



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Minister voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

2023042057

Datum 12 oktober 2023
Betreft GVS-advies fenfluramine (Fintepla®)

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. M.J.S. de Vries
warcg@zinl.nl

Onze referentie

2023042057

Geachte heer Kuipers,

Dit is een gecorrigeerde versie van de reeds verzonden brief van 31 augustus 2023 (referentie 2023034007), waarin het advies om rekening te houden met het eerder afgesloten financiële arrangement van cannabidiol is toegevoegd.

In uw brief van 30 mei 2023 (CIBG-23-05536) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht te adviseren over de vergoedingsaanvraag van het middel fenfluramine (Fintepla®) voor opname in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het Zorginstituut heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Fenfluramine is een serotonine-vrijmakend middel en stimuleert zo meerdere subtypen van 5-HT-receptoren door het vrijkomen van serotonine. Het kan het aantal epileptische aanvallen verminderen door als agonist te werken op specifieke serotoninereceptoren in de hersenen. Elke ml bevat 2,2 mg fenfluramine(hydrochloride). Het is beschikbaar als oplossing voor oraal gebruik (fles 120 ml, 360 ml, incl. doseerspuiten voor 3 ml en voor 6 ml).

Het is geregistreerd voor de behandeling van epileptische aanvallen die verband houden met het syndroom van Dravet en het syndroom van Lennox-Gastaut, als toevoeging aan andere anti-epileptische geneesmiddelen voor patiënten van 2 jaar en ouder. De startdosis (eerste week) is 0,1 mg/kg lichaamsgewicht tweemaal per dag. Daarna moet de dosis, indien verdragen, worden verhoogd naar de onderhoudsdosis van 0,35 mg/kg tweemaal per dag. De maximale aanbevolen dosis is 26 mg per dag. Bij combinatie met stiripentol (alleen bij het syndroom van Dravet) is de aanvangsdosis 0,2 mg/kg lichaamsgewicht tweemaal per dag, maximaal 17,2 mg per dag.

Toets onderlinge vervangbaarheid

Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat fenfluramine onderling vervangbaar is met cannabidiol (Epidyolex®) dat eveneens is geregistreerd als aanvullende behandeling bij therapieresistent Lennox-Gastautsyndroom of therapieresistent Dravetsyndroom. Cannabidiol is op dit moment opgenomen op bijlage 1B van het GVS met een vergoedingsvoorwaarde. De standaarddosis voor fenfluramine kan vastgesteld

worden op 16 mg en die van cannabidiol op 700 mg.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Advies

Wij adviseren u om fenfluramine op te nemen op bijlage 1A van het GVS in een nieuw te vormen cluster met cannabidiol. Wij wijzen erop dat voor cannabidiol (Epidyolex®) een financieel arrangement is afgesloten om de toegankelijkheid en betaalbaarheid van het basispakket te waarborgen. Wij hebben geen inzicht in de gemaakte afspraken, maar het uitgangspunt bij opname in het verzekerde pakket van een behandeling met een gelijke waarde is dat de nettoprijs van de nieuwe behandeling niet hoger mag zijn dan de netto prijs van de vergelijkende behandeling. Wij adviseren daarom voor fenfluramine (Fintepla®) om tot een onderhandeling over te gaan.

Datum
12 oktober 2023

Onze referentie
2023042057

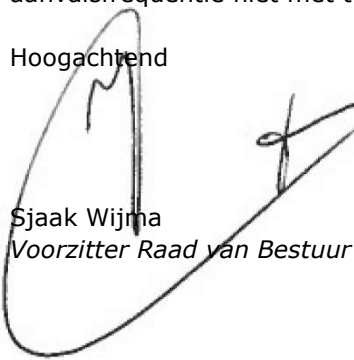
De bijlage 2 voorwaarde die geldt voor cannabidiol is ook van toepassing voor fenfluramine. De formulering van onderdeel 153 van bijlage 2 in de Rzv kan als volgt worden aangepast.

153. Cannabidiol en fenfluramine

Voorwaarde:

Uitsluitend voor een verzekerde van twee jaar en ouder, die dit middel gebruikt als adjuvante therapie bij aanvallen die geassocieerd worden met het Lennox-Gastautsyndroom (LGS) of het syndroom van Dravet (DS). De behandeling moet worden gestaakt als na 6 maanden gebruik van de onderhoudsdosering de aanvalsfrequentie niet met ten minste 30% is afgenomen.

Hoogachtend


Sjaak Wijna
Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport fenfluramine (Fintepla®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 18 augustus 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022039655
Volgnummer	2023017432
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur	mw. dr. P.K. Cheung
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Fenfluramine (Fintepla®) —5
- 1.3 Voorstel registratiehouder opname GVS—6

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—7
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—7
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—7
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—8
- 2.3 Standaarddosering—8
- 2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A—9

3 Conclusie plaatsing in GVS—11

4 Literatuur—13

1 Inleiding

In de brief van 30 mei 2023 verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel fenfluramine (Fintepla®).

1.1 Fenfluramine (Fintepla®) ^{1 2}

Samenstelling

Fenfluramine oplossing voor oraal gebruik.

Elke ml bevat 2,2 mg fenfluramine (in de vorm van fenfluraminehydrochloride).

Fles met 120 of met 360 ml (inclusief doseerspuiten voor 3 ml en voor 6 ml).

PS. Fles met 60 ml en fles met 250 ml komen volgens de fabrikant niet in Nederland op de markt.

Geregistreerde indicatie

Fintepla® is geïndiceerd voor de behandeling van epileptische aanvallen die verband houden met het syndroom van Dravet en het syndroom van Lennox-Gastaut, als toevoeging aan andere anti-epileptische geneesmiddelen voor patiënten van 2 jaar en ouder.

Doseringen

Dosisaanbevelingen voor het **syndroom van Dravet (DS)**. ¹

	zonder stiripentol	met stiripentol
Startdosis – 1 ^e week	0,1 mg/kg tweemaal daags ingenomen (0,2 mg/kg/dag)	
Dag 7 – 2 ^e week*	0,2 mg/kg tweemaal daags (0,4 mg/kg/dag)	Onderhoudsdosis 0,2 mg/kg tweemaal daags (0,4 mg/kg/dag)
Dag 14 - verdere titratie indien van toepassing*	0,35 mg/kg tweemaal daags (0,7 mg/kg/dag)	Niet van toepassing
Maximale aanbevolen dosis	26 mg (13 mg tweemaal daags, d.w.z. 6,0 ml tweemaal daags)	17 mg (8,6 mg tweemaal daags, d.w.z. 4,0 ml tweemaal daags)

* Voor patiënten die fenfluramine verdragen en bij wie een verdere vermindering van het aantal epileptische aanvallen nodig is. Voor patiënten die een snellere titratie nodig hebben, kan de dosis om de 4 dagen worden verhoogd.

Dosisaanbevelingen voor het **syndroom van Lennox-Gastaut (LGS)**. ¹

Startdosis – 1 ^e week	0,1 mg/kg tweemaal daags ingenomen (0,2 mg/kg/dag)
Dag 7 – 2 ^e week**	0,2 mg/kg tweemaal daags (0,4 mg/kg/dag)
Dag 14 - onderhoudsdosis**	0,35 mg/kg tweemaal daags (0,7 mg/kg/dag)
Maximale aanbevolen dosis	26 mg (13 mg tweemaal daags, d.w.z. 6,0 ml tweemaal daags)

** De dosis moet, indien verdragen, worden verhoogd tot de aanbevolen onderhoudsdosis (d.w.z. dosis op dag 14).

1.3 Voorstel registratiehouder opname GVS

Claim van aanvrager: Voor de behandeling van patiënten van twee jaar en ouder met het Dravetsyndroom of het Lennox-Gastaut syndroom die onvoldoende baat hebben bij ten minste twee andere anti-epileptica heeft toevoegen van fenfluramine aan de huidige standaardbehandeling een therapeutische meerwaarde ten opzichte van standaardbehandeling alleen en een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van toevoegen van cannabidiol (in combinatie met clobazam) aan de standaardbehandeling.

De registratiehouder van Fintepla® stelt dat fenfluramine onderling vervangbaar is met cannabidiol. Fenfluramine (Fintepla®) en daarom kan opgenomen worden op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering (Rzv) in een nieuw te vormen cluster samen met cannabidiol (Epidyolex®).

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Er is één geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie 'behandeling van epileptische aanvallen bij therapieresistente Dravetsyndroom of therapieresistente Lennox-Gastautsyndroom', namelijk cannabidiol (Epidyolex®). Bij de beoordeling van Epidyolex® is vastgesteld dat LGS de grootste groep patiënten betreft en daarom de hoofdindicatie is.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Fintepla® is geïndiceerd voor de behandeling van epileptische aanvallen die verband houden met het syndroom van Dravet en het syndroom van Lennox-Gastaut, als toevoeging aan andere anti-epileptische geneesmiddelen voor patiënten van 2 jaar en ouder.¹

Epidyolex® is geïndiceerd voor gebruik als adjuvante therapie bij aanvallen die geassocieerd worden met het Lennox-Gastautsyndroom of het syndroom van Dravet in combinatie met clobazam bij patiënten van 2 jaar en ouder.³

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Beide middelen worden oraal, in de vorm van een drank, toegediend.

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Beide middelen zijn bestemd voor patiënten van 2 jaar of ouder.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van fenfluramine ten opzichte van cannabidiol in combinatie met clobazam. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

Hieronder worden alleen resultaten getoond voor de hoofdindicatie LGS. In het farmacotherapeutisch rapport van fenfluramine (als bijlage toegevoegd) zijn ook resultaten over DS te vinden.

Gunstige effecten

Bij therapieresistente patiënten van 2-35 jaar met LGS die gedurende 14 weken (2 weken titratie en 12 weken onderhoud) zijn behandeld met 0,7 mg/kg/dag **fenfluramine** is het aantal valaanvallen per 28 dagen afgenomen met 26,5%. In de controle placebogroep is de afname 7,6%. Verschil tussen de interventie- en controle groep is -19,9% (95% BI: -31,0 tot -8,7); $p=0,001$.

In de fenfluramine-groep bereikte 25% (22/87) een afname in valaanvallen van ten minste 50% (cruciale uitkomstmaat), in de placebo groep is dat bij 10% (9/87) het geval ($p=0,02$). Relatieve risico: 2,44 (95% BI: 1,19 tot 5,00).

Na 18 weken behandelen met **cannabidiol met clobazam** in de klinische studie (RCT) was een gemiddelde afname gerapporteerd van 43% in het aantal valaanvallen in vergelijking met placebo. In de verschillende studies bereikte 40,5-55,6% van de patiënten die behandeld zijn met cannabidiol in combinatie met clobazam de primaire uitkomstmaat ($\geq 50\%$ vermindering van de frequentie van valaanvallen). In de placebogroepen is dat bij 21,6% en 28,6% het geval. Wanneer de resultaten worden gepoold, resulteert dit in een relatief risico (RR) van 2,04 (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,33-3,11).

Dus de gunstige effecten van fenfluramine komen overeen met die van cannabidiol in combinatie met clobazam.

Ongunstige effecten

Een behandeling met fenfluramine bij patiënten met LGS gaat gepaard met een hogere kans op staken van de behandeling ten gevolge van ongunstige effecten in vergelijking met placebo. Dit wordt ook gezien bij cannabidiol in combinatie met clobazam.

Het is niet duidelijk of de hogere kans op het staken van de behandeling bij fenfluramine gebruik groter is in vergelijking met cannabidiol.

Dus de ongunstige effecten van fenfluramine komen overeen met die van cannabidiol.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen fenfluramine en cannabidiol.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Fenfluramine kan als onderling vervangbaar worden beschouwd met cannabidiol.

2.3 Standaarddosering

De *Defined Daily Dose* (DDD) van fenfluramine (ATC N03AX26) is door de *World Health Organisation* (WHO) gesteld op 8 mg oraal.* Hierbij vermeldt de WHO dat de DDD voor fenfluramide (en voor stiripentol) gebaseerd is op de behandeling van kinderen met een lichaamsgewicht van 20 kg. Dit komt niet overeen met de beoogde patiëntenpopulatie met LGS in Nederland.

De standaarddosering wordt bepaald op basis van de DDD, *tenzij* de DDD lager is dan de in Nederland geadviseerde minimale dosering of hoger is dan de in Nederland geadviseerde maximale dosering (Artikel 2.41 tweede lid van de Regeling zorgverzekering).

De maximale aanbevolen dosering van fenfluramine bij LGS is 26 mg (13 mg tweemaal daags, d.w.z. 6,0 ml tweemaal daags).¹ Omdat dit erg afwijkt van de DDD is gekeken naar de doseringen zoals gebruikt in de studies.

Na de afronding van de klinische studie (2+12 weken voor de RCT's) kunnen patiënten ook deelnemen aan een openlabel extensiestudie (OLE; mediaan follow-up: 364 dagen).⁴ De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 14,3±7,6 jaar;

* WHO: The DDDs for stiripentol and fenfluramine are based on the treatment of children with a bodyweight of 20 kg. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N03AX26&showdescription=yes. Normaal is de DDD gebaseerd op een lichaamsgewicht van 70kg voor een volwassen persoon.

79/247 (32%) was ouder dan 18 jaar.

De meeste patiënten (113/247, 45,7%) kregen een gemiddelde dagelijkse dosis van 0,3–0,5 mg/kg/dag fenfluramine. Voor de verdeling van de gebruikte doses zie tabel hieronder:

Mediaan dagelijkse dosis van fenfluramine tijdens OLE, mg/kg/dag, n (%) [4]	
Tot 0,2	6 (2,4)
>0,2 tot < 0,3	67 (27,1)
0,3 tot 0,5	113 (45,7)
0,5 tot 0,7	60 (24,3)

In de OLE is de mediane leeftijd van de LGS patiënt 13,0 jaar (min-max: 2-35; gemiddeld 13,7±7,6 jaar). Mediaan gewicht bij baseline is 39,0 kg (min-max: 11-127 kg; gemiddeld gewicht (sd): 42,8±21 kg.

Als een patiënt in de OLE van mediaan 39 kg de gemiddelde dosering van 0,4 mg/kg/dag fenfluramine gebruikt, dan betekent dit een dagdosis van 15,6 mg.

Opmerkingen

1. Het ligt in de verwachting dat de leeftijd van de groep die fenfluramine in de lopende OLE zal stijgen omdat deze patiënten zullen doorgaan met de behandeling. De benodigde doses aan fenfluramine zullen dienovereenkomstig stijgen.
2. Volgens de beroepsgroep (op basis van een klein aantal patiënten met LGS) is het gemiddelde gebruik op dit moment al 22 mg fenfluramine per dag (dat wil zeggen 25 mg fenfluraminehydrochloride). Hierbij wordt opgemerkt dat de dagdosering verder zal stijgen door groei van de kinderen.
3. De WHO heeft de DDD voor fenfluramine vastgesteld op basis van de behandeling van een (jong) kind met een lichaamsgewicht van 20 kg, waarschijnlijk bedoeld voor een toepassing bij DS. Met de komst van de registratie voor LGS (2023) is de situatie veranderd. Mocht de WHO tot een ander DDD komen, dan is herziening van de standaarddagdosis op zijn plaats.

Conclusie

De DDD van fenfluramine valt buiten de doseringsrange zoals vermeld in de registratietekst. De standaarddosis van fenfluramine kan (op basis van studiegegevens voor LGS) worden gesteld op 16 mg.

De DDD van cannabidiol (ATC N03AX24) is door WHO vastgesteld op 0,7 gram oraal (voor volwassenen met een lichaamsgewicht van 70 kg).

2.4 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Fenfluramine (Fintepla®) kan op bijlage 1A worden geplaatst, in een nieuw te vormen cluster samen met cannabidiol (Epidyolex®).

3 Conclusie plaatsing in GVS

Fenfluramine kan op bijlage 1A van de Rzv worden geplaatst in een nieuw te vormen cluster met cannabidiol. De standaarddosis voor fenfluramine kan vastgesteld worden op 16 mg en die van cannabidiol op 700 mg.

De bijlage 2 voorwaarde die geldt voor cannabidiol, is ook van toepassing voor fenfluramine. De formulering van onderdeel 153 van bijlage 2 in de Rzv kan als volgt worden aangepast.

153. Cannabidiol en fenfluramine

Voorwaarde:

Uitsluitend voor een verzekerde van twee jaar en ouder, die dit middel gebruikt als adjuvante therapie bij aanvallen die geassocieerd worden met het Lennox-Gastautsyndroom (LGS) of het syndroom van Dravet (DS). De behandeling moet worden gestaakt als na 6 maanden gebruik van de onderhoudsdosering de aanvalsfrequentie niet met ten minste 30% is afgenomen.

4 Literatuur

¹ EMA. SmPC fenfluramine (Fintepla®).

² EMA. European Public Assessment Report (EPAR) fenfluramine (Fintepla®). 2023 voor Lennox-Gastautsyndroom

³ EMA. SmPC cannabidiol (Epidyolex®).

⁴ Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, et al. Fenfluramine provides clinically meaningful reduction in frequency of drop seizures in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia*. 2023 Jan;64(1):139-151



Farmacotherapeutisch rapport fenfluramine
(Fintepla®) bij de behandeling van
epileptische aanvallen die verband houden
met het Dravetsyndroom of het Lennox-
Gastautsyndroom

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 14 augustus 2023
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2022039655
Volgnummer	2023017429
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	mw. dr. P.K. Cheung
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 11

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 17

2.3 Selectiecriteria 17

3 Resultaten 19

3.1 Resultaten literatuursearch 19

3.2 Kenmerken geïncludeerde fenfluramine studies 19

3.3 Gunstige effecten interventie 21

3.4 Ongunstige effecten 27

3.5 Ervaring 31

3.6 Toepasbaarheid 32

3.7 Gebruiksgemak 33

4 Eindbeoordeling 35

4.1 Bespreking relevante aspecten 35

4.2 Eindconclusie 36

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 37

5.1 Advies cannabidiol 37

5.2 Nieuw advies voor fenfluramine 37

Bijlage 1: Zoekstrategie 39

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 41

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 43

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 45

Bijlage 5: Baseline karakteristieken 47

Literatuur 49

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CBD	Cannabidiol
CGI-I	Clinical Global Impression of Improvement
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CLB	Clobazam
DS	Dravetsyndroom
EBM	Evidence Based Medicine
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FFA	Fenfluramine
FU	Follow up
HR	Hazard ratio
LGS	Lennox-Gastautsyndroom
MCSF	Monthly convulsive seizure frequency
NNT	Number needed to treat
OLE	Openlabel extensiestudie
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico
S/CGIC	Subject/Caregiver Global Impression of Change
SCN1A	Natriumkanaal- α 1-subeenheidgen
STA	Single Technology Assessment
STP	Stiripentol
SUDEP	Sudden unexpected death in epilepsy
TEAE	Treatment-emergent adverse events
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
WAR	Wetenschappelijke Adviesraad

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van fenfluramine (Fintepla®) bij de behandeling van behandeling van epileptische aanvallen die verband houden met het syndroom van Dravet en het syndroom van Lennox-Gastaut, als toevoeging aan andere anti-epileptische geneesmiddelen voor patiënten van 2 jaar en ouder. Het gaat om therapieresistente patiënten, dat wil zeggen patiënten die onvoldoende aanvalscontrole hebben bereikt op ten minste 2 anti-epileptica. Fenfluramine (FFA) is daarbij indirect vergeleken met cannabidiol toegevoegd aan andere anti-epileptische geneesmiddelen op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

In drie, placebo-gecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde, fase-3 studies (RCT's) is de effectiviteit van fenfluramine (met of zonder stiripentol) als adjuvante behandeling bij therapieresistente patiënten met DS en LGS onderzocht. Naast deze RCT's (2 of 3 weken titratie + 12 weken behandelperiode) zijn de lange termijn effecten ook bestudeerd in twee openlabel eenarmige extensiestudie (mediane behandelduur: 631 dagen bij DS en 364 dagen bij LGS).

De resultaten laten zien dat FFA (al of niet in combinatie met stiripentol) bij **DS** resulteert in een toename van het aantal patiënten wat een afname van $\geq 50\%$ in de frequentie van convulsieve aanvallen heeft, in vergelijking met placebo. Voor FFA 0,7 mg/kg/dag is het relatieve risico (RR) 5,40 (95% betrouwbaarheidsinterval (BI): 2,31 tot 12,60; $p < 0,0001$) en voor FFA 0,4 mg/kg/dag+ stiripentol is de RR 11,77 (95% BI: 2,95 tot 46,89; $p < 0,001$), beide ten opzichte van placebo. De *number needed to treat* (NNT) is 1,8 respectievelijk 2,0. Dit betekent dat een op de twee patiënten die in de RCT behandeld wordt met fenfluramine, het eindpunt van $\geq 50\%$ in de frequentie van convulsieve aanvallen bereikte. Gemiddeld was er een afname van 68% en 54% in het aantal convulsieve aanvallen ten opzichte van placebo. Wat betreft het bereiken van het eindpunt van een afname van $\geq 50\%$ in de frequentie van convulsieve aanvallen lijken de effecten van fenfluramine (met of zonder stiripentol) en die van cannabidiol + clobazam (gemiddeld afname van 43% t.o.v. placebo; RR: 1,72; 95% BI: 1,19 tot 2,48) niet van elkaar te verschillen.

Bij patiënten met **LGS** bereikte 25% van de patiënten die behandeld is met FFA 0,7 mg/kg/dag een afname van $\geq 50\%$ in de frequentie van valaanvallen, in de placebo groep is dat 10% (RR: 2,44; 95% BI: 1,19 tot 5,00; $p = 0,007$). De NNT hierbij is 6,7. Gemiddeld was er een afname van 19,9% in valaanvallen in de interventiegroep in vergelijking met placebo.

In vergelijking met de effecten van CBD+CLB (afname van 43% t.o.v. placebo; RR 2,04; 95% BI: 1,33 tot 3,11) lijken de gunstige effecten van FFA bij LGS ook niet te verschillen op basis van dit eindpunt.

Zowel fenfluramine als CBD+CLB hebben een positief effect op het aantal patiënten wat een verbetering in de globale klinische beoordeling ervaart. Dit gunstige effect voor beide syndromen (DS en LGS) kan mogelijk samenhangen met een vermindering in de frequentie van aanvallen.

Zowel bij de interventie (FFA) als bij de controle interventie (CBD+CLB) gaat de behandeling gepaard met een hoger kans op ernstige ongunstige effecten in beide

patiëntengroepen (en hiermee het aantal stakers ten gevolge van deze ongunstige effecten), in vergeleken met placebo. Door het beperkte aantal events is het niet duidelijk of er significante verschillen zijn tussen deze interventies. In de studies (tot maximaal 26 mg FFA per dag) zijn hartklep aandoeningen of pulmonale arteriële hypertensie bij DS of LGS niet gerapporteerd.

Fenfluramine voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van epileptische aanvallen die verband houden met het syndroom van Dravet en het syndroom van Lennox-Gastaut, als toevoeging aan andere anti-epileptische geneesmiddelen voor patiënten van 2 jaar en ouder. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de beschikbare data dat fenfluramine een gelijke waarde heeft ten opzichte van cannabidiol toegevoegd aan andere anti-epileptische geneesmiddelen. De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van fenfluramine (Fintepla®).

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 10 juli 2023.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van fenfluramine (FFA) bij behandeling van epileptische aanvallen die verband houden met het syndroom van Dravet en het syndroom van Lennox-Gastaut, als toevoeging aan andere anti-epileptische geneesmiddelen voor patiënten van 2 jaar en ouder t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Fenfluramine (Fintepla®), drank voor oraal gebruik (2,2 mg/ml) ^{1 2}

Geregistreerde indicatie:

Fintepla® is geïndiceerd voor de behandeling van epileptische aanvallen die verband houden met het syndroom van Dravet en het syndroom van Lennox-Gastaut, als toevoeging aan andere anti-epileptische geneesmiddelen voor patiënten van 2 jaar en ouder.

Claim van de registratiehouder:

De vergoedingsaanvraag betreft patiënten van twee jaar en ouder met DS of LGS die onvoldoende baat hebben bij ten minste twee andere anti-epileptica. Het gaat dus om therapieresistente patiënten met LGS of DS, die met de huidige beschikbare behandelingen onvoldoende aanvalscntrole hebben bereikt. De registratiehouder claimt dat het toevoegen van fenfluramine aan de huidige standaardbehandeling een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van standaardbehandeling alleen, en een gelijke therapeutische waarde ten opzichte van het toevoegen van cannabidiol (in combinatie met clobazam) aan de standaardbehandeling.

Doseringsadvies:

De aanbevolen startdosis (eerste week) van fenfluramine voor DS en LGS is 0,1 mg/kg tweemaal daags (0,2 mg/kg/dag). Daarna moet de dosis, indien verdragen, worden verhoogd naar de aanbevolen onderhoudsdosis van 0,35 mg/kg 2 keer per dag (= 0,7 mg/kg/dag). De maximale aanbevolen dosis is 13 mg 2x/dag (komt overeen met 6,0 ml 2x/dag), ofwel maximaal 26 mg per dag. Als fenfluramine wordt gecombineerd met stiripentol (alleen bij DS), dan is de aanbevolen onderhoudsdosis 0,2 mg/kg 2x/dag (= 0,4 mg/kg/dag), met een maximum van 8,6 mg 2x/dag (dus maximaal 17,2 mg per dag).

Samenstelling:

Fintepla® is een heldere, kleurloze, licht viskeuze vloeistof, met een pH van 5. Elke ml bevat 2,2 mg fenfluramine (in de vorm van fenfluraminehydrochloride).

Werkingsmechanisme:

Fenfluramine maakt serotonine vrij en stimuleert zo meerdere subtypen van 5-HT-receptoren door het vrijkomen van serotonine. Fenfluramine kan het aantal epileptische aanvallen verminderen door als agonist te werken op specifieke serotoninereceptoren in de hersenen, waaronder de 5-HT1D-, 5-HT2A- en 5-HT2C-receptoren, en ook door in te werken op de sigma-1-receptor. Het precieze werkingsmechanisme van fenfluramine bij het Dravetsyndroom en het Lennox-Gastautsyndroom is niet bekend.

Bijzonderheden:

- 1. Het betreft een weesgeneesmiddel.*
- 2. Als de behandeling wordt gestaakt, moet de dosering geleidelijk worden afgebouwd.*
- 3. Fenfluramine is een amfetaminederivaat dat sinds de jaren tachtig anti-epileptische effecten bleek te hebben. Het medicijn werd in de jaren negentig populair als eetlustremmer, maar werd van de markt gehaald vanwege cardiovasculaire complicaties bij hoge doses (60-120 mg/dag).*

1.2 Achtergronden ^{1 3}

1.2.1 Aandoening

Het Dravetsyndroom (DS) is een ernstige vorm van myoclonische epilepsie die zich presenteert op vroege leeftijd. Bij ongeveer 75% van de patiënten met DS bestaat er een mutatie in het natriumkanal- α 1-subeenheidgen (SCN1A).

Het Lennox-Gastautsyndroom (LGS) is een encefalopathische vorm van epilepsie waarbij de eerste klachten zich meestal presenteren bij een leeftijd van 3 tot 5 jaar. Er zijn genetische, structurele, metabole, immunologische en infectieuze oorzaken van LGS bekend, maar tevens bestaan er gevallen zonder bekende oorzaak.

1.2.2 Symptomen en ernst

DS kenmerkt zich door verschillende soorten aanvallen die optreden in het eerste levensjaar; aanvallen met en zonder koorts, gegeneraliseerd en unilateraal, clonisch of tonisch-clonisch. Status epilepticus kan ook bij DS voorkomen. De eerste symptomen beginnen meestal tussen de vier en acht maanden oud en worden vaak uitgelokt door koorts. Naast convulsieve aanvallen, kunnen er ook myoklonische aanvallen, focale aanvallen en atypische absences optreden. Ook bij DS is er sprake van ontwikkelingsproblemen, gedragsstoornissen en verstandelijke beperkingen.

Bij LGS is er met name sprake van tonische, atonische en atypische absence aanvallen, maar ook gegeneraliseerde tonisch-klonische, focale en myoklonische aanvallen komen voor. Status epilepticus kan voorkomen; hierbij duurt een aanval langer dan 5 minuten of vinden er meerdere kortere aanvallen achter elkaar plaats. Verder is er vaak sprake van een ontwikkelingsachterstand, cognitieve problemen en verschillende comorbiditeiten (o.a. ADHD en agressief gedrag).

Bij zowel DS als LGS is er sprake van een verhoogde mortaliteit, waarbij er een risico bestaat op plotseling, onverwacht overlijden (SUDEP; *sudden unexpected death in epilepsy*). Het Dravet-specifieke sterftecijfer per 1000 persoonsjaren was 15,84 (98% BI 9,01 tot 27,85). Het Dravet-specifieke SUDEP-percentages was 9,32 per 1000 persoonsjaren (98% BI 4,46 tot 19,45). De mediane leeftijd van de patiënt in leven was 17 jaar (IQR 14 tot 25) met mediane follow-up 10 jaar (IQR 8 tot 13 jaar).⁴

Voor LGS variëren de mortaliteitspercentages in de literatuur van 3% tot 7%.⁵

Beide syndromen zijn vormen van epilepsie die zeer therapieresistent (*treatment refractory*) zijn. Dit houdt in dat het vrijwel onmogelijk is om aanvalsvrij te worden met behulp van medicatie.^{6 7} Het vinden van een optimale behandeling voor deze patiënten is dan ook vaak een kwestie van uitproberen welke combinatie van geneesmiddelen en niet-medicamenteuze behandelopties het beste werkt voor een individuele patiënt (*trial and error*).

1.2.3 Prevalentie en incidentie ³

Volgens [Orphanet](#) bedraagt wereldwijde prevalentie voor DS bij de geboorte vermoedelijk 1 op 15.000 tot 1 op 40.000.⁸ In de budgetimpactanalyse van cannabidiol (Epidyolex®) van juli 2022 is het Zorginstituut uitgegaan van de schatting dat er **569** (min. 325 max. 813) DS-patiënten in Nederland zijn.

De prevalentieschattingen voor LGS lopen erg uiteen. Orphanet schat de incidentie van LGS op 0,1 tot 0,28 per 100.000 mensen per jaar. Hoewel het gaat om een zeldzame ziekte, vertegenwoordigt deze aandoening 1-10% van de epilepsie in de kindertijd, en 1-2% van alle patiënten met epilepsie, aldus Orphanet. In het *Orphan Maintenance Assessment Report* van het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA)

worden de prevalentieschattingen gemaakt van 3 tot 21 patiënten per 100.000 individuen. In de budgetimpactanalyse van cannabidiol (Epidyolex®) is het Zorginstituut uitgegaan van de schatting dat er **1.952** (min. 537 max. 3.367) LGS-patiënten in Nederland zijn.

1.2.4

Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling

Dravetsyndroom (DS)

Er bestaat een Nederlandse richtlijn voor de behandeling van DS (Federatie Medisch Specialisten, 2019).⁹ Het behandelalgoritme wat in de richtlijn wordt beschreven, is als volgt:

1. Start met topiramaat of valproïnezuur.
2. Voeg stiripentol toe, eventueel in combinatie met clobazam, als de frequentie van convulsieve aanvallen hoog blijft.
3. Overweeg de toevoeging van levetiracetam als de frequentie van convulsieve aanvallen nog steeds hoog blijft.
4. Als de aanvalscntrole ook dan onvoldoende blijft, kan gestart worden met kaliumbromide.

Hierbij wordt gestreefd naar een behandeling met maximaal 3 anti-epileptica, aangezien een combinatie van 4 anti-epileptica zelden een meerwaarde heeft en de kans op bijwerking toeneemt. Anti-epileptica die niet effectief zijn gebleken of hinderlijke bijwerkingen gaven, dienen afgebouwd te worden.

Andere anti-epileptica dienen te worden vermeden omdat ze, toegepast als onderhoudsmedicatie, talrijkere en heftigere aanvallen kunnen geven. Voorbeelden van anti-epileptica die moeten worden vermeden zijn: lamotrigine, carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, vigabatrine, fenobarbital en rufinamide.

Een ketogeen dieet dient te worden overwogen bij kinderen en volwassenen met het Dravetsyndroom bij de volgende criteria:

- gebruikte medicatie en preventie van uitlokkende factoren hebben onvoldoende geleid tot reductie in de ernst en/of het aantal epileptische aanvallen;
- geschikte gezinssituatie voor implementatie van het ketogeen dieet.

Als het ketogeen dieet geen effect heeft of niet toegepast kan worden, valt nervus vagus stimulatie te overwegen.⁹

In de richtlijn van FMS uit 2019 voor DS wordt tevens genoemd dat fenfluramine (en cannabidiol) nog worden onderzocht en naar verwachting in de toekomst toegepast zal kunnen worden.

Lennox-Gastautsyndroom (LGS)

Er bestaat geen Nederlandse richtlijn voor de behandeling van LGS. Wel bestaat er een algemene Nederlandse richtlijn voor de behandeling van epilepsie.¹⁰ In deze richtlijn wordt de behandeling van LGS niet specifiek besproken, maar er wordt aanbevolen om een expertisecentrum te raadplegen. Wel wordt er verwezen naar het Farmacotherapeutisch Kompas, waar felbamaat, lamotrigine, rufinamide en topiramaat als add-on/adjuvans worden genoemd voor de behandeling van LGS.¹¹ Een ketogeen dieet of nervus vagus stimulatie kan worden overwogen bij kinderen en volwassenen met therapieresistente/moeilijk instelbare epilepsie (twee of meer mislukte pogingen tot aanvalscntrole met anti-epileptica).

Een internationaal panel van experts heeft in 2017 een consensusdocument opgesteld voor de behandeling van LGS.¹² Het behandelalgoritme, opgesteld door het panel, is weergegeven in Figuur 1. In de behandelrichtlijn wordt aangegeven dat de patiënten met LGS primair behandeld worden met valproïnezuur, behalve bij vrouwen in vruchtbare leeftijd. Bij onvoldoende effect kan lamotrigine worden toegevoegd. Als derde optie kan rufinamide worden toegevoegd, waarbij geprobeerd

moet worden om valproïnezuur of lamotrigine te staken. Vervolgens zouden topiramaat, CLB (kortdurend bij moeilijke fases/ crisis episodes) of felbamaat als adjuvante therapie kunnen worden toegevoegd. Andere (niet specifiek voor LGS geregistreerde) geneesmiddelen waarvan het bewijs bij LGS beperkt is, zijn levetiracetam, zonisamide, perampanel, ethosuximide, fenobarbital, stiripentol en CBD. In het consensusdocument wordt aanbevolen om bij het toevoegen van een derde middel aan de behandeling, een ander middel te stoppen, aangezien er geen bewijs is voor effectiviteit van een combinatie van meer dan twee middelen. Non-farmacologische behandelopties, zoals het ketogeen dieet, epilepsiechirurgie of nervus vagus stimulatie kan, in overleg met de patiënt, op verschillende momenten in het behandelplan worden ingezet.

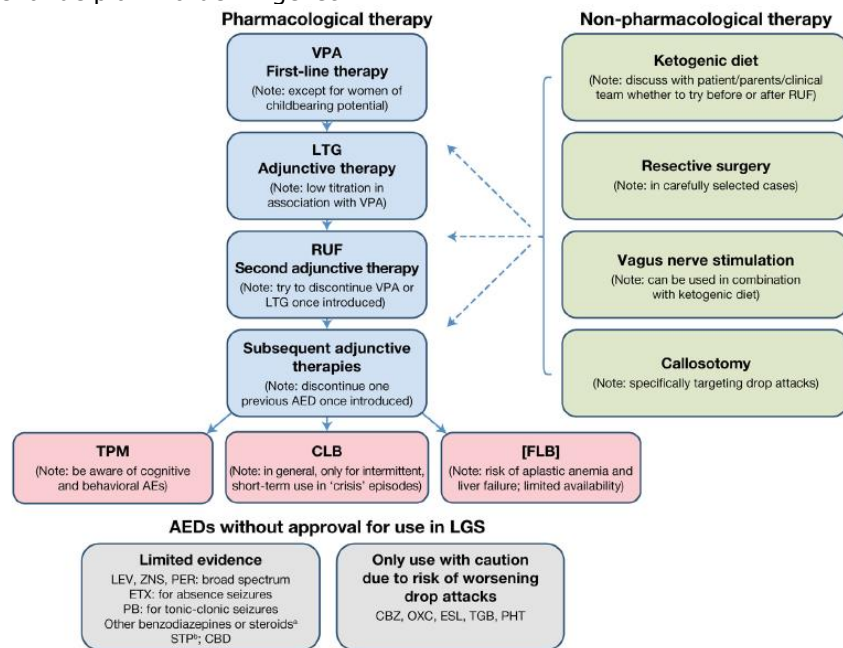


FIGURE 1 | Treatment algorithm for a newly diagnosed patient with LGS. *Not in combination and only for intermittent, short-term treatment of "crisis" episodes. [§]In combination with VPA and/or CLB. AE, adverse event; AED, antiepileptic drug; CBD, cannabidiol; CBZ, carbamazepine; CLB, clobazam; ESL, eslicarbazepine acetate; ETX, ethosuximide; FLB, felbamate; LEV, levetiracetam; LGS, Lennox-Gastaut syndrome; LTG, lamotrigine; OXC, oxcarbazepine; PB, phenobarbital; PER, perampanel; PHT, phenytoin; RUF, rufinamide; STP, stiripentol; TGB, tiagabine; TPM, topiramate; VPA, sodium valproate; ZNS, zonisamide.

Figuur 1: Behandelalgoritme voor het Lennox-Gastautsyndroom (LGS) volgens een internationaal expertpanel.¹² AE: adverse event, AED: anti-epileptic drug, CBD: cannabidiol, CBZ: carbamazepine, CLB: clobazam, ESL: eslicarbazepine acetate, ETX: ethosuximide, FLB: felbamate, LEV: levetiracetam, LTG: lamotrigine, OXC: oxcarbazepine, PB: phenobarbital, PER: perampanel, PHT: phenytoin, RUF: rufinamide, STP: stiripentol, TGB: tiagabine, TPM: topiramate, VPA: sodium valproate, ZNS: zonisamide.

Nederlandse klinisch experts hebben aangegeven dat het behandelalgoritme uit het consensusdocument grotendeels van toepassing is op Nederland. Topiramaat kan door sommige behandelaren al eerder ingezet worden, bijvoorbeeld wanneer behandeling met valproïnezuur niet volstaat. Daarnaast wordt benadrukt dat het ketogeen dieet en nervus vagus stimulatie vaak al na het falen van twee anti-epileptica wordt ingezet, aangezien ongeveer een kwart van de patiënten hier baat bij kan hebben.

GVS-beoordeling cannabidiol

In juli 2022 heeft het Zorginstituut het middel cannabidiol (Epidyolex®) beoordeeld.³ Na de beoordeling zijn wij tot de volgende conclusie gekomen:

Cannabidiol in combinatie met clobazam voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk als adjuvante behandeling van therapieresistente patiënten van 2 jaar of ouder met Lennox-Gastautsyndroom of Dravetsyndroom. Het Zorginstituut concludeert op basis van de beschikbare data dat toevoeging van cannabidiol in combinatie met clobazam aan de standaardbehandeling een meerwaarde heeft ten opzichte van alleen de standaardbehandeling.

In december 2022 is cannabidiol/Epidyolex® ook opgenomen in het GVS en wordt dit middel onder voorwaarden vergoed vanuit het basispakket.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van fenfluramine (Fintepla®) als adjuvante therapie bij therapieresistente patiënten met DS of LGS vanaf 2 jaar, vergeleken met cannabidiol (in combinatie met clobazam)?

Toelichting:

1. Adjuvante therapie: Zowel fenfluramine als cannabidiol worden gebruikt als toevoeging aan andere anti-epileptische geneesmiddelen (standaardbehandeling). De standaardbehandeling kan bestaan uit een combinatie van verschillende geneesmiddelen en niet-medicamenteuze interventies.
2. Therapieresistent: Patiënten worden beschouwd als therapieresistent wanneer zij onvoldoende aanvalscntrole hebben bereikt op ten minste 2 adequaat gekozen en adequaat gedoseerde anti-epileptica.

2.1.1

PICO

Tabel 1: PICO **Dravetsyndroom (DS)**

Patiëntenpopulatie	Patiënten met therapieresistent DS van 2 jaar of ouder, die onvoldoende aanvalscntrole hebben bereikt op ten minste 2 anti-epileptica.
Interventie	Fenfluramine (Fintepla®), eventueel in combinatie met stiripentol (FFA±STR)
Controle-interventie	Cannabidiol in combinatie met clobazam (CBD+CLB)
Cruciale uitkomsten	- Percentage patiënten met een afname van $\geq 50\%$ in de frequentie van convulsieve aanvallen . - Verandering in globale klinische beoordeling - Ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	De minimale periode van de onderhoudsperiode (na de titratieperiode) moet minimaal 12 weken omvatten om een uitspraak te kunnen doen over het effect van het middel op de frequentie van convulsieve aanvallen.
Studiedesign	Bij een adjuvante therapie is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd studie design volgens de EMA haalbaar en vereist. ¹³ Een directe vergelijking tussen FFA en CBD is wenselijk. Gezien het feit dat deze middelen ongeveer in dezelfde periode zijn ontwikkeld en het om een weesgeneesmiddel gaat, is een direct vergelijkende studie mogelijk niet haalbaar.

Tabel 2 PICO **Lennox-Gastautsyndroom (LGS)**

Patiëntenpopulatie	Patiënten met therapieresistent LGS van 2 jaar of ouder, die onvoldoende aanvalscntrole hebben bereikt op ten minste twee andere anti-epileptica.
Interventie	Fenfluramine (Fintepla®; FFA)
Controle-interventie	Cannabidiol in combinatie met clobazam (CBD+CLB).
Cruciale uitkomsten	- Percentage patiënten met een afname van $\geq 50\%$ in de frequentie van valaanvallen - Verandering in globale klinische beoordeling - Ongunstige effecten

Relevante follow-up duur	De minimale periode van de onderhoudsperiode (na de titratieperiode) moet minimaal 12 weken omvatten om een uitspraak te kunnen doen over het effect van het middel op de frequentie van valaanvallen.
Studiedesign	Bij een adjuvante therapie is een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd studie design volgens de EMA haalbaar en vereist. ¹³ Een directe vergelijking tussen FFA en CBD is wenselijk. Gezien het feit dat deze middelen ongeveer in dezelfde periode zijn ontwikkeld en het om een weesgeneesmiddel gaat, is een direct vergelijkende studie mogelijk niet haalbaar.

2.1.2

Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen voor zowel DS als LGS

Percentage patiënten met een afname van $\geq 50\%$ in de frequentie van convulsieve aanvallen/ valaanvallen

De EMA heeft een richtlijn opgesteld voor klinische studies naar (adjuvante) medicatie voor epileptische aandoeningen.¹³ Hierin wordt het percentage responders als cruciale uitkomstmaat benoemd. Respons bij anti-epileptica wordt doorgaans gedefinieerd als een klinisch relevante afname van $\geq 50\%$ in de frequentie van aanvallen. Hierbij dient met name gekeken te worden naar de aanvallen die het meest voorkomen bij een bepaald type syndroom; dat betreft **convulsieve aanvallen voor DS** en **valaanvallen voor LGS**. De periode waarin de aanvalsfrequentie wordt bepaald, dient vooraf gedefinieerd te worden (meestal per 28 dagen). De absolute afname van het aantal aanvallen kan hierbij tevens worden gerapporteerd.

Klinische relevantiegrens:

In de Dravetsyndroom-richtlijn van de FMS wordt een afname van $\geq 50\%$ klinisch relevant genoemd voor patiënten met DS.⁹ Bij de beoordeling van cannabidiol wordt een afname van $\geq 50\%$ voor zowel patiënten met DS als patiënten met LGS als klinisch relevant beschouwd.³

Verandering in globale klinische beoordeling

Patiënt gerapporteerde uitkomstmaten (PROMs) worden ook benoemd in de richtlijn van de EMA.¹³ Bij voorkeur dienen vragenlijsten gevalideerd te zijn voor specifieke aandoeningen. Voor DS en LGS bestaan er geen gevalideerde vragenlijsten. Een algemene vragenlijst die kan worden gebruikt is de *Clinical Global Impression of Improvement* (CGI-I) of de *Subject/Caregiver Global Impression of Change* (S/CCIG) de globale klinische beoordeling; hierbij moet de patiënt/verzorger of de onderzoeker inschatten of de algehele gezondheid is veranderd ten opzichte van baseline op een 7-puntsschaal die loopt van 'heel erg verbeterd' (score 1) tot 'heel erg verslechterd' (score 7). De kans dat algehele gezondheid is verbeterd (dus bij de categorieën heel veel/veel/enigszins verbeterd; score 1 t/m 3), kan worden vergeleken tussen beide behandelarmen.

Uit RCT's kwam een lineair positief verband naar voren tussen reductie van de frequentie van convulsieve aanvallen (MCSF) en de CGI-I-scores van zorgverlener/on onderzoeker. In de RCT's identificeerde ROC-analyse afkappunten van een vermindering in de convulsieve aanvallen van $\geq 37,5\%$ en $\geq 44\%$ die verband houden met CGI-I-beoordelingen van "Veel verbeterd" of "Zeer veel verbeterd".¹⁴

Ongunstige effecten

De incidentie van ernstige ongunstige interventiegerelateerde effecten en de incidentie van voortijdig staken van de behandeling door bijwerkingen worden als

een cruciale uitkomstmaat beschouwd.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen *minimal important differences* (MIDs) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een *standardized mean difference* (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek over fenfluramine bij DS en LGS heeft het Zorginstituut in juni 2023 een literatuursearch gedaan. De zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier van Fintepla® en de European Public Assessment Report (EPAR) van dit middel van de European Medicines Agency (EMA).^{1 2}

Tot slot is ook gebruik gemaakt van de GVS-beoordeling van cannabidiol (Epidyolex®), welke in juli 2022 door het Zorginstituut is uitgebracht.³ Om te controleren of daarna nog nieuwe onderzoeksgegevens zijn gepubliceerd, is in juni 2023 de literatuursearch herhaald. Hierbij zijn geen nieuwe trials gevonden.

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. RCTs met fenfluramine (evt in combinatie met stiripentol) als adjuvante therapie bij patiënten van 2 jaar of ouder met LGS of DS;
2. Engelstalige artikelen

Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

1. Congresbijdragen;
2. Beschouwende artikelen ('state of the art', niet-systematische reviews);
3. Case-reports.

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 5 klinische studies met fenfluramine (3 voor DS en 2 voor LGS) die besproken zullen worden. Voor DS gaat het om 2 RCT's en een openlabel eenarmige extensiestudie (OLE) en voor LGS gaat het om 1 RCT en 1 OLE. In de RCT's wordt fenfluramine vergeleken met placebo. Er zijn geen *head-to-head* studies waarbij fenfluramine direct wordt vergeleken met cannabidiol (in combinatie met clobazam).

Voor de effecten van cannabidiol+ clobazam wordt gebruik gemaakt van de studies uit de beoordeling van Epidyolex®. Het gaat hierbij om vier placebo-gecontroleerde RCT's (de GWPCARE-1B t/m -4).³

De kenmerken van de geselecteerde studies voor fenfluramine zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde fenfluramine studies

Dravetsyndroom^{15 16}

De werkzaamheid en veiligheid van fenfluramine bij kinderen en adolescenten (2 tot en met 18 jaar) met bevestigde klinische diagnose van DS is onderzocht in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, placebo gecontroleerde fase 3 studies, met een vergelijkbare opzet.

De onderzochte patiënten gebruikten een stabiele anti-epileptica regime (geen cannabidiol), maar konden hiermee onvoldoende aanvalscntrole bereiken. 12 weken vóór de screening hadden ze ten minste 4 convulsieve aanvallen in 4 weken (studie 1) of ten minste 6 convulsieve aanvallen in 6 weken (studie 2). Fenfluramine wordt als adjuvante therapie toegevoegd (2 maal daags de drank oraal innemen) aan hun geoptimaliseerde achtergrondbehandeling met anti-epileptica.

Na een 6 weken durende baselineperiode worden de patiënten (na randomisatie) ingedeeld in groepen en behandeld:

- In studie 1 [Lagae et al. 2019]: placebo, fenfluramine 0,2 mg/kg/dag, of fenfluramine 0,7 mg/kg/dag (met een maximum van 26 mg per dag).¹⁵ * In deze studie gebruikten patiënten geen stiripentol.
- In studie 2 [Nabbout et al. 2021]: placebo of fenfluramine 0,4 mg/kg/dag (met een maximum van 17 mg/dag).¹⁶ Hierbij gebruiken alle patiënten een stabiele, stiripentol-bevattende achtergrondbehandeling. Omdat stiripentol alleen bewezen is in combinatie met valproaat of clobazam bevat de achtergrondbehandeling altijd valproaat of clobazam.

Na een titratieperiode (2 weken bij studie 1 en 3 weken bij studie 2) werden de patiënten nogmaals 12 weken lang behandeld (onderhoudsperiode). Tijdens de trial worden de aanvallen bijgehouden door de ouders of verzorgers in een elektronisch agenda, alsook de gebruikte (*rescue*)medicatie.

De primaire uitkomstmaat in beide studies was de verandering in de frequentie van convulsieve aanvallen vanaf de baselineperiode ten opzichte van de behandelperiode (dosistitratie + onderhoudsperiode) (*Monthly convulsive seizure frequency*; MCSF) van de interventiegroep met fenfluramine vergeleken de controle

* De doseringen in studie 1 zijn uitgedrukt in de vorm van fenfluramine hydrochloride: 0,2 mg/kg/dag en 0,8 mg/kg/dag, met een maximum van 30 mg per dag. De doseringen in dit rapport zijn omgerekend naar de base equivalent, conform de registratietekst.

placebo groep. Het percentage patiënten dat een afname van $\geq 50\%$ in de frequentie van convulsieve aanvallen vanaf baseline ten opzichte van de behandelperiode ervaarde, was een secundaire uitkomstmaat in de studie.

Verder is de CGI-I (*Clinical Global Impression of Improvement*) gemeten. Daarnaast werden de *Quality of Life in Childhood Epilepsy Scale* en de *Pediatric Quality of Life Inventory* (beide op een schaal van 0-100; hoger getal is beter kwaliteit van leven) gebruikt om kwaliteit van leven van de patiënten te evalueren. Omdat het gebruik van anti-epileptica in verband is gebracht met nadelige effecten op de cognitie, werd de *Behaviour Rating Inventory of Executive Function* (BRIEF, met drie verschillende index scores) of de BRIEF-P (voor kinderen van 2–5 jaar) ook afgenomen bij baseline en na 7 en 14 weken behandelen.

Na het afronden van de 14 (of 15) weken durende behandeling (2 of 3 weken titratie plus 12 weken onderhoud) kunnen de patiënten stoppen met fenfluramine (na afbouwen) of ervoor kiezen om door te gaan met de OLE (1503 studie) [Sullivan et al. 2020].¹⁷ Alle patiënten die deelnamen aan de OLE startten met 0,2 mg/kg/dag fenfluramine, ongeacht hun indeling in de RCT. Na 4 weken kan de dosering fenfluramine (indien gewenst) worden verhoogd tot 0,7 mg/kg/dag (maximaal 26 mg/dag) of 0,4 mg/kg/dag bij comediatie met stiripentol (maximaal 17 mg/dag). Het aantal en type van aanvallen (dagelijkse rapportage via elektronisch agenda) en veiligheidsmetingen worden beoordeeld op maand 1, 2 en 3 en daarna eens per 3 maanden.

Voor de beoordeling van cannabidiol in combinatie met clobazam bij DS [3] is gebruik gemaakt van de GWPCARE-1B studie (Devinsky et al. 2017 [18]) en GWPCARE-2 studie (Miller et al. 2020 [19]).

Lennox-Gastautsyndroom ²⁰

De effecten van fenfluramine bij kinderen en volwassenen (2 tot en met 35 jaar) met een bevestigde klinische diagnose voor LGS is onderzocht in één gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter, placebo gecontroleerde fase 3 studie [Studie 4; 1601 studie; Knupp et al. 2022].²⁰

Deelnemers aan deze studie hadden ondanks een stabiel anti-epileptica regime (minimaal 1 en maximaal 4 anti-epileptica; geen cannabidiol) onvoldoende aanvalscntrole. Hieronder wordt verstaan dat ze ten minste 2 valaanvallen per week (gegeneraliseerde tonisch-clonische, secundair gegeneraliseerde tonisch-clonische, tonische, atonische of tonische-atonische aanvallen) hadden gedurende de baselineperiode van 4 weken.

Patiënten werden vervolgens na randomisatie 1:1:1 ingedeeld in 3 groepen en behandeld: placebo, fenfluramine 0,2 mg/kg/dag, of fenfluramine 0,7 mg/kg/dag (met een maximum van 26 mg per dag). Fenfluramine wordt als adjvante therapie toegevoegd (2 maal daags de drank oraal innemen) aan de huidige achtergrondbehandeling met anti-epileptica.

Na een titratieperiode van 2 weken volgde een behandelperiode van 12 weken. Veranderingen van de achtergrondbehandeling (anti-epileptica, dieettherapie en nervus vagusstimulatie) waren tijdens de studie niet toegestaan.

Het primaire eindpunt was de procentuele verandering ten opzichte van de baseline in de frequentie van valaanvallen in de groep met 0,7 mg/kg/dag fenfluramine versus de placebogroep. Belangrijke secundaire uitkomstmaten waren onder andere: percentage patiënten met een reductie van ten minste 50% in de frequentie van aanvallen, en percentage patiënten met verbetering in de CGI-I.

Aan het einde van de behandelperiode in de RCT konden patiënten doorgaan met de

OLE of stoppen met de behandeling (fenfluramine afbouwen met monitoring via elektronische agenda). In de OLE (Knupp et al. 2023 [21]) startten alle patiënten met 0,2 mg/kg/ml fenfluramine, ongeacht hun indeling in de RCT die daaraan voorafging. Het mediane aantal eerder gebruikte anti-epileptica in alle behandelingsgroepen was 7 (spreiding: 1-20); bovendien kregen 82 (31%) patiënten in de RCT nervus vagus stimulatie en 11 (4%) volgden een ketogeen dieet. Na 1 maand kon de dosering fenfluramine, indien gewenst, worden verhoogd tot 0,7 mg/kg/dag (maximaal 26 mg/dag). Metingen voor effectiviteit en veiligheid/verdraagbaarheid worden uitgevoerd op maand 1,2,3,6,9,12. Door COVID-gerelateerde maatregelen konden velen niet op het laatste afrondende bezoek (overdracht van zorg) verschijnen. Bij deze patiënten werd de behandelperiode verlengd tot die mogelijkheid er wel was. Verder werden de bijwerkingen tenminste een half jaar lang gemonitord na de laatste dosis (op 3 en 6 maanden, en in sommige landen ook na 24 maanden).

Voor de beoordeling van cannabidiol in combinatie met clobazam bij LGS [3] is gebruik gemaakt van de GWPCARE-3 studie (Devinsky et al. 2018 [22] en GWPCARE-4 studie (Thiele et al. 2018 [23]).

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de patiënten in de RCT's met fenfluramine. Voor de RCT's die zijn uitgevoerd met cannabidiol wordt verwezen naar de eerdere beoordeling voor Epidyolex®.³

3.3 Gunstige effecten interventie

In de klinische studies zijn meerdere doseringen van fenfluramine (FFA) onderzocht in vergelijking met placebo. Bij de beoordeling van de gunstige effecten beperken we ons tot de geregistreerde onderhoudsdoseringen van fenfluramine, dat wil zeggen 0,7 mg/kg/dag, of 0,4 mg/kg/dag indien wordt gecombineerd met stiripentol (alleen bij DS).

De behandeling waarmee fenfluramine wordt vergeleken is cannabidiol in combinatie met clobazam (CBD+CLB; follow-up duur 18 weken). Voor de indirecte vergelijking worden gegevens uit de GVS-beoordeling van cannabidiol (Epidyolex®) gebruikt.³

3.3.1 Dravetsyndroom (DS)

Convulsieve aanvallen

Tabel 3: Procentuele afname in de frequentie van convulsieve aanvallen (MCSF) bij therapieresistente patiënten van 2-18 jaar met het Dravetsyndroom.

Convulsieve aanvallen per 28 dagen (MCSF) bij DS					
Aantal patiënten met ≥50% afname in MCSF na 14-18 weken behandelen					
	Adjuvante behandeling	n/N (%)	OR (95% BI) p-waarde	RR (95%BI) p-waarde	
Studie 1 [15]	Placebo FFA 0,7	5/40 (12) 27/40 (68)	15,0 (4,5 tot 50,0) p<0,0001	5,40 (2,31 tot 12,60)* p=0,0001 NNT: 1,8 [24]	
Studie 2 [16]	Placebo FFA0,4+STR	2/44 (5) 23/43 (54)	26,0 (5,5 tot 123,2) p<0,001	11,77 (2,95 tot 46,89)* p=0,0005 NNT: 2,0 [24]	

GWPCARE-2 [³]	Placebo CBD10+CLB CBD20+CLB	15/41 (37) 25/45 (56) 25/40 (63)		1,72 (1,19 tot 2,48) (gepoolde data van beide GWPCARE studies, subgroep CBD+CLB) [³]	
GWPCARE-1 [³]	Placebo CBD20+CLB	9/38 (24) 19/40 (48)			
Frequentie convulsieve aanvallen, percentage verandering na 14-18 weken behandelen t.o.v. baseline					
		Verschil t.o.v. placebo (95% BI); p-waarde			N
Studie 1	Placebo FFA 0,7	referentie 62,3% (47,7 tot 72,8); p<0,0001			40 40
Studie 2	Placebo FFA0,4+STR	referentie 54,0% (35,6 tot 67,2); p<0,001			44 43
GWPCARE-2	Placebo CBD10+CLB CBD20+CLB	Referentie 37,4% (13,9 tot 54,5); p=0,0042 30,8% (3,6 tot 50,4); p=0,0297			41 45 40
GWPCARE-1	Placebo CBD20+CLB	referentie 42,8% (17,4 tot 60,4); p=0,0032			38 40
<p>MCSF: <i>monthly convulsive seizure frequency</i>; OR: odds ratio; RR: relatieve risico; NNT: <i>number needed to treat</i>.</p> <p>*: De RR is door het Zorginstituut berekend op basis van gepubliceerde getallen.</p> <p>FFA 0,7: fenfluramine 0,7 mg/kg/dag FFA0,4+STR: fenfluramine 0,4 mg/kg/dag + stiripentol CBD10+CLB: cannabidiol 10 mg/kg/dag + clobazam CBD20+CLB: cannabidiol 20 mg/kg/dag + clobazam</p>					

In de OLE voor FFA waren in totaal data van 232 patiënten beschikbaar met een gemiddelde behandelduur van 256 dagen (spreiding: 46-634 dagen). Over de gehele OLE-analyseperiode was de mediane afname van de frequentie van convulsieve aanvallen in vergelijking met de uitgangswaarde in de RCT's -66,8% (range = -100% tot 234,9%; P < 0,001).

Bij therapieresistente kinderen/adolescenten met DS die voor 2+12 weken een adjuvante therapie hebben gekregen van fenfluramine 0,7 mg/kg/dag (Studie 1) is het aantal convulsieve aanvallen per 28 dagen (MCSF) afgenomen van mediaan 20,7 naar 4,7; een afname van 74,9%. In de controle placebogroep is de MCSF afgenomen van 27,3 per 28 dagen bij baseline naar 22,0 per 28 dagen op t=14 weken (een afname van 19,2%). Verschil tussen interventie- en controle groep: 62,3 (95% BI: 47,7 tot 72,8), p<0,0001.

In de interventie groep (FFA 0,7 mg/kg/dag) bereikte 68% een afname van ≥50% van de MCSF. In de placebogroep is dat bij 12% het geval. Odds ratio:15,0 (95% BI: 4,5 tot 50,0). Het verschil is statistisch significant.

Verder heeft 3/40 (8%) van de patiënten die behandeld is met FFA 0,7 mg/kg/dag een 100% reductie van MCSF: ze zijn gedurende de 14 weken vrij van convulsieve aanvallen.

Een adjuvante behandeling van fenfluramine 0,4 mg/kg/dag in combinatie met stiripentol bij therapieresistente kinderen/adolescenten met DS (Studie 2) laat een vergelijkbare beeld zien. 23/40 (54%) patiënten in de interventiegroep bereikte het eindpunt van een afname van ≥50% van de MCSF en in de placebo groep is dat bij

2/40 (5%) het geval. Odds ratio: 26,0 (95% BI: 5,5 tot 123,2).

Verandering in globale klinische beoordeling

Bij 22/40 (55%) van de kinderen die FFA 0,7 mg/kg/dag gebruikten (Studie 1) gaven de ouder/verzorger via de CGI-I vragenlijst aan dat de score 'heel veel verbeterd' of 'veel verbeterd' is. Dit was het geval bij 4/40 (10%) in de placebogroep ($p < 0,0001$). Berekende relatieve risico: 5,50; (95% BI: 2,08 tot 14,52; $p < 0,003$).

Deze gunstige effecten worden echter niet bevestigd in studie 2 bij kinderen die FFA 0,4 mg/kg/dag + stiripentol gebruikten. De gevonden resultaten zijn niet statistisch significant (bij 33% in de interventie groep en 21% in de controle groep; $p = 0,14$). Andere meetinstrumenten voor kwaliteit van leven laten een wisselend beeld zien. De verschillen zijn klein (minder dan 6 punten op een schaal van 100) en statistisch niet significant. Dit geldt ook voor de *Metacognition Index* van de BRIEF ($p = 0,09$). Op basis van de studie kan dus ook geen conclusieve uitspraak worden gedaan over de effecten van fenfluramine op de cognitie van het kind.

In de GWPCARE-2 studie (voor cannabidiol) waren er meer zorgverleners en patiënten die verbeteringen in de algemene conditie meldden in zowel de 10 mg/kg/dag CBD + CLB-groep als de 20 mg/kg/dag CBD + CLB-groep vergeleken met de placebogroep; namelijk 73% en 77% vergeleken met 41% respectievelijk. Dit geldt ook voor de GWPCARE-1 studie; 62% van de zorgverleners en patiënten in de 20 mg/kg/dag groep vergeleken met 30% in de placebogroep meldden verbeteringen in de algemene conditie. Wanneer de resultaten worden gepoold, resulteren dit in een RR van 1,92 (95% BI: 1,40 tot 2,63); $p < 0,001$. Andere metingen voor kwaliteit van leven ontbreken.

Bespreking gunstige effecten DS

De effecten van FFA is indirect vergeleken met die van CBD+CLB.

Bij deze beoordeling gaat het om een groep therapieresistente patiënten. Deze patiënten hebben de nodige voorbehandelingen gehad en gebruikten tijdens de studies verschillende (maar per patiënt wel een stabiele schema van) anti-epileptica als achtergrondbehandeling. De gebruikte doseringen binnen de interventie is heterogeen. De startdosering wordt langzaam opgehoogd - indien nodig en wordt verdragen door de patiënt - tot de onderhoudsdosering (FFA 0,2 – 0,7 mg/kg/dag, CBD 10-20 mg/kg/dag).

Verder is het opvallend dat de effecten in de placebo groep van de verschillende studies erg uit elkaar lopen (van 5% in studie 2 voor FFA tot 37% in GWPCARE-2 voor cannabidiol). Dit maakt dat een indirecte vergelijking met de nodige voorzichtigheid moet worden geïnterpreteerd.

Convulsieve aanvallen DS

Er is sprake van een klinisch relevant effect bij een afname van $\geq 50\%$ in de frequentie van convulsieve aanvallen (MCSF). Deze uitkomstmaat is bereikt door 68% van de FFA 0,7 mg/kg/dag groep (vs 12% in de placebogroep) en 54% van de FFA 0,4 mg/kg/dag + stiripentol groep (vs 5% in de placebogroep). Het berekende relatieve risico is 5,40 (95% BI: 2,31 tot 12,60; $p = 0,0001$) respectievelijk 11,77 (95% BI: 2,95 tot 46,89; $p = 0,0005$). De *number needed to treat* (NNT) is 1,8 respectievelijk 2,0. Dit betekent dat een op de twee patiënten die in de RCT behandeld wordt met fenfluramine, het eindpunt van $\geq 50\%$ in de frequentie van convulsieve aanvallen bereikte.

De gunstige effecten van fenfluramine houden aan na het afronden van de RCT. In de OLE is een vermindering van $\geq 50\%$ reductie in MCSF gevonden bij 64,4% van de patiënten na 21 maanden.

Voor de controle interventie met cannabidiol+clobazam is het volgende vermeld in de GVS-beoordeling van cannabidiol (Epidyolex®)³:

“In de GWPCARE-2 studie hadden 55,6% van de patiënten in de 10 mg/kg/dag CBD + CLB-groep (n=25/45) en 62,5% van de patiënten in de 20 mg/kg/dag CBD + CLB-groep (n=25/40) een afname van $\geq 50\%$ in de frequentie van convulsieve aanvallen, ten opzichte van 36,6% in de placebogroep (n=15/41). In de GWPCARE-1 studie bedroeg dit 47,5% in de 20 mg/kg/dag CBD + CLB-groep (n=19/40), ten opzichte van 23,7% in de placebogroep (n=9/38). Wanneer de resultaten worden gepoold, resulteert dit een RR van 1,72 (95% BI: 1,19-2,48).”

Hierbij wordt opgemerkt dat de gepoolde resultaten voor cannabidiol zijn gebaseerd op een subgroep-analyse en bij randomisatie is er niet gestratificeerd op CLB-status, wat *confounding* kan introduceren. Bij de Grade-beoordeling is ook afgewaardeerd voor risico op bias. Daarnaast is ook afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid vanwege het overschrijden van een klinische relevantiegrens (1,25).

Uit de GWPCARE-5 studie (OLE voor CBD; Patel 2021 [25], Scheffer 2021 [26]) is gebleken dat de mediane afname in frequentie van convulsieve aanvallen 45%–74% was voor patiënten met DS in de periode tot week 156 (gemeten in periodes van 12 weken). Echter, voor de subgroep van CLB-gebruikers zijn er geen gegevens van beschikbaar.³

Tussenconclusie

Wat betreft het bereiken van het eindpunt van een afname van $\geq 50\%$ in de frequentie van convulsieve aanvallen lijken de effecten van fenfluramine (met of zonder stiripentol) en die van cannabidiol + clobazam niet klinisch relevant te verschillen.

Globale klinische score DS

Zowel bij de adjuvante therapie met FFA, als de adjuvante therapie met CBD+clobazam is een verbetering in de globale klinische beoordeling gemeten (via de CGI-I vragenlijst respectievelijk de S/CGIC vragenlijst). In de studie met FFA in combinatie met stiripentol (Studie 2) is het gemeten effect statistisch niet significant.

Dat een significante reductie in de frequentie van convulsieve aanvallen gepaard gaat met een betere score in de globale klinische beoordeling is logisch. Opgemerkt wordt dat de getoonde data een gecombineerde score is van 'heel veel verbeterd' en 'veel verbeterd'. Alleen de hogere niveaus van reductie in MCSF (40% en 50%) werden in verband gebracht met "heel veel verbeterd" in de CGI-I-beoordeling.¹⁴ Anders gezegd: een score van 'veel verbeterd' in de CGI-I wordt geassocieerd met een lager percentage (<40%) van de reductie in MCSF. Aangezien een reductie van $\geq 50\%$ in de MCSF in Nederland als klinisch relevant wordt beschouwd, is de zeggingskracht van een dergelijke gecombineerde score in de CGI-I en S/CGIC beperkt. Andere meetinstrumenten voor kwaliteit van leven (alleen uitgevoerd bij FFA) laten een wisselend beeld zien (geen effect tot klein/niet significant effect).

Tussenconclusie

De gemeten effecten van FFA lijken niet klinisch relevant te verschillen dan die van CBD+CLB.

3.3.2 *Lennox-Gastautsyndroom (LGS)*

De belangrijkste resultaten van de RCT (Studie 4; 14 weken; fenfluramine 0,7 mg/kg/dag vs. fenfluramine 0,2 mg/kg/dag (resultaten niet getoond) vs. placebo) die is uitgevoerd bij patiënten het Lennox-Gastautsyndroom over reductie van valaanvallen zijn weergegeven in tabel 4. In de tabel zijn de resultaten van cannabidiol in combinatie met clobazam (18 weken) ook getoond.³

Tabel 4. Procentuele afname in de frequentie van valaanvallen bij therapieresistente

patiënten van 2-35 jaar met het Lennox-Gastautsyndroom.

Frequentie valaanvallen per 28 dagen bij LGS patiënten				
Aantal patiënten met ≥50% afname in de frequentie van valaanvallen na 14-18 weken behandelen.				
	Adjuvante behandeling	n/N (%)	*RR (95%BI)	p-waarde
Studie 4 [20]	Placebo FFA 0,7	9/87(10) 22/87 (25)	2,44 (1,19 tot 5,00) *NNT: 6,7	0,007
GWPCARE-3 [3]	Placebo CBD 10+CLB CBD 20+CLB	8/37 (21,6) 15/37 (40,5) 20/36 (55,6)	Gepoold resultaten 2,04 (1,33 tot 3,11)	0,001
GWPCARE-4 [3]	Placebo CBD 20+CLB	12/42 (28,6) 23/42 (54,8)		
Frequentie valaanvallen, percentage verandering na 14-18 weken behandelen t.o.v. baseline				
		Verschil t.o.v. placebo (95% BI)		p-waarde
Studie 4	Placebo FFA 0,7	referentie 19,9 % (8,7 tot 31,0)		0,001
GWPCARE-3	Placebo CBD 10+CLB CBD 20+CLB	Referentie 29,6% (2,4 tot 49,2) 53,8% (35,7 tot 66,8)		0,0355 <0,0001
GWPCARE-4	Placebo CBD 20+CLB	Referentie 45,7% (27,0 tot 59,6)		<0,0001
RR: relatieve risico; NNT: <i>number needed to treat</i> . *: de RR en NNT zijn beide door het Zorginstituut berekend op basis van gepubliceerde getallen. FFA 0,7: fenfluramine 0,7 mg/kg/dag FFA 0,4+STR: fenfluramine 0,4 mg/kg/dag + stiripentol CBD 10+CLB: cannabidiol 10 mg/kg/dag + clobazam CBD 20+CLB: cannabidiol 20 mg/kg/dag + clobazam				

In de (nog lopende) OLE met FFA bij patiënten met LGS [21] is het volgende vermeld: Op 19 oktober 2020 waren 247 patiënten ingeschreven in de OLE. De mediane behandelduur was 364 dagen; 88,3% van de patiënten kreeg gelijktijdig 2 tot 4 anti-epileptica. De meeste patiënten (113/247; 45,7%) kregen een gemiddelde dagelijkse dosis van 0,3–0,5 mg/kg/dag fenfluramine.

De mediane procentuele verandering in de frequentie van maandelijkse valaanvallen was -28,6% over de gehele OLE (n=241), en -50,5% in maand 15 (n=142, p<0,0001); 75 van de 241 patiënten (31,1%) ervoeren ≥50% vermindering van de frequentie van valaanvallen.

Uit de GWPCARE-5 studie (OLE voor CBD) is gebleken dat de mediane afname in frequentie van convulsieve aanvallen 45%–74% was voor patiënten met DS in de periode tot week 156 (gemeten in periodes van 12 weken). Echter, voor de subgroep van CLB-gebruikers zijn er geen gegevens van beschikbaar.

Verandering in globale klinische beoordeling

Bij 21/80 (26%) van de LGS-patiënten die FFA kreeg gaven de ouder/verzorger via de CGI-I vragenlijst aan dat de score 'heel veel verbeterd' of 'veel verbeterd' is. Dit

is het geval bij 5/80 (6%) in de placebogroep ($p=0,0001$). Het berekende RR is 4,20 (95% BI: 1,67 tot 10,59); $p<0,002$.

In de OLE voor FFA (beoordeling door onderzoeker of zorgverlener) gaven 37,6% (89/237; 95% BI: 31,4 tot 44,1) respectievelijk 35,2% (81/230; 95% BI: 29,1 tot 41,8) aan dat de CGI-I score 'heel veel verbeterd' of 'veel verbeterd' is.

In de GWPCARE-3 studie waren er meer zorgverleners en patiënten die verbeteringen in de algemene conditie meldden in zowel de 10 mg/kg/dag CBD + CLB-groep als de 20 mg/kg/dag CBD + CLB-groep vergeleken met de placebogroep; namelijk 76% ($n=28/37$) en 80% ($n=29/36$) vergeleken met 31% ($n=12/27$) respectievelijk. Dit geldt ook voor de GWPCARE-4 studie; 80% van de zorgverleners en patiënten in de 20 mg/kg/dag groep ($n=34/42$) vergeleken met 46% in de placebogroep ($n=19/42$) meldden verbeteringen in de algemene conditie. Wanneer de resultaten worden gepoold, resulteert dit in een RR van 1,99 (95% BI: 1,49 tot 2,66; $p<0,00001$).³

Bespreking gunstige effecten bij LGS

De gunstige effecten van FFA bij patiënten met LGS is indirect vergeleken met die van CBD in combinatie met clobazam. De beperkingen van deze vergelijking die gelden voor de bespreking van de resultaten voor DS, zijn hier ook van toepassing. Het gaat om therapieresistente patiënten die tegelijk worden behandeld met meerdere anti-epileptica, de gebruikte doseringen binnen een interventie zijn heterogeen. Ook hier zijn de effecten in de placebogroepen erg verschillend, van 10% (Studie 4 voor FFA) tot 21,6% (GWPCARE-3, CBD) en 28,6% (GWPCARE-4, CBD). Dit maakt dat een indirecte vergelijking met de nodige voorzichtigheid moet worden geïnterpreteerd.

Valaanvallen

Bij therapieresistente patiënten van 2-35 jaar met LGS die voor 2+12 weken een adjuvante behandeling met fenfluramine hebben gekregen, bereikte 25% een afname van ten minste 50% in de frequentie van valaanvallen. In de placebo groep is dat bij 10% het geval ($p=0,02$). Het berekende relatieve risico is 2,44 (95% BI: 1,19 tot 5,00; $p=0,007$). Het berekende NNT is 6,7 wat inhoudt dat ongeveer 1 op de 7 patiënten die behandeld is met FFA een afname van ten minste 50% in de frequentie van valaanvallen zal bereiken in vergelijking met placebo.

In de OLE houden de gunstige effecten aan: na een jaar behandelen met FFA ervoeren 31,1% van de patiënten $\geq 50\%$ vermindering van de frequentie van valaanvallen ten opzichte van baseline.

In de verschillende studies met CBD (18 weken) bereikte 40,5-55,6% van met patiënten die behandeld zijn met cannabidiol in combinatie met clobazam de uitkomst van $\geq 50\%$ vermindering van de frequentie van valaanvallen. In de placebogroepen is dat 21,6% en 28,6% het geval. Wanneer de resultaten worden gepoold, resulteert dit een relatief risico van 2,04 (95% BI: 1,33-3,11). Zoals hierboven aangegeven is bij de Grade-beoordeling van cannabidiol afgewaardeerd voor risico op bias, omdat de resultaten zijn gebaseerd op een niet-vooraf gespecificeerde subgroep-analyse en omdat er bij randomisatie niet is gestratificeerd op CLB-status, wat *confounding* kan introduceren.

In de GWPCARE-5 studie (OLE voor CBD) is gebleken dat voor patiënten met LGS geldt dat de mediane afname in frequentie van aanvallen 48%-71% was in de periode tot week 156. Echter, voor de subgroep van cannabidiol+clobazam ontbreken gegevens in een extensiestudie.

Tussenconclusie

Wat betreft het bereiken van het eindpunt van een afname van $\geq 50\%$ in de

frequentie van valaanvallen lijken de effecten van fenfluramine en die van cannabidiol + clobazam niet te verschillen.

Globale klinische beoordeling

Bij 26% van de mensen die FFA 0,7 mg/kg/dag gebruikten (en 6% in de placebo groep) gaven de ouder/verzorger via de CGI-I vragenlijst aan dat de score 'heel veel verbeterd' of 'veel verbeterd' is ($p < 0,001$). De RR is 4,20 (95% BI: 1,67 tot 10,59; $p < 0,002$). Deze gunstige effecten zijn na een jaar nog te zien in de extensiestudie: bij meer dan 35% van de mensen wordt een score van 'heel veel verbeterd' of 'veel verbeterd' gerapporteerd.

In de GWPCARE studies gaven een hoger percentage mensen deze scores: zowel in de interventiegroep met CBD+CLB als in de controle groep. In de GWPCARE-3 studie hebben 76% en 80% in de interventie groep een score van 'heel veel verbeterd' of 'veel verbeterd' t.o.v. 31% in de placebogroep, en in de GWPCARE-4 studie zijn deze percentages 80% versus 46%. De relatieve risico van gepoolde data is 1,99 (95% BI: 1,49 tot 2,66; $p < 0,00001$).

Een betere score in de globale klinische beoordeling sluit aan bij de bevinding dat de interventie (FFA of CBD+CLB) leidt tot een vermindering in de frequentie van valaanvallen. Bij een gecombineerde score van "veel verbeterd" en "heel veel verbeterd" tezamen is het precieze effect onduidelijk.

Het is bekend dat alleen de hogere niveaus van reductie in MCSF (40% en 50%) in verband werd gebracht met "heel veel verbeterd" in de globale klinische beoordeling.¹⁴ Het is aannemelijk dat deze correlatie ook voor valaanvallen van toepassing is. Specifieke data voor de score "heel veel verbeterd" is niet beschikbaar.

Tussenconclusie

De gemeten effecten van FFA lijken niet te verschillen dan die van CBD+CLB.

3.3.3

Overige overwegingen

Op de site van National Institute for Health and Care Excellence (NICE) is een publicatie te vinden over fenfluramine [Wijnen et al. 2023].²⁷ Het betreft een *single technology appraisal* (STA) van de NICE ten behoeve van hun financiële arrangement.

NICE beveelt fenfluramine als advante therapie aan bij kinderen van 2 jaar of ouder met het **Dravetsyndroom** onder een aantal voorwaarden:

- de aanvallen kunnen niet onder controle worden gebracht na het proberen van 2 of meer anti-epileptica,
- de frequentie van convulsieve aanvallen wordt om de 6 maanden gecontroleerd en fenfluramine wordt stopgezet als het niet met ten minste 30% is gedaald in vergelijking met de 6 maanden voor aanvang van de behandeling,
- het bedrijf stelt fenfluramine beschikbaar volgens het commerciële arrangement.

Een STA van fenflauramine bij het Lennox-Gastautsyndroom is nu in ontwikkeling.

3.4

Ongunstige effecten

Fenfluramine bij DS^{1 2}

De vaakst gemelde bijwerkingen voor fenfluramine bij DS zijn verminderde eetlust (44,2%), diarree (30,8%), koorts (25,6%), vermoeidheid (25,6%), infectie van de bovenste luchtwegen (20,5%), lethargie (17,5%), slaperigheid (15,4%) en bronchitis (11,6%).²

Er zijn 2 sterftegevallen gerapporteerd tijdens de ontwikkeling van de studie (dus

voorgaande aan de titratieperiode), beide waren niet gerelateerd aan de studiemedicatie.

Ernstige ongunstige interventiegerelateerde bijwerkingen zijn verder niet gemeld in de EPAR of in de gepubliceerde artikelen.^{1 15 16} De incidentie van ernstige TEAE's tussen beide groepen bij patiënten met DS zijn vergelijkbaar: 12,3% (15) in de FFA groep en 13,1% (n=11) in placebogroep rapporteerden ten minste 1 ernstige TEAE.

In studie 1 staakte 5/40 (12,5%) in de groep met FFA 0,7 mg/kg/dag de behandeling door bijwerking, en 0/40 in de placebogroep.¹⁵ In studie 2 is dat het geval bij 2/43 (4,7%) in de groep die behandeld is met 0,4 mg/kg/dag FFA+stiripentol en 1/44 (2,3%) in de placebogroep.¹⁶

In de OLE voor DS werden gegevens gemeld voor 330 patiënten die deelnamen aan de extensie studie en allen fenfluramine kregen tot maximaal 3 jaar (mediane behandelingsperiode: 631 dagen; spreiding: 7-1086). Hierin zijn 284 patiënten die langer dan 12 maanden en 138 patiënten die langer dan 24 maanden zijn behandeld met FFA. De meest gemelde bijwerkingen waren pyrexie (21,6%), nasofaryngitis (19,4%) en verminderde eetlust (-15,9%). Er werd geen hartklepaandoening (VHD) of pulmonale arteriële hypertensie (PAH) waargenomen. In totaal stopte 23% van de patiënten met deelname aan de studie tijdens de open-label verlengingsperiode van behandeling, van wie 15% vanwege gebrek aan werkzaamheid en 1% vanwege bijwerkingen.¹⁷

Fenfluramine bij LGS^{1 2}

Bij LGS zijn de meest voorkomende bijwerkingen die gemeld werden voor fenfluramine: verminderde eetlust (35,6%), vermoeidheid (18,4%), slaperigheid (17,2%), braken (13,5%) en diarree (12,6%).²

Er zijn 2 sterftegevallen gerapporteerd tijdens de studie.¹ Een als gevolg van SUDEP (op studiedag 87) en een als gevolg van aspiratiepneumonie en respiratoire insufficiëntie (op studiedag 353; data gepubliceerd in EPAR). Beide gevallen werden door de onderzoekers beschouwd als niet gerelateerd aan de studiemedicatie.

In de RCT is het totaal aantal stakers door ongunstige effecten 5/87 (5,7%) in de groep met 0,7 mg/kg/dag fenfluramine en 1/87 (1,1%) in de controle placebo groep.²⁰

De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de studie was aanvallen (3 mensen in de groep met 0,2 mg/kg/dag fenfluramine) en slaperigheid (3 patiënten in de groep met 0,7 mg/kg/dag fenfluramine; 3,4%). Status epilepticus werd waargenomen bij 3 van de 87 patiënten (3,4 %) in de 0,7 mg/kg/dag fenfluraminegroep, en 1 van de 87 (1%) in de placebogroep.²⁰

In de OLE van LGS werden gegevens gemeld voor 247 patiënten die fenfluramine kregen voor een mediane duur van 364 dagen (spreiding: 19-542 dagen). In totaal voltooiden 143 patiënten de studie, de deelname van 19 patiënten was nog steeds lopende, en 83 patiënten (33,6%) hadden zich teruggetrokken.

De vaakst voorkomende reden voor stopzetting was uitblijven van werkzaamheid (55 [22,3%]), bijwerking (13 [5,3%]) en terugtrekking door de deelnemer (13 [5,3%]), en een sterftegeval (aspiratie pneumonie, beoordeeld als niet gerelateerd aan de studiemedicatie).²¹

Samengevat: in de OLE voor LGS hebben in totaal 33,6% van de patiënten zich teruggetrokken, 5,3% hiervan heeft de behandeling gestaakt vanwege bijwerkingen.

Cannabidiol (DS en LGS)³

De meest voorkomende bijwerkingen die gemeld werden voor CBD in het aanbevolen dosisbereik van 10 tot 25 mg/kg/dag zijn slaperigheid, verminderde eetlust, diarree, pyrexie, vermoeidheid en braken. De meest voorkomende oorzaak van stopzetting van de behandeling is een verhoging van de transaminase waarden.

DS: Uit de gepoolde analyse blijkt dat 0% van de patiënten in de 10 mg/kg/dag CBD+CLB-groep (n=0/50) en 11% van de patiënten in de 20 mg/kg/dag CBD+CLB-groep (n=10/88) de behandeling staakte vanwege een ongunstig effect, ten opzichte van 1% in de placebogroep (n=1/84).

LGS: Uit de gepoolde analyse blijkt dat 3% van de patiënten in de 10 mg/kg/dag CBD+CLB-groep (n=1/35) en 14% van de patiënten in de 20 mg/kg/dag CBD+CLB-groep (n=11/79) de behandeling staakte vanwege een ongunstig effect, ten opzichte van 0% in de placebogroep (n=0/80).

Verder is in de GVS-beoordeling van cannabidiol (Epidyolex®)³ vermeld: *In de meta-analyse van Gunning et al. (2021) zijn de resultaten uit de GWPCARE-studies gepoold en uitgesplitst naar indicatie (LGS/DS). Deze gepoolde gegevens zijn gebruikt voor de Grade-beoordeling van de ongunstige effecten. Het is niet beoordeeld of de ongunstige effecten gerelateerd zijn aan de behandeling, maar de ongunstige effecten zijn in ieder geval tijdens de behandeling opgetreden. De ernstige ongunstige effecten zijn met name infectiegerelateerd (o.a. pneumonie) of gerelateerd aan de leverfunctie.*

CBD in combinatie met CLB resulteert waarschijnlijk (bewijs van middelmatige kwaliteit) in een klinisch relevante verhoging van de incidentie ernstige ongunstige effecten bij patiënten met LGS. Bij patiënten met DS resulteert CBD in combinatie met CLB in een statistisch significante verhoging van de incidentie ernstige ongunstige effecten, maar het is onzeker (bewijs van lage kwaliteit) of dit effect klinisch relevant is. Bij de Gradebeoordeling is afgewaardeerd voor risico op bias en bij DS tevens voor onnauwkeurigheid.

Tabel 5: Vaak en zeer vaak gemelde bijwerkingen van fenfluramine (FFA) en cannabidiol (CBD). ^{2 3}

	Systeem/orgaanklasse	FFA bij DS	FFA bij LGS	CBD (DS en LGS)
Zeer vaak	Infecties en parasitaire aandoeningen	Bronchitis, infecties bovenste luchtwegen	Infecties van bovenste luchtwegen	
	Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Verminderde eetlust	Verminderde eetlust
	Zenuwstelsel aandoeningen	Lethargie, slaperigheid, status epilepticus, tremor	Slaperigheid	Somnolentie, sedatie
	Maagdarmsstelsel aandoeningen	Obstipatie, diarree, braken	Diarree, braken	Diarree, braken
	Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen	Koorts, vermoeidheid	vermoeidheid	Pyrexie, vermoeidheid

Onderzoeken	Verlaagde bloedglucosespiegel, afwijkend echocardiogram (zeer milde regurgitatie), verlaagd gewicht		
Ernstig	(veel ernstige bijwerkingen die gerapporteerd zijn komen zowel voor in de FFA groep als in de placebo groep).	Status epilepticus, verandering in presentatie aanval, pneumonie, epileptische aanvallen.	Levertoxiciteit

Bespreking

Eerdere ervaringen met fenfluramine bij de behandeling van obesitas bij volwassenen hebben aangetoond dat het geneesmiddel in verband wordt gebracht met potentieel ernstige cardiovasculaire toxiciteit, in het bijzonder hartklepaandoeningen. Bij een dosering van 0,7 mg/kg/dag fenfluramine (met een maximum van 26 mg per dag) bij patiënten met DS of LGS zijn hartklep aandoeningen of pulmonale arteriële hypertensie niet gerapporteerd.¹ De dataset voor de beoordeling van de veiligheid (met name voor DS), zowel wat betreft het aantal patiënten als de duur van de blootstelling, is echter te beperkt om de zekerheid te bieden dat deze zorg niet relevant is voor deze indicaties. Daarom heeft de CHMP ook regels gesteld voor regelmatige echocardiografische controles bij gebruik van fenfluramine.

In de OLE FFA voor de indicatie **DS** zijn veiligheidsdata van 330 patiënten beschikbaar (mediane behandelduur 631 dagen). Zelfs gezien het feit dat DS een weesziekte is, wordt de omvang van de veiligheidsdatabase door de CHMP als klein beschouwd, aangezien deze alleen bijwerkingen kan identificeren die (heel) vaak voorkomen, of met een incidentie die duidelijk afwijkt van de achtergrondpopulatie. Verder maakt het wel of niet combineren van FFA met stiripentol de beoordeling nog lastiger (nog lager aantal events).

In totaal stopte 23% van de DS patiënten die deelnamen aan de extensiestudie voortijdig met de behandeling, van wie 15% vanwege gebrek aan werkzaamheid en 1% vanwege bijwerkingen.

In de OLE FFA voor de indicatie **LGS** zijn data beschikbaar van 247 patiënten met een mediane behandelduur van 364 dagen. In totaal heeft 33,6% zich teruggetrokken uit de studie, 22,3% door gebrek aan werkzaamheid en 5,3% door bijwerkingen.

Voor CBD zijn alleen data beschikbaar van de RCT's (18 weken). Data over het aantal stakers door bijwerkingen zijn hieronder getoond. Ook de RCT-resultaten van fenfluramine zoals hierboven beschreven is in de tabel opgenomen.

Tabel 6. Percentage stakers door ongunstige effecten in de RCT's.

Dravetsyndroom		
	Behandeling	Aantal stakers; n/N (%)
Studie 1 [15]	Placebo	0/40 (0%)
	FFA 0,7 mg/kg/dag	5/40 (12,5%)

Studie 2 [16]	Placebo	1/44 (2,3%)
	FFA 0,4 mg/kg/dag+ stiripentol	2/43 (4,7%)
GWPCARE-3 [3]	Placebo	1/84 (1%)
	CBD 10 mg/kg/dag+CLB	0/50 (0%)
	CBD 20 mg/kg/dag+CLB	10/88 (11%)
Lennox-Gastautsyndroom		
Studie 4 [20]	Placebo	1/87 (1,1%)
	FFA 0,7 mg/kg/dag	5/87 (5,7%)
GWPCARE-4 [3]	Placebo	0/80 (0%)
	CBD 10 mg/kg/dag+CLB	1/35 (3%)
	CBD 20 mg/kg/dag+CLB	11/79 (14%)

Zoals eerder gesteld wordt een (indirecte) vergelijking tussen FFA (eventueel in combinatie met stiripentol) en CBD in combinatie met clobazam bemoeilijkt door mogelijke verschillen in de onderzochte populaties.

Tijdens de dubbelblinde periode (RCT) was de incidentie van behandelinggerelateerde TEAE's, (ernstige) TEAE's, en bijwerkingen die leidden tot staken van de behandeling allemaal aanzienlijk hoger in de groep met FFA 0,7 mg/kg/dag. 5,7% van deze events leidde tot stopzetting. In de populatie voor de beoordeling van veiligheid door de CHMP (ISS-SAF) is gebleken dat de grootste groep die de behandeling met FFA staakte de groep is met het laagste dosisbereik (>0 tot 0,4 mg/kg/dag gemiddelde dagelijkse dosering) en dit kan worden geassocieerd met het afbouwen en opnieuw starten met een dosering van 0,2 mg/kg/dag voor alle patiënten (inclusief degenen met actieve armen) aan het einde van de dubbelblinde periode.

Verder is de data beperkt en zijn er weinig events gemeten. Ondanks bepaalde trends in het aantal mensen die staken door ongunstige effecten kan een statisch significantie tussen FFA en placebo niet worden aangetoond. Het beperkte aantal in event (ook bij de studies met CBD+ CLB) maakt de beoordeling lastig. Een behandeling met FFA of met CBD+CLB leidt bij deze patiëntenpopulatie tot meer ongunstige effecten in vergelijking met placebo.

Conclusie

Een behandeling met fenfluramine (al of niet in combinatie met stiripentol) bij patiënten met DS of met LGS in vergelijking met placebo gaat gepaard met meer ongunstige effecten en een hoger incidentie tot staken van de behandeling.

Bij een dosering tot 0,7 mg/kg/dag fenfluramine (met een maximum van 26 mg per dag) bij patiënten met DS of LGS zijn hartklep aandoeningen of pulmonale arteriële hypertensie niet gerapporteerd.

3.5

Ervaring

Fenfluramine (met een ATC-code A08AA02 en een DDD van 0,12 gram oraal) was eerder (in de jaren negentig) op de markt geweest als eetlustremmer. De registratie van fenfluramine/ Fintepla® (ATC-code N03AX26; DDD 8 mg oraal) als weesgeneesmiddel bij DS (2020) en LGS (2022) is recent goedgekeurd. Cannabidiol (Epidyolex®) is in 2019 geregistreerd. De ervaring van beide middelen bij DS of LGS zijn beperkt.

Tabel 7: Ervaring met fenfluramine vergeleken met cannabidiol toegevoeg aan andere anti-epileptische geneesmiddelen voor de behandeling van epileptisch aanvallen bij DS of bij LGS.

	<i>fenfluramine</i>	<i>cannabidiol</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	x	x
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		

3.6

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

- Aorta- of mitralisklepaandoening.
- Pulmonale arteriële hypertensie.
- Toediening van monoamineoxidaseremmers in de 14 voorgaande dagen, vanwege een verhoogd risico op serotoninesyndroom.

Specifieke groepen

Dit middel is niet onderzocht bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Bij patiënten met lichte tot ernstige nierfunctiestoornis (dosisaanpassing niet aanbevolen) kan een langzamer titratie worden overwogen.

Interacties

Farmacodynamische interacties met andere stoffen die het centrale zenuwstelsel onderdrukken, verhogen het risico op verergerde onderdrukking van het centrale zenuwstelsel. Voorbeelden van dergelijke dempende middelen zijn andere serotonerge middelen (waaronder SSRI's, SNRI's, tricyclische antidepressiva en triptanen), middelen die het metabolisme van serotonine afremmen, zoals MAO-remmers, of antipsychotica die van invloed kunnen zijn op de serotonerge neurotransmittersystemen.

Waarschuwingen en voorzorgen

- Vanwege gemelde gevallen van hartklepaandoeningen veroorzaakt kunnen zijn door gebruik van fenfluramine in hogere doseringen voor de behandeling van obesitas bij volwassenen, moet het hart worden gemonitord met behulp van echocardiografie. De hoger doseringen zijn mortal ook in verband gebracht met pulmonale arteriële hypertensie. Tijdens de klinische studies zijn geen hartklepaandoeningen of pulmonale arteriële hypertensie waargenomen. Er moet regelmatig (eerste 2 jaar ieder 6 maanden, daarna jaarlijks) echocardiografische controles worden uitgevoerd.
- Fenfluramine kan een dosis gerelateerde verminderde eetlust en gewichtsverlies veroorzaken. Combinatie met stiripentol kan dit effect versterken.
- Een meta-analyse van RCT met andere anti-epileptica dan fenfluramine heeft een licht verhoogd risico op suïcidaal gedrag en suïcidale ideatie aangetoond.

Overig

Volgens de SmPc is er een programma voor gecontroleerde toegang om 1) off-label gebruik voor gewichtsbeheersing/obesitas te voorkomen en 2) verifiëren/informeren van periodieke monitoring het hart van fenfluramine-gebruikers.

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van Fenfluramine en van cannabidiol is hieronder weergegeven. Tabel 8: Gebruiksgemak van fenfluramine vergeleken met cannabidiol toegevoeg aan andere anti-epileptische geneesmiddelen

	<i>fenfluramine</i>	<i>cannabidiol</i>
Toedieningswijze	Oraal (drank)	Oraal (drank)
Toedieningsfrequentie	2 keer per dag	2 keer per dag

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

In dit rapport bespreken we de gunstige en ongunstige effecten van fenfluramine als adjuvante behandeling voor epileptische aanvallen die verband houden met het Dravetsyndroom (DS) of het Lennox-Gastautsyndroom (LGS) bij patiënten van 2 jaar of ouder.

Fenfluramine wordt niet als initiële behandeling ingezet, maar als toevoeging aan andere epileptica bij therapieresistente patiënten, om alsnog aanvalscntrole te bereiken.

In klinische studies voor epilepsie wordt de afname in de frequentie van aanvallen gemeten. Een cruciale uitkomstmaat is een afname van $\geq 50\%$ in de frequentie van aanvallen (convulsieve aanvallen/MCSF bij DS, en valaanvallen bij LGS). Dit wordt door de beroepsgroep als klinisch relevant beschouwd. Voor patiënt gerapporteerde uitkomstmaten (PROMs) worden vragenlijst gebruikt om veranderingen in globale klinische beoordeling te meten.

Op dit moment wordt cannabidiol in combinatie met clobazam gebruikt als adjuvante behandeling bij therapieresistente patiënten met DS of LGS. Daarom wordt fenfluramine hiermee vergeleken. Een directe vergelijkende studie ontbreekt echter.

Zowel fenfluramine als cannabidiol zijn onderzocht in meerdere placebo-gecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde fase 3 studies (RCT's van 14-18 weken inclusief titratieperiode). Er zijn meerder doseringen van fenfluramine onderzocht. De beoordeling van de gunstige effecten is beperkt tot de geregistreerde doseringen. Voor fenfluramine zijn twee open-label extensiestudies (OLE's) beschikbaar voor beide indicaties. Er is ook een OLE aanwezig voor CBD, maar daarvan ontbreekt data van de subgroep CLB-gebruikers.

Gunstige effecten DS en LGS

Wat betreft het bereiken van het eindpunt van een afname van $\geq 50\%$ in de frequentie van aanvallen lijken de effecten van fenfluramine (met of zonder stiripentol) en die van cannabidiol + clobazam niet klinisch relevant te verschillen. Er zijn meer ouder/verzorger die verbetering melden in score voor 'verandering in globale klinische beoordeling'. Dit geldt zowel voor de interventie met FFA, als met CBD+CLB.

Ongunstige effecten DS en LGS

Een behandeling met fenfluramine (al of niet in combinatie met stiripentol) bij patiënten met DS of met LGS gaat gepaard met meer ongunstige effecten en een hoger incidentie tot staken van de behandeling.

De bijwerkingen van fenfluramine en die van cannabidiol verschillen van aard. Op basis van de beperkte data uit de RCT's (14-18 weken) lijken er geen grote verschillen te zijn tussen beide interventiearmen wat betreft de kans op staken van de behandeling door bijwerkingen.

Bij een dosering tot 0,7 mg/kg/dag fenfluramine (met een maximum van 26 mg per dag) bij patiënten met DS of LGS zijn hartklep aandoeningen of pulmonale arteriële hypertensie niet gerapporteerd.

Wat betreft ervaring, toepasbaarheid, gebruiksgemak zijn er geen relevante verschillen tussen fenfluramine en cannabidiol die betrokken moet worden bij de beoordeling.

4.2

Eindconclusie

Fenfluramine als adjuvante behandeling toegevoegd aan andere anti-epileptische geneesmiddelen bij therapieresistente patiënten van 2 jaar of ouder met Dravetsyndroom of Lennox-Gastautsyndroom voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Het Zorginstituut concludeert op basis van de data dat fenfluramine een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo en een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van cannabidiol toegevoegd aan andere anti-epileptische geneesmiddelen

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Advies cannabidiol

Cannabidiol kan in combinatie met clobazam als adjuvante behandeling bij patiënten van 2 jaar en ouder met therapieresistent Lennox-Gastautsyndroom of therapieresistent syndroom van Dravet worden toegepast indien er onvoldoende aanvalscntrole bereikt wordt met ten minste twee andere anti-epileptica. Toevoeging van cannabidiol in combinatie met clobazam aan de standaardbehandeling kan met name het aantal valaanvallen bij therapieresistente patiënten met Lennox-Gastautsyndroom en het aantal convulsies bij therapieresistente patiënten met syndroom van Dravet verminderen.

Voor de toepassing bij tubereuze sclerose complex is geen advies vastgesteld.

Aan de vergoeding van cannabidiol zijn voorwaarden verbonden, zie Regeling zorgverzekering, bijlage 2.[†]

5.2 Nieuw advies voor fenfluramine

Cannabidiol in combinatie met clobazam, of fenfluramine kunnen als adjuvante behandeling bij patiënten van 2 jaar en ouder met therapieresistent Lennox-Gastautsyndroom of therapieresistent Dravetsyndroom worden toegepast indien er onvoldoende aanvalscntrole bereikt wordt met ten minste twee andere adequaat gekozen en adequaat gedoseerde anti-epileptica. Toevoeging van cannabidiol in combinatie met clobazam, of toevoegen van fenfluramine aan de standaardbehandeling kan met name het aantal valaanvallen bij therapieresistente patiënten met Lennox-Gastautsyndroom en het aantal convulsieve aanvallen bij therapieresistente patiënten met Dravetsyndroom. verminderen.

Voor de toepassing van cannabidiol bij tubereuze sclerose complex is (nog) geen advies vastgesteld.

Aan de vergoeding van cannabidiol en fenfluramine zijn voorwaarden verbonden, zie Regeling zorgverzekering, bijlage 2.

[†] Bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering onderdeel 153, geldig in juni 2023.

Cannabidiol

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde die cannabidiol gebruikt als adjuvante therapie bij aanvallen die geassocieerd worden met het Lennox-Gastautsyndroom (LGS) of het syndroom van Dravet (DS) in combinatie met clobazam bij patiënten van twee jaar en ouder. De behandeling moet worden gestaakt als na 6 maanden gebruik van de onderhoudsdosering de aanvalsfrequentie niet met ten minste 30% is afgenomen.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

Fenfluramine

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in juni 2023 met de volgende zoektermen:

("Dravet"[Title/Abstract] OR "Lennox-Gastaut"[Title/Abstract]) AND "fenfluramine"[Title/Abstract].

Met de filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial

In de Cochrane Library zijn de volgende zoektermen gebruikt:

((Dravet):ti,ab,kw OR (Lennox-Gastaut):ti,ab,kw) AND ("fenfluramine"):ti,ab,kw AND (("trial"):ti,ab,kw OR ("meta-analysis"):ti,ab,kw)

De search in PubMed leverde 4 hits op en de search in Cochrane 62 hits. Dit heeft niet geleid tot andere studies dan opgenomen in het dossier.

Cannabidiol

Dit middel is reeds in juli 2022 door het Zorginstituut beoordeeld.³ Hiervoor was een literatuursearch in oktober 2021. Om te achterhalen of er nieuwe publicaties zijn die relevant is voor deze beoordeling is de literatuursearch herhaald in juni 2023. Dat is niet het geval.

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed met de volgende zoektermen:

("Dravet"[Title/Abstract] OR "Lennox-Gastaut"[Title/Abstract]) AND "cannabidiol"[Title/Abstract]

Met de filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Studienaam, 1 ^e auteur en jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Interventie en controle		Patiëntkenmerken	Relevante uitkomstmaten (primaire uitkomstmaat is dikgedrukt)
		Behandeling	Patiënten (n)		
Indicatie Dravetsyndroom					
Studie 1 Lagae 2019 [15] (NCT02682927/ NCT02826863)	Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, fase-3 studie (mITT). 2 weken titratie, 12 weken onderhoudsbehandeling (totaal 14 weken behandeling).	Fenfluramine <u>0,7 mg/kg/dag</u> Fenfluramine <u>0,2 mg/kg/dag</u> Placebo	40 39 40	<ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd 2 t/m18 jaar met klinische diagnose DS • Onvoldoende aanvalscontrole op huidige anti-epileptica (≥ 4 convulsieve aanvallen in 4 weken gedurende de 12 weken voor screening). • Stabiel anti-epileptica regime gedurende ≥ 4 weken en tijdens de studie 	<ul style="list-style-type: none"> • Verandering in MCSF • Percentage patiënten met ≥50% MCSF reductie • Langste aanval-vrije periode • Globale klinische beoordeling door onderzoeker en verzorger/ouder* • Kwaliteit van leven • Veiligheid
Studie 2 Nabbout 2020 [16] (NCT02926898)	Dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde, fase-3 studie. 3 weken titratie, 12 weken onderhoudsbehandeling (totaal 15 weken behandeling)	Fenfluramine <u>0,4 mg/kg/dag</u> Placebo	43 44	<ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd 2 t/m 18 jaar • Klinische diagnose DS waar de convulsieve aanvallen niet volledig onder controle zijn op huidige anti-epileptica • Stabiel anti-epileptica regime inclusief stiripentol 	<ul style="list-style-type: none"> • Verandering in MCSF • Percentage patiënten met ≥50% MCSF reductie • Langste aanval-vrije periode • Globale klinische beoordeling door onderzoeker en verzorger* • Kwaliteit van leven • Veiligheid
Studie 1503 (OLE) Sullivan 2020 [17]	Open-label extensiestudie (van studie 1 en studie 2)	Fenfluramine 0,2 tot 0,7 mg/kg/dag	327	<ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd tussen de 2 en 18 jaar (inclusief) • Klinische diagnose DS 	<ul style="list-style-type: none"> • Veiligheid (incl. cardiovasculair) • Verandering in MCSF • Langste aanval-vrije periode
Indicatie Lennox-Gastautsyndroom					
Studie 4 (1601) deel 1 [20]	Fase III,	Fenfluramine 0,7 mg/kg/dag	87	<ul style="list-style-type: none"> • Leeftijd 2-35 jaar met bevestigde diagnose LGS 	<ul style="list-style-type: none"> • Verandering in valaanvallen

Knupp 2022 (NCT03355209)	multinationale, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische studie Titratieperiode van 2 weken, onderhouds-periode van 12 weken (totaal 14 weken behandeling)	Fenfluramine 0,2 mg/kg/dag ----- Placebo	89 87	<ul style="list-style-type: none"> • Onvoldoende aanvalscontrole op huidige anti-epileptica (≥ 2 valaanvallen per week gedurende de baseline-periode van 4 weken) • Stabiel anti-epileptica regime bestaande uit ≥ 1 en ≤ 4 middelen 	<ul style="list-style-type: none"> • Percentage patiënten met $\geq 50\%$ reductie van valaanvallen. • Globale klinische beoordeling door onderzoeker en verzorger • Subgroep analyses per aanvalstype • Aantal dagen vrij van valaanvallen • Veiligheid
Studie 4 (1601) deel 2 (OLE) Knupp 2023 [²¹] (NCT03355209).	Open-label lange termijn extensiestudie In gepubliceerde follow-up (Knupp 2023) was mediane behandelduur in OLE 364 dagen	Fenfluramine 0,2 tot 0,7 mg/kg/dag	247	<ul style="list-style-type: none"> • Patiënten die deel 1 van de studie hadden voltooid 	<ul style="list-style-type: none"> • Veiligheid Verder uitkomstmaten identiek aan deel 1. Veranderingen werden gemeten t.o.v. de baselineperiode van deel 1 van de studie.

* Globale klinische beoordeling wordt in de fenfluramine studies afgekort tot CGI-I: Clinical Global Impression of Improvement.

Afkortingen: DS: Dravetsyndroom, LGS: Lennox-Gastautsyndroom, MCSF: monthly convulsive seizure frequency, OLE: open-label extensie.

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Sullivan 2018	Betreft een abstract
Linley (pre-print) [‡]	Deze NMA (aangeleverd door aanvrager) is een preprint, dit wil zeggen dat dit artikel nog geen peer-reviewed proces heeft doorlopen. Bovendien betreft het een vergelijking tussen fenfluramine en cannabidiol ongeacht de aanwezigheid van clobazam. Dit sluit niet aan bij de PICO.

[‡] Linley et al. Comparative effectiveness of fenfluramine versus cannabidiol in their licensed indications for the treatment of seizures in Dravet Syndrome: a systematic review and network meta-analysis. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2022.07.01.22277155>

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA [2]	2020	Samenvatting van de productkenmerken fenfluramine (Fintepla®)
EMA [1]	2020/2023	European Public Assessment Report (EPAR) fenfluramine (Fintepla®)
Federatie Medische Specialisten [9]	2019	Richtlijn Dravetsyndroom
Nederlandse Vereniging voor Neurologie [10]	2020	Richtlijn Epilepsie
Cross et al [12]	2017	Expert Opinion on the Management of Lennox-Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations

Bijlage 5: Baseline karakteristieken

Parameters	Dravetsyndroom					Lennox-Gastautsyndroom		
	Studie 1; Lagae et al. [15]			Studie 2; Nabbout et al. [16]		Studie 4; Knupp et al. [20]		
	FFA 0,2 mg/kg/dag (n=39)	FFA 0,7 mg/kg/dag (n=40)	Placebo (n=40)	FFA 0,4 mg/kg/dag (n=43)	Placebo (n=44)	FFA 0,2 mg/kg/dag (n=89)	FFA 0,7 mg/kg/dag (n=87)	Placebo (n=87)
Leeftijd (jaar)								
gemiddelde (\pm SD)	9,0 (4,5)	8,8 (4,4)	9,2 (5,1)	8,8 (4,6)	9,4 (5,1)	13 (8)	13 (7)	14 (8)
Mediaan (range)						13 (3-35)	13 (2-35)	13 (2-35)
< 6 jaar, aantal (%)	9 (23)	11 (28)	11 (28)	12 (28)	12 (27)	17 (19)	12 (14)	9 (10)
18-35 jaar, aantal (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25 (28)	25 (29)	26 (30)
Geslacht man, aantal (%)	22 (56)	21 (52)	21 (52)	23 (53)	27 (61)	46 (52)	54 (62)	46 (53)
Ras, aantal (%)								
Wit	33 (85)	34 (85)	31 (78)	23 (53)	29 (66)	67 (75)	70 (80)	71 (82)
Zwart/Afro Amerikaans				1 (2)	2 (5)	5 (6)	3 (3)	4 (5)
Aziatisch	2 (5)	1 (3)	4 (10)	2 (5)	1 (2)	3 (3)	4 (5)	2 (2)
Anders/niet gerapporteerd	4 (10)	5 (12)	5 (12)	17 (40)	12 (27)	14 (16)	10 (11)	10 (11)
Gewicht (kg), gemiddeld (\pm SD)	35,1 (19,6)	31,8 (13,5)	31,7 (16,2)					
BMI, gemiddeld \pm SD	19,3 (5,7)	18,5 (3,5)	18,0 (3,8)	17,3 (2,7)	19,1 (4,9)	20 (5)	20 (5)	20 (5)
SCN1A mutatie, aantal (%)	31 (80)	33 (82)	31 (78)					
Aantal concomitante anti-epileptica, gemiddeld (\pm SD)	2,5 (1,1)	2,3 (0,9)	2,5 (0,9)			7 (4)	8 (4)	7 (4)
Meest gebruikte anti-epileptica bij baseline, aantal (%)								
Stiripentol	0 (0)	0 (0)	0 (0)	43 (100)	44 (100)			
Valproaat	24 (62)	25 (62)	22 (55)	38 (88)	39 (89)	52 (58)	46 (53)	49 (56)
Clobazam	24 (62)	24 (60)	22 (55)	40 (93)	42 (96)	36 (40)	45 (52)	38 (44)
Topiramaat	10 (26)	11 (28)	9 (22)	14 (33)	7 (16)			
Levetiracetam	11 (28)	4 (10)	11 (28)	6 (14)	5 (11)	17 (19)	23 (26)	20 (23)

lamotrigine						30 (34)	29 (33)	29 (33)
rufinamide						18 (21)	18 (21)	18 (21)
Aantal comedatie anti-epileptica bij baseline, aantal (%)								
2				1 (2)	1 (2)			
3				19 (44)	26 (59)			
4				16 (37)	16 (36)			
5				7 (16)	1 (2)			
Aantal met de maximale dosis FFA (26 mg/dag), aantal (%)	0 (0)	12 (30)	0 (0)					
Aantal aanvallen per 28 dagen bij baseline (MCSF bij DS en valaanvallen bij LGS)								
gemiddeld (\pm SD)	45,5 (99,8)	31,4 (30,6)	44,2 (40,2)	27,9 (36,9)	21,6 (27,6)			
mediaan (min-max)	17,5 (4,7-623,5)	20,7 (4,8-124)	27,3 (3,3-147,3)	14,0 (2,7-214,3)	10,7 (2,7-162,7)	85 (4-2943)	83 (7-1803)	53 (2-1761)
FFA: fenfluramine; DS: Dravetsyndroom; LGS: Lennox-Gastautsyndroom; BMI: body mass index; SD: standaard deviatie; MCSF: Monthly convulsive seizure frequency.								

Literatuur

- ¹ EMA. European Public Assessment Report (EPAR) fenfluramine (Fintepla®). 2020 voor Dravetsyndroom en 2023 voor Lennox-Gastautsyndroom.
- ² EMA. SmPC fenfluramine (Fintepla®).
- ³ Zorginstituut Nederland. GVS-beoordeling cannabidiol (Epidyolex®). 2022.
- ⁴ Cooper MS, Mcintosh A, Crompton DE, 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.
- ⁵ Strzelczyk A, Schubert-Bast S, Simon A, et al. Epidemiology, healthcare resource use, and mortality in patients with probable Lennox-Gastaut syndrome: A population-based study on German health insurance data. *Epilepsy Behav.* 2021;Feb;115:107647.
- ⁶ Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 512-21.
- ⁷ Specchio N, Wirrel EC, Scheffer IE, et al. ILAE Classification and Definition of Epilepsy Syndromes with Onset in Childhood: Position Paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. 2021.
- ⁸ Orphanet. Geraadpleegd in juni 2023 via: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=33069&lng=EN
- ⁹ Federatie Medisch Specialisten. Richtlijn: Dravetsyndroom. 2019.
- ¹⁰ Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Richtlijn: Epilepsie 2020.
- ¹¹ Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch kompas. Geraadpleegd in juni 2023 via https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/epilepsie?anchor=epilepsie_epilepsie_onderhoudsbehandeling
- ¹² Cross JH, Auvin S, Falip M, et al. Expert Opinion on the Management of Lennox-Gastaut Syndrome: Treatment Algorithms and Practical Considerations. *Front Neurol* 2017; 8: 505
- ¹³ EMA. Guideline: Clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders (draft). 2018
- ¹⁴ Gammaitoni A, Sullivan J, Dlugos D, et al. Defining a minimal clinically important difference in seizure frequency using data from a phase 3 clinical study of add-on, low-dose ZX008 (fenfluramine HCL oral solution) in Dravet syndrome patients receiving an antiepileptic drug regimen containing stiripentol. *Annals of neurology*, 2019, 86, S61
- ¹⁵ Lagae L, Sullivan J, Knupp K, et al. 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
- ¹⁶ Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, et al. 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
- ¹⁷ Sullivan J, Scheffer IE, Lagae L, 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.
- ¹⁸ Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376: 2011-20.
- ¹⁹ Miller I, Scheffer IE, Gunning B, et al. Dose-Ranging Effect of Adjunctive Oral Cannabidiol vs Placebo on Convulsive Seizure Frequency in Dravet Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2020; 77: 613-21.
- ²⁰ Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, et al. Efficacy and Safety of Fenfluramine for the Treatment of Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2022 Jun 1;79(6):554-564. (inclusief supplement).

- ²¹ Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, et al. Fenfluramine provides clinically meaningful reduction in frequency of drop seizures in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia*. 2023 Jan;64(1):139-151
- ²² Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 1888-97.
- ²³ Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 391: 1085-96.
- ²⁴ Sullivan J, Perry MS, Wheless JW, et al. Fenfluramine responder analyses and numbers needed to treat: Translating epilepsy trial data into clinical practice. *Eur J Paediatr Neurol*. 2021 Mar;31:10-14
- ²⁵ Patel AD, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Chin RF, et al. Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia* 2021; 62: 2228-39
- ²⁶ Scheffer IE, Halford JJ, Miller I, et al. Add-on cannabidiol in patients with Dravet syndrome: Results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia* 2021; 62: 2505-17.
- ²⁷ Wijnen B, Witlox W, Wolff R, et al. Fenfluramine for Treating Dravet Syndrome: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2023 Jan;41(1):33-42.