est terminée le 22 juin 2021.