



# **Fenfluramina en el tratamiento no quirúrgico de la epilepsia refractaria**

**Informe de Evaluación de Tecnología Sanitaria**

**IRETS 2024-001**



## Fenfluramina en el tratamiento no quirúrgico de la epilepsia refractaria (IRETS 2024-001)

### Cómo leer este informe

El presente documento consta de tres partes:

- El **Informe de Evaluación (IE 2024-001)**, realizado por el Consejo Técnico.
- **Informe rápido de Síntesis de la Evidencia (IR 2024-001)**, realizado por el Departamento de Documentación y Análisis.
- **Informe de Revisión de Evaluaciones Económicas (IREE 2024-001)**, realizado por el Departamento de Investigación Clínica y Económica.

### Alcance

El alcance de este informe es evaluar e informar de acuerdo con la evidencia relevada sobre la eficacia, seguridad y aspectos económicos de fenfluramina para tratamiento no quirúrgico de la epilepsia refractaria. No tiene como objetivo emitir juicios al respecto de la conveniencia de su implementación, uso o incorporación al sistema de salud.

### Para citar este informe

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). Fenfluramina en el tratamiento no quirúrgico de la epilepsia refractaria. IRETS2024-001. Montevideo, Uruguay; 2024.

**Fecha:** marzo, 2024

### Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU)

Teléfono: (+598) 24015641

José Enrique Rodó 1840 - Montevideo, Uruguay

[info@aetsu.org.uy](mailto:info@aetsu.org.uy)

[www.aetsu.org.uy](http://www.aetsu.org.uy)



## Grupo de trabajo AETSU

El grupo de trabajo responsable de elaborar el siguiente informe estuvo integrado por los siguientes miembros de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU).

### Consejo Técnico

Dra. Alejandra Croci

Dra. Magdalena Irisarri

Dr. Javier Pintos

### Departamento de Documentación y Análisis

Br. Agustina Da Silva

Br. Inés Franchi

Dra. Eliana Estela

### Departamento de Investigación Clínica y Económica

Lic. Dahiana Rosa,

Br. Sebastián Szargala

Br. Analía Vieira Da Cunha

### Gerencia Técnica

Dr. Santiago Torales

### Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés personales que puedan competir con el enfoque primario y los objetivos de este informe ni influir en su juicio profesional al respecto.



# ÍNDICE

<i>Glosario de abreviaturas.....</i>	<i>6</i>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>8</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>12</b>
<b>2. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA.....</b>	<b>12</b>
<b>3. OBJETIVO.....</b>	<b>13</b>
<b>4. METODOLOGÍA.....</b>	<b>13</b>
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>15</b>
5.1 COBERTURA DE LA TECNOLOGÍA EN URUGUAY.....	17
5.2 CONSULTA EN OTRAS AGENCIAS DE ETS Y POLÍTICAS DE COBERTURA EN OTROS PAÍSES	18
5.3 EVIDENCIA ECONÓMICA.....	18
<b>6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....</b>	<b>20</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>22</b>
INFORME RÁPIDO DE SÍNTESIS DE EVIDENCIA (IR 2024-001).....	25
<b>RESUMEN.....</b>	<b>25</b>
<b>1. MAGNITUD DEL PROBLEMA.....</b>	<b>26</b>
<b>2. TECNOLOGÍA SANITARIA.....</b>	<b>26</b>
<b>3. OBJETIVO.....</b>	<b>27</b>
<b>4. METODOLOGÍA.....</b>	<b>27</b>
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>29</b>
<b>6. EVIDENCIA ACTUAL.....</b>	<b>46</b>
<b>7. REFERENCIAS.....</b>	<b>47</b>
INFORME DE REVISIÓN DE EVALUACIONES ECONÓMICAS (IREE 2024-001).....	50
<b>RESUMEN.....</b>	<b>50</b>
<b>1. MAGNITUD DEL PROBLEMA.....</b>	<b>52</b>
<b>2. TECNOLOGÍA SANITARIA.....</b>	<b>52</b>
<b>3. OBJETIVO.....</b>	<b>53</b>
<b>4. METODOLOGÍA.....</b>	<b>54</b>



<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>56</b>
5.1 EVIDENCIAS SOBRE EVALUACIONES ECONÓMICAS.....	56
5.2 INFORMES ECONÓMICOS EN AGENCIAS DE REFERENCIA.....	60
5.3 POLÍTICAS DE COBERTURA.....	60
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>61</b>
<b>7. REFERENCIAS.....</b>	<b>62</b>



## Glosario de abreviaturas

AETSU	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
BMJ	<i>British Medical Journal</i>
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
BRIEF	Evaluación conductual de la función ejecutiva
CADTH	Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud
CEA Registry	<i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i>
CET	Complejo de esclerosis tuberosa
CONITEC	Comisión Nacional para la Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud
CMS	Centros de Servicios de Medicare
CRD	<i>National Institute for Health Research Centre for Reviews and Dissemination</i>
DM	diferencia media
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FNR	Fondo Nacional de Recursos
FTM	Formulario Terapéutico de Medicamentos
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC95%	Intervalo de confianza al 95%
ICER	Instituto de Revisión Clínica y Económica de los Estados Unidos
IECS	Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de Argentina
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment database</i>
IQWiG	Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud, Alemania



ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
ITT	Intención de tratar
IR	Informe rápido
IREE	Informe de revisiones de evaluaciones económicas
MCSF	Frecuencia de convulsiones mensuales
MSP	Ministerio de Salud Pública
NHS CRD	<i>NHS Centre for Reviews and Dissemination</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OLE	<i>Open Label Extension</i>
OD	<i>Odds ratio</i>
P	placebo
PBS	Plan de beneficios farmacéuticos de Australia
PQoLI	<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>
QoLCE	<i>The Quality of Life in Childhood Epilepsy Scale</i>
RCEI	Razón de costo efectividad incremental
RR	Riesgo relativo
SD	síndrome de Dravet
SLG	Síndrome de Lennox-Gastaut
SURGE	Sistema Único de Reintegro por Gestión de Enfermedades
SUS	Sistema Único de salud de Brasil



## RESUMEN

### Introducción

La epilepsia es la enfermedad neurológica crónica más frecuente. La prevalencia de la enfermedad en Uruguay es de 1%, por lo que se estima que existen aproximadamente 30.000 personas con epilepsia en Uruguay. Aproximadamente un 25-30% del total de las epilepsias son refractarias al tratamiento. La *International League Against Epilepsy* (ILAE) incluyó diez síndromes epilépticos-encefalopatías epilépticas con etiología genética reconocida, según la edad de comienzo. Dentro de ellos se encuentran el síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut, y también el complejo de esclerosis tuberosa (CET), una enfermedad genética multisistémica autosómica dominante de expresión variable. Estas enfermedades pueden manifestarse con crisis epilépticas de tipo refractario.

### Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad, aspectos económicos y de cobertura en Uruguay y otros países, del uso de fenfluramina en el tratamiento no quirúrgico de la epilepsia refractaria.

### Metodología

Se efectuó la revisión y el análisis del Informe Rápido de Síntesis de Evidencia (IR 2024-001) y del Informe de Evaluaciones Económicas (IREE 2024-001) y posterior extracción de los datos para su procesamiento.

### Resultados de eficacia y seguridad

Con la búsqueda realizada en el IR 2024-001 se encontró un metaanálisis (Zhang et al.) que evaluó la fenfluramina como add-on a tratamiento estándar en pacientes con síndrome de Dravet que incluye dos ensayos clínicos, y se encontró un ensayo clínico en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut. El metaanálisis para síndrome de Dravet mostró que durante el período de tratamiento 53,3% de los pacientes en el grupo fenfluramina vs. 14,3% de los pacientes en el grupo placebo lograron alcanzar una reducción  $\geq 50\%$  de la frecuencia mensual de convulsiones (RR= 5,49; IC95%= 3,13 a 9,65). Hubo 5,7% y 0% de pacientes del grupo fenfluramina y placebo respectivamente que lograron estar libres de convulsiones durante el período de tratamiento (RR= 5,75; IC95%= 1,03 a 32,07). Se observó que 20 pacientes en el grupo fenfluramina *versus* 0 pacientes del grupo placebo experimentaron no más de un episodio de convulsión durante el período de tratamiento (RR= 13,82; IC95%= 2,68 a 71,27). Resultados favorecedores al uso de la fenfluramina fueron observados para las variables de disminución de la frecuencia de convulsiones en  $\geq 75\%$  (RR= 14,88; IC95%= 4,74 a 46,69) y  $\geq 25\%$  (RR= 2,34; IC95%= 1,78 a 3,07). No se observó una heterogeneidad substancial entre los estudios, con un I2 que varió de 0 a 36,9%. El estudio que evaluó a





pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut adicionando también fenfluramina al tratamiento anticonvulsivante optimizado, observó una disminución en la frecuencia de las convulsiones desde el valor basal, así como también reportó la mediana de diferencia porcentual de la frecuencia de convulsiones respecto a placebo. Para el grupo fenfluramina a una dosis de 0,7 mg/kg/día fue de -19,9 (IC95%= -31,0 a -8,7) y para el grupo fenfluramina a una dosis de 0,2 mg/kg/día fue de -10,5 (IC95%= -25,0 a 4,0). En cuanto a la seguridad en los pacientes con síndrome de Dravet se informa que la incidencia de diarrea (RR= 3,28; IC95%= 1,62 a 6,63), fatiga (RR= 4,28; IC95%= 1,70 a 13,75), letargia (RR= 2,88; IC95%= 1,17 a 7,05), pérdida de peso (RR= 6,61; IC95%= 2,02 a 21,69) y disminución del apetito (RR= 2,84; IC95%= 1,67 a 4,86) fue mayor en el grupo fenfluramina que en el grupo placebo. Con un RR= 1,02 (IC95%= 0,52 a 1,99) se observó que la incidencia de eventos adversos serios no fue más elevada en el grupo que recibió fenfluramina. El estudio que evaluó a pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut informa que el porcentaje de ocurrencia de eventos adversos graves fue de 11% en el grupo fenfluramina 0,7 mg/kg/día, de 4% en el grupo fenfluramina 0,2 mg/kg/día y de 5% en el grupo placebo. En cuanto a la calidad de vida el metaanálisis de pacientes con síndrome de Dravet utilizó la escala de calificación de la impresión clínica global (*Clinical Global Impression of Improvement*) y en ambos estudios informaron un mejoramiento significativo que fue puntuado por los cuidadores y los investigadores. Otras herramientas utilizadas para medir la calidad de vida de los pacientes y cuidadores no mostraron diferencias significativas entre el grupo que recibió fenfluramina y aquellos que recibieron placebo. En el estudio de pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut se informó la escala de calificación de la impresión clínica calificado por los investigadores, el cual mostró un mejoramiento importante o muy importante que fue más frecuente en los pacientes que recibieron fenfluramina.

### **Resultados de evidencia económica**

Un estudio presenta la evaluación económica de un grupo de revisión de evidencia del NICE. Se estudió el agregado de fenfluramina en pacientes con síndrome de Dravet cuyas convulsiones no estaban controladas completamente con fármacos antiepilépticos, incluyendo combinaciones de valproato de sodio, topiramato, clobazam, estiripentol, levetiracetam, dieta cetogénica, estimulación del nervio vago o cannabidiol con clobazam. El horizonte temporal utilizado fue de por vida en ciclos de 4 semanas, desde la perspectiva del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (NHS) y Servicios Sociales Personales. La razón de costo efectividad incremental (RCEI) calculada por la empresa fue de £31.773/AVAC ganado para el caso base y para dos modelos separados (basadas en dos estudios presentados por ellos llamados Estudio 1 y Estudio 150), siendo £38.874/AVAC y £10.770/AVAC ganado, respectivamente. El RCEI del caso base calculado por el grupo de revisión de evidencia de NICE fue de £83.426/AVAC y £90.095/AVAC ganado en comparación con el cannabidiol y la terapia estándar, respectivamente.



## Discusión y Conclusiones

El metaanálisis de Zhang et al. evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad del agregado de fenfluramina en pacientes que tenían síndrome de Dravet. A una dosis de 0,2-0,7 mg/kg/día la fenfluramina muestra una eficacia favorable cuando se compara con placebo. La proporción de pacientes que lograron alcanzar una reducción de la frecuencia mensual de convulsiones  $\geq 25\%$ ,  $\geq 50\%$  y  $\geq 75\%$  fue siempre superior con el agregado de fenfluramina vs. placebo. Los estudios indican que los pacientes en el grupo fenfluramina experimentan una reducción en la media de la frecuencia de convulsiones mensuales. Los eventos adversos más comunes asociados con la fenfluramina fueron: diarrea, fatiga, letargia, pérdida de peso y disminución del apetito. En cuanto a la incidencia de eventos adversos serios no se observaron diferencias entre ambos grupos. Tampoco se observó un aumento de la tasa de abandono entre ambos grupos, lo cual sugiere que la fenfluramina puede tener un perfil de seguridad y tolerabilidad favorable. La evaluación de la calidad de vida fue evaluada mediante diversos instrumentos en ambos estudios. Solo con la escala de calificación de la impresión clínica global reportada en ambos estudios se obtuvo un mejoramiento significativo en el grupo fenfluramina comparado con el grupo placebo. En cuanto a la eficacia, seguridad y efecto en la calidad de vida de la fenfluramina para pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut, la evidencia surge de un único estudio fase III donde fueron reclutados 263 pacientes. En este estudio se demuestra que a una dosis de 0,7 mg/kg/día la fenfluramina reduce significativamente la frecuencia de las convulsiones, mejora la calidad de vida y cuenta con un perfil de seguridad adecuado. En términos generales, la evidencia relevada en un estudio de evaluación económica en el sistema de salud inglés posiciona al uso de fenfluramina en el tratamiento de pacientes con síndrome de Dravet como tratamiento complementario a otros medicamentos antiepilépticos para pacientes de 2 años o más como una intervención costo-efectiva según el contexto presentado por la evaluación incluida, con un grado de certeza baja por observaciones al modelo presentado. En cuanto a los aspectos económicos valorados en el presente informe, al tratarse de un estudio del Reino Unido con diferente población, situación socioeconómica, organización del sistema de salud y umbral de disposición a pagar, deben considerarse estas limitaciones al momento de la extrapolación de dichos resultados en la población y el sistema de salud de Uruguay.

## Puntos relevantes del informe para la toma de decisión

- Considerando la baja frecuencia de la patología, la utilización del presente informe podría aplicarse para la decisión de uso y cobertura en casos particulares que cumplan las condiciones definidas por la evidencia.
- Los resultados del uso del fármaco se observaron sólo como un agregado (*add-on*) sobre una terapia optimizada a  $\geq 2$  drogas antiepilépticas en esquemas, dosis y adherencia apropiada junto a otras intervenciones adyuvantes; por lo tanto, esta condición de base debe garantizarse al considerar su uso.
- Cumplido este paso, el fármaco presenta beneficios clínicos evidentes para aquellos pacientes que responden al mismo: el desenlace más relevante detectado consiste en la reducción  $\geq 50\%$  de la frecuencia de las crisis convulsivas, efecto que se logró en el 53,3% de los pacientes luego de 12 semanas de seguimiento. Un 6% de pacientes con fenfluramina no registraron convulsiones luego del inicio del tratamiento.
- En aquellos pacientes donde el fármaco presenta respuesta, su efecto podría tener relación con la dosis administrada (mayor dosis = mayor efecto) aunque también esto genera un incremento sustancial de los eventos adversos (considerados leves, que nunca generaron interrupción del tratamiento). El fármaco está asociado a la aparición de valvulopatías cardíacas a largo plazo, lo que no fue estudiado en esta indicación dado el escaso tiempo de seguimiento.
- Sobre los resultados de calidad de vida (de difícil evaluación en este tipo de patologías por la condición del paciente y la carga de los cuidadores), sólo se evidenció mejora en una escala que refleja resultados de los cuidadores y los evaluadores, pero no en otras, lo cual podría tener una limitante por sesgo de observación.
- Las evaluaciones económicas provistas por el fabricante mostraron estimaciones de costo efectividad razonables, pero al ser revisados por las agencias de evaluación de referencia mostraron falencias metodológicas; al ser corregidas las mismas, el ratio de costo por AVAC resultó considerablemente más elevado, lo que derivó en ajustes en precio de acceso para poblaciones específicas.
- Solo tres sistemas de salud cubren el fármaco, siempre considerando precios de acceso y condiciones clínicas definidas.
- La extrapolación de todos estos resultados debe considerarse con reservas para su adaptación al contexto clínico, organizacional, social y económico de Uruguay.



## 1. INTRODUCCIÓN

La epilepsia es la enfermedad neurológica crónica más frecuente. La prevalencia de la enfermedad en Uruguay es de 1%, por lo que se estima que existen aproximadamente 30.000 personas con epilepsia en Uruguay (1). De acuerdo con información brindada por el Fondo Nacional de Recursos aproximadamente un 25-30% del total de las epilepsias son refractarias al tratamiento (2). La epilepsia refractaria se define, según la *International League Against Epilepsy* (ILAE), como la falla de control de crisis o crisis epilépticas persistentes a pesar del uso de al menos 2 drogas antiepilépticas (en monoterapia o combinadas) apropiadamente elegidas, a dosis adecuadas y con buena adherencia terapéutica (3).

Las encefalopatías epilépticas son un grupo de síndromes epilépticos caracterizados por el deterioro cognitivo más allá de lo esperado debido a la actividad epiléptica. Este tipo de encefalopatías se caracterizan por presentar resistencia farmacológica grave, electroencefalogramas profundamente anormales, inicio en la niñez temprana, deterioro neurocognitivo, fenotipo variable y con imágenes de resonancia magnética de cerebro usualmente normal (4).

La *ILAE* incluyó diez síndromes epilépticos-encefalopatías epilépticas con etiología genética reconocida, según la edad de comienzo. Dentro de ellos se encuentran el síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut (4). El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es una enfermedad genética multisistémica autosómica dominante de expresión variable. Es causada por la mutación inactivante de uno de los genes TSC1 o TSC2. La pérdida de función de TSC1 o TSC2 causa activación constitucional de la m-TOR causando la formación de tumores hamartomatosos en diferentes topografías. Las crisis epilépticas son manifestaciones comunes y constituyen el principal problema terapéutico. Muchos pacientes se mantienen refractarios al tratamiento, con el alto riesgo de deterioro neurológico que esto implica (5) (6).

Algunas de las terapias utilizadas para el control de las crisis epilépticas en Uruguay son la carbamazepina, ácido valproico, divalproato, fenitoína y dieta cetogénica entre otros.

## 2. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA

La fenfluramina (Fintepla<sup>®</sup>, código ATC N03AX26) es un antagonista de los receptores serotoninérgicos (5-HT, 5-HT1D, 5-HT2A y 5-HT2C), lo que determina una reducción de crisis convulsivas. Se administra vía oral en una solución de 2,2 mg/mL, en una dosis que varía de 0,1 mg/kg a 0,35 mg/kg según la semana de tratamiento (7).



### 3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad, cambios en la calidad de vida, aspectos económicos y cobertura en Uruguay de fenfluramina en pacientes con epilepsia refractaria con Síndrome de Dravet, Síndrome de Lennox Gastaut o Complejo de esclerosis tuberosa.

### 4. METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica del presente informe fue realizada y detallada en el documento IR 2024-001 y los aspectos económicos considerados se encuentran en el documento IREE 2024-001 que forman parte del proceso de revisión de evidencias de AETSU.

Se extrajeron los datos de eficacia, seguridad, calidad de vida y aspectos económicos que se consideraron de importancia para la elaboración del informe. También se utilizaron las publicaciones originales para extraer datos adicionales de relevancia a ser incluidos.

Se complementó con la búsqueda de información proveniente de fuentes indirectas como las comparaciones indirectas y/o metaanálisis en red y evidencia de la vida real.

#### Pregunta PICO

La pregunta PICO planteada para este informe fue en parte extraída del IR 2024-001 a la cual se le agregaron otros componentes que son propios del presente informe:

**P** - Pacientes mayores de 2 años con epilepsia refractaria (Síndrome de Dravet, Síndrome de Lennox Gastaut y Complejo de esclerosis tuberosa)

**I** - Fenfluramina

**C** - Tratamiento estándar: escalonado de anticonvulsivantes y/o cannabidiol y/o dieta cetogénica

**O** - Resultados de eficacia, calidad de vida y seguridad:

- Variables de eficacia: reducción de la frecuencia de convulsiones mensuales (MCSF), cambio porcentual de la frecuencia de convulsiones, diferencia de convulsiones entre la rama fenfluramina y la rama placebo.
- Variables de calidad de vida: escalas de calificación de la impresión clínica global, evaluación conductual de la función ejecutiva (BRIEF), calidad de vida pediátrica, calidad de vida del niño con epilepsia.
- Variables de seguridad: ocurrencia de eventos adversos graves y eventos adversos serios ocurridos durante el estudio, discontinuación del tratamiento.



### **Cobertura en el país**

Para saber si el medicamento se encuentra registrado ante el Ministerio de Salud Pública (MSP) y si se encuentra incluido en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) se realizó una búsqueda en el sitio web [www.msp.gub.uy](http://www.msp.gub.uy) en el sector “consulta de medicamentos”: en el buscador se introdujo el principio activo (en este caso “fenfluramina”). En caso de encontrar evidencia científica con un comparador activo, se buscó si dicho fármaco se encontraba registrado en nuestro país.

En los casos que el medicamento se encuentre incluido en el FTM, se buscó si dicha cobertura se encuentra financiada por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) en su página web [www.fnr.gub.uy](http://www.fnr.gub.uy). En el sector de prestaciones/medicamentos se buscó si se encontraba en la normativa de cobertura el nombre del principio activo y su indicación para la patología.

### **Consulta en otras Agencias de ETS y políticas de cobertura**

Se realizó una búsqueda de informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) efectuadas por otras Agencias, y se revisó la existencia y alcance de las políticas de cobertura para esta tecnología en Latinoamérica y en otros sistemas de salud de referencia a nivel mundial.

### **Evidencia económica**

Se buscaron estudios de evaluaciones económicas acerca del uso de fenfluramina en el tratamiento de pacientes mayores de 2 años con epilepsia refractaria como add-on (síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut y complejo de esclerosis tuberosa) en comparación a sólo tratamiento estándar (escalonado de anticonvulsivantes y/o cannabidiol y/o dieta cetogénica) y sintetizaron de manera sistemática los hallazgos para su valoración.

## 5. RESULTADOS

En la búsqueda realizada en el IR 2024-001 se encontraron 3 ECAs de los cuales dos reclutaron a pacientes con síndrome de Dravet (8) (9) y uno con síndrome de Lennox-Gastaut (10). No se encontró ningún ECA que evaluara la fenfluramina en el complejo de esclerosis tuberosa. La búsqueda también identificó un metaanálisis de los dos ECAs que reclutaron pacientes con Síndrome de Dravet (11).

El metaanálisis de Zhang et al. (11) en pacientes con Síndrome de Dravet consideró ambos ECAs incluidos como de bajo sesgo de selección, con una detallada generación de la secuencia de asignación y ocultamiento a dicha secuencia. Asimismo, el cegamiento tanto de los participantes como de los evaluadores fue considerado de bajo riesgo. El cegamiento de las variables de resultado y de los datos incompletos fueron valorados como de bajo riesgo de sesgo ya que las pérdidas de seguimiento y los retiros fueron informados de manera detallada. Otros tipos de sesgo también fueron calificados como bajos, por lo que ambos estudios fueron considerados de alta calidad.

El estudio de Knupp et al. (10) fue un ensayo clínico fase III, multicéntrico, de superioridad, que evaluó fenfluramina en dosis de 0,7 y 0,2 mg/kg/día vs. placebo en participantes de 2 a 35 años con síndrome de Lennox-Gastaut (SLG), que estaban utilizando un régimen estable de medicación anticonvulsivante y experimentaron 2 o más convulsiones por semana durante el período inicial de 4 semanas. La aleatorización fue 1:1:1 (n1= 87; n2= 89 y control= 89). En el grupo 1 se administró fenfluramina a una dosis de 0,7 mg/kg/día en 87 pacientes, en el grupo 2 se administró la fenfluramina a una dosis de 0,2 mg/kg/día en 89 pacientes y en el grupo control (placebo) se administró a 89 pacientes. Se utilizaron las primeras semanas para establecer la frecuencia basal de las convulsiones. Luego de asignado el tratamiento, se mantuvo al paciente en su rama durante 12 semanas.

### **Eficacia**

El metaanálisis de Zhang et al. (11) incluyó los resultados obtenidos en el ECA de Nabbout 2020 (8) y Lagae 2019 (9) donde se evaluó la eficacia y seguridad de la fenfluramina como terapia add-on en pacientes con epilepsia refractaria en síndrome de Dravet. Ambos fueron estudios fase III aleatorizados, doble ciego, controlados y multicéntricos. La cantidad de pacientes reclutados fue de 77 y 119 respectivamente. La edad media de los pacientes fue de 9 años (desde 2 a 19 años). En uno de los estudios la fenfluramina fue administrada diariamente a una dosis de 0,4 mg/kg/día y en el otro estudio se administró en dos grupos: uno recibió 0,7 mg/kg/día y el otro 0,2 mg/kg/día. En ambos estudios la fenfluramina fue adicionada al tratamiento que ya recibía el paciente (add-on). En uno de los estudios el tratamiento con estiripentol fue excluido, pero en el otro sí fue incluido. Los antiepilépticos más comúnmente utilizados fueron valproato, clobazam, topiramato y levetiracetam, con



una media de drogas antiepilépticas de 2,4 a 4,7. En el período de base la frecuencia media de convulsiones variaba de 24,8 a 40,3 por mes. El período de tratamiento fue de 15 y 14 semanas, y en ambos estudios se incluyeron dos fases: una de valoración (aproximadamente 6 semanas) y un período de mantenimiento (12 semanas). En el período de valoración se estableció la frecuencia mensual de convulsiones (MCSF) basal de cada paciente.

Durante el período de tratamiento, 65 (53,3%) pacientes en el grupo fenfluramina vs. 12 (14,3%) pacientes en el grupo placebo lograron alcanzar una reducción  $\geq 50\%$  en la MCSF. Se calculó un RR= 5,49 (IC95%= de 3,13 a 9,65) lo cual sugirió que la fenfluramina tenía una tasa de respuesta significativamente superior comparada con placebo ( $p < 0,0001$ ). Hubo respectivamente 7 (5,7%) y 0 pacientes en el grupo fenfluramina y placebo que lograron estar libre de convulsiones durante el período de tratamiento: se obtuvo un RR= 5,75 (IC95%= 1,03 a 32,07) lo cual sugiere que no existe diferencia significativa entre ambos grupos ( $p = 0,05$ ). Sin embargo, hubo 20 pacientes en el grupo fenfluramina vs. 0 pacientes en el grupo placebo que experimentaron no más de un episodio de convulsión durante el período de tratamiento. Se calculó un RR= 13,82 (IC95%= 2,68 a 71,27). En cuanto a la reducción  $\geq 75\%$  de la MCSF, hubo 44 pacientes del grupo fenfluramina vs. 3 pacientes del grupo placebo que lograron una reducción  $\geq 75\%$  de la frecuencia mensual de convulsiones (MCSF). Se estimó un RR= 14,88 (IC95%= 4,74 a 46,69) lo cual sugiere que la fenfluramina es mejor que el placebo en cuanto a este resultado. De manera similar, en cuanto al logro de disminuir  $\geq 25\%$  la MCSF, la fenfluramina demostró mayor eficacia comparada con placebo (RR= 2,34; IC95%= 1,78 a 3,07). No se observó una heterogeneidad substancial entre los estudios, con un  $I^2$  que varió de 0 a 36,9%.

En el estudio de Knupp et al. (10) donde se incluyeron pacientes con SLG se informó como variables de resultado el cambio porcentual de la frecuencia de convulsiones desde el inicio siendo de 26,5% en el grupo fenfluramina a una dosis de 0,7 mg/kg/día, de 14,2% en el grupo fenfluramina a una dosis de 0,2 mg/kg/día y de 7,6% en el grupo placebo. También se reportó la mediana de diferencia porcentual de la frecuencia de convulsiones respecto a placebo. Para el grupo fenfluramina a una dosis de 0,7 mg/kg/día fue de -19,9 (IC95%= -31,0 a -8,7) y para el grupo fenfluramina a una dosis de 0,2 mg/kg/día fue de -10,5 (IC95%= -25,0 a 4,0).

### **Seguridad**

En el estudio de Zhang et al. (11) se informa que la incidencia de diarrea (RR= 3,28; IC95%= 1,62 a 6,63), fatiga (RR= 4,28; IC95%= 1,70 a 13,75), letargia (RR= 2,88; IC95%= 1,17 a 7,05), pérdida de peso (RR= 6,61; IC95%= 2,02 a 21,69) y disminución del apetito (RR= 2,84; IC95%= 1,67 a 4,86) fue mayor en el grupo fenfluramina que en el grupo placebo. Eventos adversos serios ocurrieron en 15 pacientes que recibían fenfluramina y en 11 de los que recibían placebo. Con un RR= 1,02 (IC95%= 0,52 a 1,99) se observa que la incidencia de eventos adversos serios no fue significativamente más elevada en el grupo que recibió fenfluramina.





En el estudio de Knupp et al. (10) de pacientes con SLG se reporta que el porcentaje de cualquier EA fue de 90% en el grupo 1, de 78% en el grupo 2 y de 75% en el grupo placebo. Se informa que el porcentaje de ocurrencia de eventos adversos graves fue de 11% en el grupo 1, de 4% en el grupo 2 y de 5% en el grupo placebo. Un evento adverso común fue la disminución del apetito el cual ocurrió en 36% de los pacientes del grupo 1, en 20% del grupo 2 y en 11% de los pacientes del grupo placebo.

### **Calidad de vida**

En el estudio de Zhang et al. (11) se reporta que, para la calidad de vida, fueron utilizadas múltiples escalas para su evaluación en el período de tratamiento. Para la escala de calificación de la impresión clínica global (*Clinical Global Impression of Improvement*) ambos estudios informaron un mejoramiento significativo que fue puntuado por los cuidadores y los investigadores. Uno de los estudios reportó que los pacientes que recibieron fenfluramina tuvieron un mejoramiento significativo respecto a los valores basales en la subescala de índice de regulación conductual de la “Evaluación Conductual de la Función Ejecutiva” (BRIEF). La escala BRIEF es un instrumento que permite evaluar las funciones ejecutivas por padres, profesores u otros cuidadores habituales del niño. Este estudio también reportó que el puntaje en el cuestionario sobre calidad de vida pediátrica (*Pediatric Quality of Life Inventory*) no mostró un mejoramiento en los niños del grupo fenfluramina al finalizar el tratamiento cuando se lo compara con placebo. En el otro estudio considerado, no se encontró diferencia entre los grupos en la escala de Calidad de vida del niño con epilepsia (*Quality of Life in Childhood Epilepsy Scale*), la calidad de vida pediátrica y la escala BRIEF.

En el estudio de Knupp et al. (10) se informó la escala de calificación de la impresión clínica calificado por los investigadores, el cual mostró un mejoramiento importante o muy importante que fue más frecuente en los pacientes que recibieron fenfluramina (21 de 80 pacientes [26%] en la dosis de 0,7 mg/kg/día; 17 de 85 pacientes [20%] en la dosis de 0,2 mg/kg/día y 5 de 80 pacientes [6%] en el grupo placebo). Igualmente sucedió con la calificación otorgada por los cuidadores de los pacientes la cual fue clínicamente superior en el grupo fenfluramina (27 de 80 pacientes [34%] en el grupo de 0,7mg/kg/día de fenfluramina; 23 de 85 pacientes [27%] en la dosis de 0,2mg/kg/día de fenfluramina y 4 de 81 pacientes [5%] en el grupo placebo).

## **5.1 COBERTURA DE LA TECNOLOGÍA EN URUGUAY**

Cuando se consultó la página del Ministerio de Salud Pública “Consulta de Medicamentos” figura que la fenfluramina no se encuentra registrada en Uruguay en el Departamento de Medicamentos, por lo que no se encuentra autorizada su comercialización.



## 5.2 CONSULTA EN OTRAS AGENCIAS DE ETS Y POLÍTICAS DE COBERTURA EN OTROS PAÍSES

El 15 de julio de 2021, el Federal Joint Committee (G-BA) de Alemania autorizó el uso de fenfluramina para el tratamiento de las convulsiones asociadas al síndrome de Dravet y al síndrome de Lennox-Gastaut como terapia complementaria a otros medicamentos antiepilépticos para pacientes de 2 años o más, respectivamente (12).

El 3 junio 2021 el Comité HAS (*Haute Autorité de Santé*) de Francia consideró que fenfluramina proporciona un valor clínico menor a corto plazo en el tratamiento de las convulsiones asociadas al síndrome de Dravet como terapia complementaria (add-on) a otros medicamentos antiepilépticos para pacientes de 2 años o más. Debido a eventos ecocardiográficos anormales, recomendó realizar un ecocardiograma inicial antes de iniciar el tratamiento para determinar la situación inicial para excluir cualquier valvulopatía o hipertensión pulmonar, y realizar un seguimiento cada 6 meses durante los dos primeros años y luego una vez al año. Dado que los datos de eficacia y seguridad son limitados, y la evidencia es a corto plazo y siendo un tratamiento a largo plazo, el Comité destacó la necesidad de reevaluar periódicamente el beneficio de este (13).

El 8 de julio de 2022, el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Reino Unido recomendó fenfluramina como complemento de otros medicamentos anticonvulsivos para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el síndrome de Dravet en personas de 2 años o más, solo si las convulsiones no se han controlado después de probar 2 o más medicamentos anticonvulsivos. Se indicó que la frecuencia de las convulsiones se controle cada 6 meses y suspender si no han disminuido al menos un 30% en comparación con los 6 meses anteriores al inicio del tratamiento. A través de un acuerdo comercial, se proporcionó un descuento a los pacientes para el acceso al fármaco (14).

No se encontraron otras políticas de cobertura que incluyan fenfluramina al tratamiento de la población estudiada.

## 5.3 EVIDENCIA ECONÓMICA

La publicación de Wijnen 2022 (14) presenta la evaluación económica de un grupo de revisión de evidencia del NICE. Se estudió el agregado de fenfluramina en pacientes con síndrome de Dravet cuyas convulsiones no estaban controladas completamente con fármacos antiepilépticos, incluyendo combinaciones de valproato de sodio, topiramato, clobazam, estiripentol, levetiracetam, dieta cetogénica, estimulación del nervio vago o cannabidiol con clobazam. Dentro del proceso de evaluación, la empresa Zogenix International proporcionó a NICE una presentación escrita y un modelo de transición de estado individual-paciente, para el grupo de fenfluramina más tratamiento estándar contra cannabidiol más clobazam, que resume las estimaciones de la empresa sobre la eficacia



clínica y rentabilidad, en un horizonte temporal de por vida en ciclos de 4 semanas, desde la perspectiva del Servicio Nacional de Salud de Reino Unido (NHS) y Servicios Sociales Personales. Luego, estos resultados fueron calculados por un grupo de revisión de evidencia del grupo de NICE, que corrigió datos de pacientes calculados de manera incompleta por la empresa e incluyó la comparación únicamente contra tratamiento estándar.

La razón de costo efectividad incremental (RCEI) calculado por la empresa fue de £31.773/años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganado para el caso base y para dos modelos separados (basadas en dos estudios presentados por ellos llamados Estudio 1 y Estudio 150), siendo £38.874/AVAC y £10.770/AVAC ganado, respectivamente.

El RCEI del caso base calculado por el grupo de revisión de evidencia de NICE fue sensiblemente superior (£83.426/AVAC y £90.095/AVAC ganado en comparación con el cannabidiol y la terapia estándar, respectivamente) al informe presentado por la industria, debido a ajustes en el modelo propuesto. Además, se realizaron análisis para 3 subgrupos (sin coadministración de clobazam o estiripentol, coadministración de clobazam sin estiripentol y coadministración de clobazam con estiripentol) que compararon contra cannabidiol, en los cuales los RCEI oscilaron entre £77.440/AVAC y £121.216/AVAC ganado. Estas diferencias son claramente señaladas y definidas en el informe realizado por NICE, los cuales se utilizaron para la negociación de precio de acceso al fármaco.



## 6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El metaanálisis de Zhang et al. evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad del agregado de fenfluramina en pacientes que tenían síndrome de Dravet. A una dosis de 0,2-0,7 mg/kg/día la fenfluramina muestra una eficacia favorable cuando se compara con placebo. La proporción de pacientes que lograron alcanzar una reducción de la frecuencia mensual de convulsiones  $\geq 25\%$ ,  $\geq 50\%$  y  $\geq 75\%$  el agregado de fenfluramina mostró una eficacia significativamente superior que con placebo. En el estudio de Nabbout et al. (8) los pacientes que recibieron fenfluramina también recibieron estiripentol, mientras que en el estudio del Lagae et al. (9) los pacientes que recibían estiripentol fueron excluidos. Cabe señalar que, con respecto a la tasa libre de convulsiones, la fenfluramina no fue superior al placebo. Sin embargo, sustancialmente más pacientes en el grupo fenfluramina experimentaron no más de una convulsión durante el período de tratamiento. Ambos estudios indican que los pacientes en el grupo fenfluramina experimentan una reducción en la media de la frecuencia de convulsiones mensuales.

Los eventos adversos más comunes asociados con la fenfluramina fueron la diarrea, la fatiga, la letargia, la pérdida de peso y la disminución del apetito, en proporciones significativamente superiores al grupo placebo. En cuanto a la incidencia de eventos adversos serios no se observaron diferencias entre ambos grupos. Tampoco se observó un aumento de la tasa de abandono entre ambos grupos, lo cual sugiere que la fenfluramina puede tener un perfil de seguridad y tolerabilidad favorable. La fenfluramina es conocida por encontrarse asociada a la ocurrencia aumentada de patología valvular cardíaca o a hipertensión arterial pulmonar. Los pacientes de ambos estudios no mostraron ninguna de estas complicaciones, aunque esto puede deberse al corto seguimiento de los pacientes.

La evaluación de la calidad de vida fue evaluada mediante diversos instrumentos en ambos estudios. Solo con la escala de calificación de la impresión clínica global reportada en ambos estudios se obtuvo un mejoramiento significativo en el grupo fenfluramina comparado con el grupo placebo. Con otros instrumentos como la Evaluación Conductual de la Función Ejecutiva (BRIEF), el cuestionario sobre calidad de vida pediátrica y la escala de Calidad de vida del niño con epilepsia, no se observaron diferencias significativas entre el grupo fenfluramina y el grupo placebo.

Las limitaciones del metaanálisis de Zhang et al. fue que solo dos estudios fueron incluidos, lo cual disminuye la aplicabilidad de los resultados, y los resultados obtenidos deben ser interpretados con precaución. La seguridad y tolerabilidad de la fenfluramina fue evaluada a corto plazo, por lo que es necesario la evaluación de la fenfluramina en el síndrome de Dravet a largo plazo, sobre todo en lo que respecta a sus efectos a nivel cardiovascular.



En cuanto a la eficacia, seguridad y efecto en la calidad de vida del agregado de fenfluramina para pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut, la evidencia surge de un único estudio fase III donde fueron reclutados 263 pacientes. En este estudio se demuestra que a una dosis de 0,7 mg/kg/día la fenfluramina reduce significativamente la frecuencia de las convulsiones y cuenta con un perfil de seguridad adecuado.

En términos generales, la evidencia relevada en un estudio de evaluación económica en el sistema de salud inglés posiciona al uso de fenfluramina en el tratamiento de pacientes con síndrome de Dravet como tratamiento complementario a otros medicamentos antiepilépticos para pacientes de 2 años o más como una intervención costo-efectiva según el contexto presentado por la evaluación incluida. Sin embargo, el estudio Wijnen y col. presenta falencias metodológicas, las cuales son mencionadas por los autores luego de ser evaluada por un grupo de revisión de evidencia independiente de NICE. Por su parte, no hay datos que respalden el efecto a largo plazo del tratamiento con fenfluramina más allá de 3 años, lo que genera incertidumbre sobre su eficacia a largo plazo. Los valores calculados por NICE son mayores a los presentados por la empresa, afectando el resultado de costo-utilidad del fármaco: la consideración de estas inconsistencias genera que las conclusiones presentadas en el estudio deban ser tomadas con cautela.

Con respecto a las políticas de cobertura, únicamente Alemania, Francia y Reino Unido incluyen fenfluramina para pacientes mayores de 2 años con síndrome de Dravet y/o Lennox-Gastaut como tratamiento complementario a otros medicamentos antiepilépticos, y con condiciones especiales de aplicación y seguimiento.

En suma, el agregado de la fenfluramina sobre tratamientos optimizados del síndrome de Dravet podría ser efectivo, demostrando una disminución significativa y clínicamente relevante de las convulsiones. La fenfluramina muestra ser bien tolerada (aunque se reportan cortos tiempos de seguimiento). La evidencia muestra que la fenfluramina podría reducir significativamente la frecuencia de convulsiones en pacientes con Lennox-Gastaut, teniendo un perfil de seguridad adecuado. En cuanto a los aspectos económicos valorados en el presente informe, al tratarse de un estudio de Reino Unido con observaciones particulares de ajuste en el modelo presentado, diferente población, situación socioeconómica, organización del sistema de salud y umbral de disposición a pagar deben considerarse estas limitaciones al momento de la extrapolación de dichos resultados en la población y el sistema de salud de Uruguay.



## Referencias

1. Ministerio de Salud Pública. Guía para asistencia y tratamiento de las personas con epilepsia para el personal de salud en el primer nivel de atención. 2020.
2. Fondo Nacional de Recursos (FNR). "CIRUGÍA PARA EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA". Montevideo, Uruguay- Fondo Nacional de Recursos. Junio 2019.
3. Lopez Gonzalez FJ. Et al. Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas Drug-resistant epilepsy: Definition and treatment alternatives. [Online].; 2015. Acceso 9 de febrero de 2024. Disponible en: [doi.org/10.1016/j.nrl.2014.04.012](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2014.04.012).
4. Appendino Juan Pablo, Appendino Juan Ignacio. Encefalopatías epilépticas determinadas genéticamente. Medicina. 2019; Vol. 79 (Supl. III): p. 42-47.
5. Costales Diego, Medici Conrado, Cerisola Alfredo, Costa Gonzalo, Turcati Emilio, Dufort Gustavo et al. Primera experiencia de tratamiento con everolimus en un paciente con esclerosis tuberosa y astrocitoma subependimario de células gigantes en Uruguay. Arch Med Int. 2015; 37(3): p. 150-153.
6. Lacruz-Rengel María Angelina, Jiménez María Gabriela, Cammarata-Scalisi Francisco. Epilepsia en niños con esclerosis tuberosa experiencia en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Merida 2005-2011. Arch Venez Puer Ped. 2011; 74(3): p. 112-117.
7. Asociación española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA : FICHA TECNICA FINTEPLA 2,2 mg/ml SOLUCION ORAL. Aemps.es. [Online]. Acceso 16 de febrero de 2024. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201491001/FT\\_1201491001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201491001/FT_1201491001.html).
8. Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, Villeneuve N, Gil-Nagel A, et al. Fenfluramine for treatment-resistant seizures in patients with Dravet syndrome receiving stiripentol-inclusive regimens: A randomized clinical trial. [Online].; 2020.. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.4113>.
9. Lagae L, Sullivan J, Knupp K, Laux L, Polster T, et al. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. [Online].; 2019.. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32500-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32500-0).
10. Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, Sullivan J, Nickels KC, 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. [Online].; 2023.. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/epi.17431>.

11. Zhang L, Li W, Wang C, et al. Efficacy and safety of fenfluramine in patients with Dravet syndrome: A meta-analysis. [Online].; 2021.. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ane.13387>.
12. The Federal Joint Committee. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fenfluramin (Dravet-Syndrom,  $\geq 2$  Jahre). [Online].; 2021. Acceso 7 de Febrero de 2024. Disponible en: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/649/>.
13. Haute Autorité de Santé. FINTEPLA (fenfluramine). [Online].; 2021. Acceso 7 de febrero de 2024. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3269738/en/fintepla-fenfluramine](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3269738/en/fintepla-fenfluramine).
14. Wijnen B, Witlox WJA, Wolff R, Fayter D, Ramaekers Bet al. Fenfluramine for treating Dravet syndrome: An evidence review group perspective of a NICE single technology appraisal. Pharmacoeconomics. [Online].; 2022. Acceso 8 de febrero de 2024. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta808>.
15. Tabae Damavandi P, Fabin N, Giossi R, Matricardi S, Del Giovane C, et al. Efficacy and safety of fenfluramine in epilepsy: A systematic review and meta-analysis. [Online].; 2023.. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40120-023-00452-1>.



# **Fenfluramina en el tratamiento no quirúrgico de la epilepsia refractaria**

**Informe Rápido de Síntesis de la Evidencia**

**IR 2024-001**





## Informe Rápido de Síntesis de Evidencia (IR 2024-001)

### RESUMEN

#### Introducción

La epilepsia refractaria se define como la falla de control de crisis o crisis epilépticas persistentes a pesar del uso de al menos 2 drogas antiepilépticas. Se estima que en Uruguay existen 35.000 personas con epilepsia, y de ellas, del 25-30% presentan epilepsias refractarias al tratamiento farmacológico.

La fenfluramina es un antagonista de los receptores serotoninérgicos (5-HT, 5-HT1D, 5-HT2A y 5-HT2C), lo que determina una reducción de crisis convulsivas.

#### Objetivo

Sintetizar la evidencia disponible para evaluar la eficacia, seguridad y calidad de vida de la fenfluramina en epilepsia refractaria en comparación con placebo más terapia estándar.

#### Metodología

Se realizó la búsqueda según el PR0201.1 de búsqueda bibliográfica, en las bases de datos *PubMed*, *Cochrane Library*, *Epistemonikos*, *LILACS*, *Trip Medical Database*. Se analizó la validez de los estudios incluidos según el procedimiento PR0202.1 Análisis crítico.

#### Resultados

A partir de la búsqueda realizada se detectaron 124 resultados. De estos, se seleccionaron 7 estudios por cumplir con las características definidas en el acta de alcance, los cuales correspondían con: 3 ECAs, 2 *post hoc*, 4 estudios de extensión abierta, 3 metaanálisis, 1 estudio de subgrupo, 1 *Real World Data* y 1 guía de *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE).

#### Evidencia actual

En función a la búsqueda realizada, se seleccionaron 7 estudios y una guía de NICE por cumplir con las características definidas en el acta de alcance, de los cuales se analizaron los resultados en tablas comparativas de efecto para su revisión por parte del Consejo Técnico de AETSU.



## 1. MAGNITUD DEL PROBLEMA

La epilepsia refractaria se define, según la *International League Against Epilepsy* (ILAE), como la falla de control de crisis o crisis epilépticas persistentes a pesar del uso de al menos 2 drogas antiepilépticas (en monoterapia o combinadas) apropiadamente elegidos, a dosis adecuadas y con buena adherencia terapéutica. Se estima que en Uruguay existen 35.000 personas con epilepsia, y de ellas del 25-30% presentan epilepsias refractarias al tratamiento farmacológico (1) (2).

Los síndromes que se manifiestan con epilepsia refractaria son: Síndrome de Dravet (SD), Síndrome de Lennox Gastaut (SLG) y la esclerosis tuberosa (ET). El SD presenta una incidencia estimada de 1 cada 40 000 niños; mientras que la ET presenta una prevalencia de 1 cada 10.000 a 1 cada 30 000 personas en la población general, y la incidencia en recién nacidos podría ser de hasta 1 cada 6000 niños (3).

Las terapias indicadas para el control de las crisis son: valproato como primera línea, clobazam, fenfluramina y estiripentol de segunda línea, cannabidiol de tercera línea, topiramato y la dieta cetogénica como cuarta línea (3).

## 2. TECNOLOGÍA SANITARIA

La fenfluramina (Fintepla<sup>®</sup>, código ATC N03AX26) es un antagonista de los receptores serotoninérgicos (5-HT, 5-HT1D, 5-HT2A y 5-HT2C), lo que determina una reducción de las crisis convulsivas. Se desconoce el mecanismo preciso por el cual actúa en el SD. Se administra vía oral en una solución de 2,2 mg/mL, en una dosis que varía de 0,1 mg/kg a 0,35 mg/kg según la semana de tratamiento (4).

### 3. OBJETIVO

Sintetizar la evidencia disponible acerca de la fenfluramina en epilepsia refractaria en comparación con placebo combinado con terapia estándar.

La pregunta guía de la búsqueda se presenta a continuación:

**Tabla 1.** Pregunta PICO guía utilizada para la búsqueda bibliográfica.

Participantes	Intervención	Comparación	Outcome
Mayores de 2 años con epilepsia refractaria (síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut y complejo de esclerosis tuberosa)	Fenfluramina + tratamiento estándar (escalonado de anticonvulsivantes y/o cannabidiol y/o dieta cetogénica)	Placebo + terapia estándar (escalonado de anticonvulsivantes y/o cannabidiol y/o dieta cetogénica)	Cambio con respecto al valor basal en la frecuencia media de convulsiones, proporción de participantes con respuesta positiva, duración de convulsiones
			Eventos adversos
			Escalas específicas de calidad de vida

### 4. METODOLOGÍA

Se realizó la búsqueda según el PR0201.1 de búsqueda bibliográfica, en las bases de datos *PubMed*, *Cochrane Library*, *Epistemonikos*, *LILACS*, *Trip Medical Database*. La búsqueda apuntó a ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), metaanálisis, revisiones sistemáticas, sin restricción de años. La misma fue efectuada por dos analistas en el mes de febrero de 2024.

Se analizó el riesgo de sesgo de los estudios incluidos según el procedimiento PR0202.1 de análisis crítico. Se utilizó la base de registros de *ClinicalTrials* para identificar la cantidad de estudios en estado de *ongoing*. Los términos de búsqueda empleados en cada base de datos se presentan a continuación:



**Tabla 2.** Términos de búsqueda empleados en las distintas bases de datos

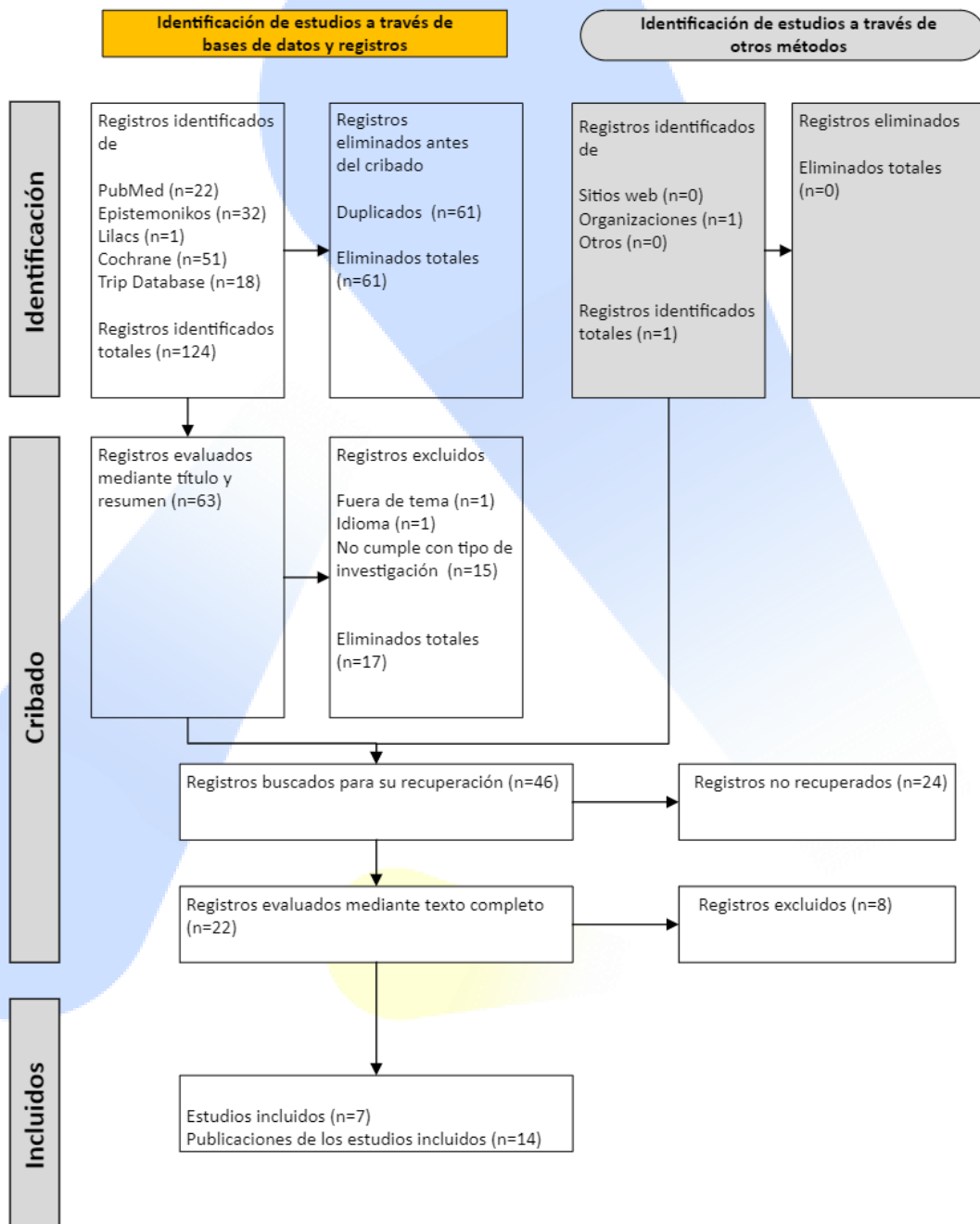
Base de datos	Términos de búsqueda ( <i>query</i> )   Filtros	Resultados
PubMed	((Refractory epilepsy) OR (dravet) OR (tuberous sclerosis) OR (Lennox gasttaut)) AND (fenfluramine)	22
Epistemonikos	(title:(((Refractory epilepsy) OR (dravet) OR (tuberous sclerosis) OR (Lennox gasttaut)) AND (fenfluramine)) OR abstract:(((Refractory epilepsy) OR (dravet) OR (tuberous sclerosis) OR (Lennox gasttaut)) AND (fenfluramine)))	32
Lilacs	((Refractory epilepsy) OR (dravet) OR (tuberous sclerosis) OR (Lennox gasttaut)) AND (fenfluramine)	1
Cochrane	((Refractory epilepsy) OR (dravet) OR (tuberous sclerosis) OR (Lennox gasttaut)) AND (fenfluramine)	51
Trip Database	((Refractory epilepsy) OR (dravet) OR (tuberous sclerosis) OR (Lennox gasttaut)) AND (fenfluramine)	18
ClinicalTrials	(Epilepsy) AND (fenfluramine)	9*

\* 9 estudios *ongoing* con los siguientes filtros: aun no reclutando; Reclutamiento; Activo, no reclutando.

## 5. RESULTADOS

A partir de la búsqueda de ECAs se obtuvieron 124 resultados. De éstos, 61 resultados fueron eliminados por encontrarse duplicados. Los 63 estudios restantes fueron clasificados como incluidos o excluidos a partir de la lectura de título y resumen. Se identificaron 3 revisiones sistemáticas y metaanálisis.

En la [Figura 1](#) se presenta el diagrama PRISMA de la búsqueda y selección de ensayos clínicos.



**Figura 1.** Diagrama PRISMA de la búsqueda y selección de ensayos clínicos.

**Tabla 3.** Resumen de resultados y características de los estudios incluidos para evaluar eficacia, seguridad y calidad de vida.

Estudio	Tipo de estudio	Participantes	Intervención (n)	Comparador (n)	Outcomes	
Knupp, 2022 (5)	ECA	De 2 a 35 años con SLG	Fenfluramina l <sub>1</sub> :0,7 mg/kg/día (n=87) l <sub>2</sub> :0,2 mg/kg/día (n=89) + TE (valproato, clobazam, lamotrigina, levetiracetam, rufinamida)	Placebo (n=87) + TE (valproato, clobazam, lamotrigina, levetiracetam, rufinamida)	<b>Cambio porcentual de la frecuencia de convulsiones desde el inicio</b> l <sub>1</sub> : 26,5 l <sub>2</sub> :14,2 P:7,6	
					<b>Diferencia porcentual mediana respecto a placebo de la frecuencia de convulsiones de</b> l <sub>1</sub> : -19,9 (IC95%= -31,0 a -8,7- p=0,001) l <sub>2</sub> : -10,5 (IC95%= -25,0 a 4,0 - p=0,09)	
					<b>EA (%)</b> Cualquier EA: l <sub>1</sub> : 90, l <sub>2</sub> : 78 y P: 75 ≥1 EA grave: l <sub>1</sub> : 11, l <sub>2</sub> :4 y P:5 Disminución del apetito: l <sub>1</sub> : 36, l <sub>2</sub> : 20 y P: 11	
Knupp, 2023 (6)	Seguimiento (a 12 meses de Knupp, 2022)	De 2 a 35 años con SLG	Fenfluramina (n=263)*: l <sub>1</sub> :0,7 mg/kg/día l <sub>2</sub> :0,2 mg/kg/día + TE (valproato, clobazam, lamotrigina, levetiracetam, rufinamida, cannabidiol)	Sin comparador	<b>Cambio porcentual de la frecuencia de crisis epilépticas desde el inicio hasta el mes 15 (%)</b> -28,6% (p=0,0001)	
					<b>Participantes que redujeron la frecuencia en (%)</b> ≥25%: 54,8 (IC95%= 48,3 a 61,2) ≥50%: 31,1 (IC95%= 25,3 a 37,4) ≥75%:11,6 (IC95%= 7,9 a 16,4)	
					<b>EA 2 a &lt;18 años (%)</b> Cualquier EA grave: 16,7 EA emergentes: 79,3 Disminución del apetito: 16,1	<b>EA 18 a 36 años (%)</b> Cualquier EA grave: 15,1 EA emergentes: 89,0 Disminución del apetito:16,4

**Abreviaturas:** EA, eventos adversos; ECA, ensayo clínico aleatorizado; I, intervención; IC, intervalo de confianza; n, número de participantes; P, placebo; SLG, síndrome de Lennox Gastaut; TE, terapia estándar.

\*No especifica la cantidad de participantes en cada intervención.

**Tabla 3.** Resumen de resultados y características de los estudios incluidos para evaluar eficacia, seguridad y calidad de vida. (Continuación)

Estudio	Tipo de estudio	Participantes	Intervención (n)	Comparador (n)	Outcomes
Nabbout, 2020 (7)	ECA	De 2 a 18 años con SD	Fenfluramina 0,2 a 0,4 mg/kg/día + TE (estiripintol, clobazam, levetiracetam, topiramato y valproato) (n=43)	Placebo + TE (estiripintol, clobazam, levetiracetam, topiramato y valproato) (n=44)	<b>Cambio en la frecuencia de convulsiones a los 28 días con respecto al P</b> I: 54,0 (IC95%= 35,6 a 67,2 – p<0,001)
					<b>% de reducción de las frecuencias mensuales desde la línea de base (I vs P, OD)</b> ≥25%: 70 vs 27, OD: 6,4 (IC95%= 2,5 a 16,5) ≥50%: 54 vs 5, OD:26,0 (IC95%= 5,5 a 123,2) ≥75%: 35 vs 2, OD:23,7 (IC95%= 2,9 a 191,8)
					<b>Mediana de días sin convulsiones</b> I:22,0 P: 13,0 p=0,004
					<b>EA (%) (I vs P)</b> ≥1 EA grave: I: 14 vs 16 Disminución del apetito: 44 vs 11 Pirexia: 26 vs 9
Sullivan, 2022 (8)	Post hoc (Nabbout, 2020 y Laggae, 2019)	De 2 a 18 años con SD	Fenfluramina 0,2 a 0,4 mg/kg/día + TE (estiripintol, clobazam, levetiracetam, topiramato y valproato) (n=43)	Placebo + TE (estiripintol, clobazam, levetiracetam, topiramato y valproato) (n=44)	<b>Participantes que no alcanzaron el recuento de convulsiones desde la línea de base (%) (I vs P)</b> 58 vs 2
					<b>Mediana en semanas para alcanzar el recuento de convulsiones desde la línea de base (I vs P)</b> 13 vs 5
					<b>Días sin convulsiones</b> I: 24,2 (IC95%= 2 a 28 - p=0,01) P: 20,3 (IC95%= 0 a 26)

**Abreviaturas:** EA, eventos adversos; ECA, ensayo clínico aleatorizado; I, intervención; IC, intervalo de confianza; n, número de participantes; P, placebo; OD, *odds ratio*; SD, síndrome de dravet; TE, terapia estándar

\*Estiripintol es considerado terapia estándar.

**Tabla 3.** Resumen de resultados y características de los estudios incluidos para evaluar eficacia, seguridad y calidad de vida. (Continuación)

Estudio	Tipo de estudio	Participantes	Intervención (n)	Comparador (n)	Outcomes
Lagae, 2019 (9)	ECA	2 a 18 años con SD	Fenfluramina I <sub>1</sub> :0,7 mg/kg/día (n=40) I <sub>2</sub> :0,2 mg/kg/día (n=39) + TE (clobazam, levetiracetam, topiramato, valproato, estiripentol y cannabidiol)	Placebo + TE (clobazam, levetiracetam, topiramato, valproato, estiripentol y cannabidiol) (n=40)	<b>Cambio en la frecuencia de convulsiones a los 28 días respecto al P</b> I <sub>1</sub> : -62,3 (IC95%= -47,7 a -72,8 - p<0,0001) I <sub>2</sub> : -32,4 (IC95%= -6,2 a -51,3 - p=0,0209)
					<b>Mediana de días sin convulsiones</b> I <sub>1</sub> :27,5 (IC95%= 2 a 97) I <sub>2</sub> : 31,7 (IC95%= 53 a 106) P: 9,5 (IC95%= 2 a 23)
					<b>Reducción de las frecuencias mensuales desde la línea de base (%)</b> ≥25%: I <sub>1</sub> : 68 (p<0,0001), I <sub>2</sub> : 38 (p=0,0091) y P:12 ≥50%: I <sub>1</sub> : 90 (p<0,0001), I <sub>2</sub> : 67 (p=0,0041) y P:35 ≥75%: I <sub>1</sub> : 50 (p=0,0005), I <sub>2</sub> : 23 (p=0,0229) y P:2 ≥100%: I <sub>1</sub> : 8 I <sub>2</sub> : 8 y P:0
					<b>EA (%)</b> ≥1 EA: I <sub>1</sub> : 95, I <sub>2</sub> : 95 y P: 65 Disminución del apetito: I <sub>1</sub> : 38, I <sub>2</sub> : 20 y P:5 Diarrea: I <sub>1</sub> : 18, I <sub>2</sub> : 31 y P: 8
					<b>Media de cambio (DE) de la QoLCE desde la línea de base</b> I <sub>1</sub> : 5,8 (11,7 - p=0,2807) I <sub>2</sub> : 0,8 (11,8 - p=0,3683) P: 1,5 (8,7)
					<b>Media de cambio (DE) de la PQoLI</b> I <sub>1</sub> : 5,9 (15,1- p=0,0198) I <sub>2</sub> : 6,8 (11,2- p=0,0029) P: -1,6 (10,4)

**Abreviaturas:** EA, eventos adversos; ECA, ensayo clínico aleatorizado; DE, desviación estándar; I, intervención; P, placebo; QoLCE, *The Quality of Life in Childhood Epilepsy Scale*; PQoLI, *Pediatric Quality of Life Inventory*; SD, síndrome de dravet; TE, terapia estándar.



**Tabla 3.** Resumen de resultados y características de los estudios incluidos para evaluar eficacia, seguridad y calidad de vida. (Continuación)

Estudio	Tipo de estudio	Participantes	Intervención (n)	Comparador (n)	Outcomes
Sullivan, 2022 (8)	Post hoc (Nabbout, 2020 y Laggae, 2019)	2 a 18 años con SD	Fenfluramina 0,2 a 0,4 mg/kg/día + TE (estiripintol, clobazam, levetiracetam, topiramato y valproato) (n=43)	Placebo + TE (estiripintol, clobazam, levetiracetam, topiramato y valproato) (n=44)	<b>Participantes que no alcanzaron el recuento de convulsiones desde la línea de base n(%)</b> I <sub>1</sub> :24 (60%) I <sub>2</sub> :12 (31%) P:5 (12%)
					<b>Mediana en semanas para alcanzar el recuento de convulsiones desde la línea de base</b> I <sub>1</sub> : 13 (p<0,001) I <sub>2</sub> : 10 P: 7
					<b>Rango de días sin convulsiones</b> I <sub>1</sub> : 25,0 (IC95%=2 a 97) I <sub>2</sub> : 15,0 (IC95%= 3 a 106) P: 9,5 (IC95%= 2 a 23)

**Abreviaturas:** EA, eventos adversos; ECA, ensayo clínico aleatorizado; I, intervención; IC, intervalo de confianza; P, placebo; SD, síndrome de dravet; TE, terapia estándar.

**Tabla 3.** Resumen de resultados y características de los estudios incluidos para evaluar eficacia, seguridad y calidad de vida. (Continuación)

Estudio	Tipo de estudio	Participantes	Intervención (n)	Comparador (n)	Outcomes	
Sullivan, 2023 (10)	Seguimiento (14 semanas Lagae, 2019)	2 a 18 años con SD	Fenfluramina I <sub>1</sub> :0,7 mg/kg/día (n=48) I <sub>2</sub> :0,2 mg/kg/día (n=36) + TE (clobazam, levetiracetam, topiramato y valproato)	Placebo + TE (clobazam, levetiracetam, topiramato y valproato) (n=48)	<b>Cambio en la frecuencia de convulsiones a los 28 días respecto al P</b> I <sub>1</sub> : -64,8 (IC95%= -51,8 a -74,2 - p<0,0001) I <sub>2</sub> : -49,9 (IC95%= -31,3 a -63,4 - p<0,0001)	
					<b>Mediana de días sin convulsiones</b> I <sub>1</sub> :30 (IC95%= 2 a 104) I <sub>2</sub> :18,5 (IC95%= 2 a 100) P:10 (IC95%= 2 a 65)	
					<b>Reducción de las frecuencias mensuales desde la línea de base (%)</b> ≥25%: I <sub>1</sub> :83,3 (p<0,0001), I <sub>2</sub> :71,7 (p<0,0001) y P: 27,1 ≥50%: I <sub>1</sub> :72,9 (p<0,0001), I <sub>2</sub> :47,7 (p<0,0001) y P: 6,3 ≥75%: I <sub>1</sub> :47,9 (p<0,0001), I <sub>2</sub> :28,3 (p=0,0047) y P: 4,2 ≥100%: I <sub>1</sub> :12,5, I <sub>2</sub> : 0 y P:0	
					<b>Cambio medio de la función BRIEF desde la línea de base (±DE)</b> I <sub>1</sub> : 1,5 ± 2,8 (IC95%= -2,1 a 5,1 - p=0,595) I <sub>2</sub> : -3,9 ± 1,7 (IC95%= -6,1 a -1,7 - p=0,215) P: -0,6 ± 1 ,4 (IC95%= -2,4 a 1,2)	
					<b>EA (%)</b> ≥1 EA: I <sub>1</sub> :92, I <sub>2</sub> :91 y P:83 Diarrea: I <sub>1</sub> : 15, I <sub>2</sub> :15 y P: 8 Fatiga: I <sub>1</sub> : 10, I <sub>2</sub> :6 y P: 2	
					<b>Media de cambio (±DE) en de la QoLCE desde el inicio</b> I <sub>1</sub> : 5,5 ± 13,2 (p=0,0445) I <sub>2</sub> : 6,1 ± 12,5 (p=0,0790) P: 1,2 ± 9,0	<b>Media de cambio (±DE) de la PqoLI desde el inicio</b> I <sub>1</sub> : 2,1±14,7(p=0,908) I <sub>2</sub> : 4,2±17,6 (p=0,7443) P: 1,9±13,3

**Abreviaturas:** EA, eventos adversos; DE, desviación estándar; I, intervención; QoLCE, *Quality of Life in Childhood Epilepsy Scale*; PqoLI, *Pediatric Quality of Life Inventory*; SD, síndrome de dravet; P, placebo.

**Tabla 3.** Resumen de resultados y características de los estudios incluidos para evaluar eficacia, seguridad y calidad de vida. (Continuación)

Estudio	Tipo de estudio	Participantes	Intervención (n)	Comparador (n)	Outcomes
Bishop, 2023 (11)	Subgrupo (Nabbout 2020 y Lagae 2019)	< de 5 años con SD	Fenfluramina: I <sub>1</sub> : 0,2 mg/kg/d (n=15) I <sub>2</sub> : 0,7 mg/kg/d (n=14) I <sub>3</sub> : 0,4 mg/kg/d + estiripintol (n=10)	Placebo (n=22)	<b>Pacientes con más de una mejora en el índice de BRIEF</b> I <sub>1</sub> :20 I <sub>2</sub> :64 I <sub>3</sub> :30 P:9
Bishop, 2021 (12)	Post hoc (Nabbout 2020, Lagae 2019 y NCT02823145)	2 a 18 años con SD	Fenfluramina 0,2 mg/kg/día (máximo 26 mg/día) + TE (clobazam, levetiracetam, topiramato y valproato)	Placebo + TE (clobazam, levetiracetam, topiramato y valproato)	<b>Frecuencia mensual de convulsiones &lt;50% (n=13)</b> <b>Cambio de la mediana en las puntuaciones BRIEF 2 desde el inicio hasta 1 año: -1 (IC95%= -11 a 13)</b>
					<b>Frecuencia mensual de convulsiones &gt;50% (n=45)</b> <b>Cambio de la mediana en las puntuaciones BRIEF 2 desde el inicio hasta 1 año: -2 (IC95%= -31 a 50)</b>
Sullivan, 2020 (13)	Seguimiento (mediana de 256 días) (Nabbout 2020 y Lagae 2019)	2 a 18 años con SD	Fenfluramina + TE (clobazam, levetiracetam, topiramato, valproato, estiripintol, bromoprida y zonisamida) (n=232)	Sin comparador	<b>Cambio en la frecuencia de convulsiones a los 28 días (n)</b> I: 216
					<b>Mediana de la frecuencia de convulsiones a los 28 días</b> I: 19,7
					<b>EA (%)</b> Pirexia: 21,6 Nasofaringitis: 19,4 Disminución del apetito: 15,9

**Abreviaturas:** BRIEF, Behavior Rating Inventory of Executive Function; EA, eventos adversos; I, intervención; P, placebo; SD, síndrome de Dravet; TE, terapia estándar.

**Tabla 3.** Resumen de resultados y características de los estudios incluidos para evaluar eficacia, seguridad y calidad de vida. (Continuación)

Estudio	Tipo de estudio	Participantes	Intervención (n)	Comparador (n)	Outcomes
Lai, 2020 (14)	Seguimiento (15 meses de Bishop, 2021)	2 a 18 años con SD	Fenfluramina: I1: >0,2 mg/kg/día (n=29) I2: >0,2 a <0,3 mg/kg/día (n=66) I3: 0,3 a 0,5 mg/kg/día (n=76) I4: >0,5 a 0,7 mg/kg/día (n=61)	Sin comparador	Seguridad cardiovascular en dosis bajas de fenfluramina Ecocardiografía longitudinal durante una mediana de 8,4 meses de tratamiento con fenfluramina sugiere un riesgo bajo de desarrollar valvulopatía cardíaca y HAP
Tabaee Damavandi, 2023 (15)	Metaanálisis (Lagae, 2019), (Nabbout, 2019) y (Knupp, 2022)	Epilepsia y convulsiones no controladas (SD y SLG) por medicamentos antiepilépticos concomitantes	Fenfluramina (n=298): I1: 0,2 mg/kg/día I2: 0,5 mg/kg/día I3: 0,8 mg/kg/día	Placebo (n=171)	<p><b>Reducción de la frecuencia de convulsión ≥ 50% en SD</b> n° de eventos/ n</p> <p>I1: 15/39    P: 5/40    RR: 3,08 (IC95%= 1,24 a 7,65 – p=0,016) I2: 23/43    P: 2/44    RR: 11,77 (IC95%= 2,95 a 46,89 - p&lt;0,001) I3: 27/40    P: 5/40    RR: 5,40 (IC95%= 2,31 a 12,60 - p&lt;0,001)</p>
					<p><b>Reducción de la frecuencia de convulsión ≥ 50% en SLG</b> n° de eventos/ n</p> <p>I1: 25/89    P: 9/87    RR: 2,72 (IC95%= 1,35 a 5,48 – p=0,005) I2: 22/87    P: 9/87    RR: 2,44 (IC95%= 1,19 a 5,00 – p=0,014)</p>
					<p><b>EA (n° de eventos)</b></p> <p>EA: I: 264 y P: 133, RR: 1,15 (IC95%= 0,97 a 1,36- p=0,101) EA grave: I: 29 y P: 15, RR: 1,18 (IC95%= 0,64 a 2,19- p=0,592) Disminución de apetito: I: 91 y P: 17, RR: 3,09 (IC95%= 1,91 a 5,01- p&lt;0,001)</p>

**Abreviaturas:** EA, eventos adversos; IC, intervalo de confianza; I, intervención; HAP, hipertensión arterial pulmonar; n, número de participantes; SD, síndrome de Dravet; SLG, síndrome de Lennox-Gastaut; P, placebo.

**Tabla 3.** Resumen de resultados y características de los estudios incluidos para evaluar eficacia, seguridad y calidad de vida. (Continuación)

Estudio	Tipo de estudio	Participantes	Intervención (n)	Comparador (n)	Outcomes
Sharawat, 2021 (16)	Metaanálisis (Lagae, 2019) y (Nabbout, 2019)	Participantes con SD	Fenfluramina (n=122): I <sub>1</sub> : 0,2 mg/kg/día I <sub>2</sub> : 0,7 mg/kg/día I <sub>3</sub> : 0,4 mg/kg/día	Placebo (n=84)	<p><b>Reducción mensual de la frecuencia de convulsiones</b> media (DE)</p> <p>I<sub>1</sub>: -42,23 (13,1) P: -19,2 (9,1) DM: -23,10 (IC95%= -28,09 a -18,11) Weight =32,9</p> <p>I<sub>2</sub>: -74,9 (7,3) P: -19,2 (9,1) DM: -55,70 (IC95%= -59,32 a -52,08) Weight =62,6</p> <p>I<sub>3</sub>: -63,1 (18,7) P: -1,1 (41,4) DM: -62,0 (IC95%= -75,45 a -48,55) Weight = 4,5</p> <p>DM total: -45,26 (IC95%= -48,12 a -42,40)</p>
					<p><b>Tasa libre de convulsiones</b> n° de eventos/ n</p> <p>I<sub>1</sub>: 3/39 P: 0/40 OR: 7,77 (IC95%= 0,39 a 155,5) Weight = 33,6</p> <p>I<sub>2</sub>: 3/40 P: 0/40 OR: 7,56 (IC95%= 0,38 a 151,28) Weight =34,1</p> <p>I<sub>3</sub>: 5/43 P: 0/44 OR: 12,71 (IC95%= 0,68 a 237,40) Weight =32,3</p> <p>OR total: 9,29 (IC95%= 1,68 a 51,43)</p>
					<p><b>Reducción de la frecuencia de convulsión ≥ 50%</b> n° de eventos/ n</p> <p>I<sub>1</sub>: 15/39 P: 5/40 OR: 4,38 (IC95%= 1,40 a 13,65) Weight =54,4</p> <p>I<sub>2</sub>: 27/40 P: 5/40 OR: 14,54 (IC95%= 4,62 a 45,78) Weight =29,1</p> <p>I<sub>3</sub>: 23/43 P: 2/44 OR: 24,15 (IC95%= 5,18 a 112,64) Weight =16,5</p> <p>OR total: 10,59 (IC95%= 5,27 a 21,9)</p>

**Abreviaturas:** SD, síndrome de Dravet; I, intervención; P, placebo; n, número de participantes; IC, intervalo de confianza; OR, Odds ratio; DE, desviación estándar; RR, reducción de riesgo; DM, diferencia media

**Tabla 3.** Resumen de resultados y características de los estudios incluidos para evaluar eficacia, seguridad y calidad de vida. (Continuación)

Estudio	Tipo de estudio	Participantes	Intervención (n)	Comparador (n)	Outcomes
Zhang, 2021 (17)	Metaanálisis (Lagae, 2019) y (Nabbout, 2019)	Participantes con SD	Fenfluramina (n=122): I <sub>1</sub> : 0,2 mg/kg/día I <sub>2</sub> : 0,4 mg/kg/día I <sub>3</sub> : 0,7 mg/kg/día	Placebo (n=84)	<p><b>Reducción de la frecuencia de convulsión ≥ 50%</b> n° de eventos/ n</p> <p>I<sub>1</sub>: 15/39 P: 5/40 RR: 3,08 (IC95%= 1,24 a 7,65) Weight =41,44</p> <p>I<sub>2</sub>: 23/43 P: 2/44 RR: 11,77 (IC95%= 2,95 a 46,89) Weight =16,59</p> <p>I<sub>3</sub>: 27/40 P: 5/40 RR: 5,40 (IC95%= 2,31 a 12,60) Weight =41,97</p>
					<p><b>Tasa libre de convulsiones</b> n° de eventos/ n</p> <p>I<sub>1</sub>: 3/39 P: 0/40 RR: 7,18 (IC95%= 0,38 a 134,5) Weight = 33,18</p> <p>I<sub>2</sub>: 1/43 P: 0/44 RR: 3,07 (IC95%= 0,13 a 73,30) Weight =33,22</p> <p>I<sub>3</sub>: 3/40 P: 0/40 RR: 7,00 (IC95%= 0,37 a 131,28) Weight =33,60</p>
					<p><b>EA (n° de eventos/ n)</b></p> <p>Diarrea: I: 29 y P: 9, RR: 3,28 (IC95%= 1,62 a 6,63 - p=0,001)</p> <p>Fatiga: I: 19 y P: 4, RR: 4,28 (IC95%= 1,70 a 13,75 - p=0,003)</p> <p>Nasofaringitis: I: 18 P:25, RR: 0,73 (IC95%= 0,42 a 1,27- p=027)</p>

Abreviaturas: DE, desviación estándar; DM, diferencia media; EA, eventos adversos; IC, intervalo de confianza; I, intervención; n, número de participantes; OR, odds ratio; P, placebo; SD, síndrome de Dravet; RR, reducción de riesgo;

**Tabla 3.** Resumen de resultados y características de los estudios incluidos para evaluar eficacia, seguridad y calidad de vida. (Continuación)

Estudio	Tipo de estudio	Participantes	Intervención (n)	Comparador (n)	Outcomes
Specchio, 2020 (18)	Real World Data	Participantes con SD	Fenfluramina  I: 0,2 a 0,7 mg/kg/día + TE (clonazepan, levetiracetam, topiramato, valproato, clobazam, fenobarbital, estiripintol, bromoprida, etosuximida, zonisamida y dieta cetogénica) (n=52)	Sin comparador	<b>Reducción porcentual en la frecuencia de convulsiones desde el inicio</b> Media: 57,1 (54,4) Mediana: 77,4 (IC95%= 53,6 a 93,6)
					<b>% de reducción de las frecuencias desde la línea de base</b> 0-25%: 8 (17,8) ≥25%: 37 (82,2) ≥50%: 34 (75,6) ≥75%: 25 (55,6) ≥100%: 5 (11,1)
					<b>EA (%)</b> Disminución de apetito: 13,2 Severidad moderada: 14,3 Otros EA: 11,3 EA graves: 7,5 Hospitalización: 3,7

**Abreviaturas:** DE, desviación estándar; DM, diferencia media; EA, eventos adversos; I, intervención; IC, intervalo de confianza; n, número de participantes; OR, Odds ratio; P, placebo; RR, reducción de riesgo; SD, síndrome de Dravet.



### **Knupp, 2022 (5)**

Ensayo clínico fase 3, multicéntrico, de superioridad, que evaluó fenfluramina en dosis de 0,7 y 0,2 mg/kg/día vs. placebo en participantes de 2 a 35 años con SLG, que estaban utilizando un régimen estable de medicación anticonvulsivante y experimentaron 2 o más convulsiones por semana durante el período inicial de 4 semanas. La aleatorización fue 1:1:1, incluyendo 87 participantes en la intervención 1, 89 en la intervención 2 y 89 en el grupo control. El estudio se desarrolló desde el 27 de noviembre del 2017 al 25 de octubre de 2019, período en el cual se perdió el seguimiento de 21 participantes por los siguientes motivos: 10 por presentar eventos adversos, 5 por entrada temprana al estudio, 2 por decisiones físicas, 3 retiraron el consentimiento y 1 participante falleció. El tiempo de intervención fue de 20 semanas.

El *outcome* primario de este estudio fue el cambio porcentual desde el inicio en las convulsiones por caída confirmadas por el *Epilepsy Study Consortium*. Se utilizó el método de Hodges-Lehmann para estimar la mediana de reducción porcentual en la frecuencia de las convulsiones durante el período de titulación y mantenimiento.

El cambio porcentual de la frecuencia de crisis epilépticas desde el inicio fue de 26,5 en la intervención con 0,7mg de fenfluramina, mientras que en el grupo de 0,2 fue de 14,2 ( $p=7,6$ ). La diferencia porcentual de las medianas respecto al placebo fue de 19,9 (IC95%= -31,0 a -8,7-  $p=0,001$ ) para el grupo de 0,7 mg/kg/día vs. -10,5 (IC95%= -25,0 a 4,0 -  $p=0,09$ ) en el grupo 0,2mg/kg/día.

### **Knupp, 2023 (Seguimiento) (6)**

Estudio seguimiento de extensión abierta del ensayo clínico (Knupp, 2022), multicéntrico, de superioridad, que evaluó fenfluramina en dosis de 0,7 y 0,2 mg/kg/día. Se incluyeron 263 participantes, el tiempo de intervención fue de 364 días.

Los cambios en la frecuencia de las convulsiones se compararon con los valores iniciales previos a la aleatorización en el estudio principal. Las tasas de respuesta se expresaron como porcentajes de pacientes que lograron una reducción de la frecuencia de las convulsiones en niveles  $\geq 25\%$ ,  $\geq 50\%$  y  $\geq 75\%$ .

El cambio porcentual de la frecuencia de crisis epilépticas desde el inicio hasta el mes 15 fue de -28,6% ( $p=0,0001$ ), mientras que los porcentajes de participantes que redujeron la frecuencia fueron:

- $\geq 25\%$ : 54,8% (IC95%= 48,3 a 61,2),
- $\geq 50\%$ : 31,1% (IC95%= 25,3 a 37,4),
- $\geq 75\%$ : 11,6% (IC95%= 7,9 a 16,4).





### **Nabbout, 2020 (7)**

Ensayo clínico fase 3, multicéntrico, de superioridad, que evaluó fenfluramina vs. placebo en participantes de entre 2 y 18 años con SD que estaban recibiendo un régimen de tratamiento antiepiléptico estable que incluía estiripentol y estaban libres de enfermedades cardiovasculares previo al tratamiento.

La aleatorización fue 1:1, se incluyeron 43 participantes en el grupo intervención y 44 participantes en el placebo. La dosis inicial de fenfluramina fue de 0,2 mg/kg/día en 2 dosis iguales, con una titulación gradual a ciegas hasta 0,4 mg/kg/día (máximo, 17 mg/día), los pacientes mantuvieron el uso de fenfluramina o placebo durante 12 semanas adicionales a una dosis estable. 7 participantes abandonaron el estudio por los siguientes motivos: eventos adversos, convulsiones no controladas, desviación de protocolo, decisión del participante, decisión del médico, falta de eficacia y transición temprana a la fase abierta.

El *outcome* primario de este estudio fue el cambio en la frecuencia media mensual de convulsiones entre la fenfluramina y el placebo en relación con el valor inicial. A su vez se evaluaron eventos adversos (EA) como *outcome* de seguridad y se aplicaron cuestionarios que evaluaron calidad de vida: *The Quality of Life in Childhood Epilepsy Scale* (QoLCE) y la *Pediatric Quality of Life Inventory* (PQoLI). El análisis de los *outcomes* fue realizado en la población de intención de tratar modificada e incluyó a todos los pacientes aleatorizados que recibieron una o más dosis de fenfluramina o placebo. Se asumió una desviación estándar (DE) del 55% para el análisis principal, utilizando una prueba de 2 lados.

El cambio en la frecuencia de convulsiones a los 28 días con respecto al placebo fue de 54,0 (IC95%= 35,6 a 67,2 –  $p < 0,001$ ).

### **Lagae, 2019 (9)**

Ensayo clínico fase 3, multicéntrico, de superioridad, que evaluó fenfluramina de 0,2 mg/kg/día (n=39) y 0,7 mg/kg/día (n=40) en comparación con placebo (n=40). La aleatorización fue 1:1:1, el tratamiento duró 14 semanas. 9 participantes discontinuaron el tratamiento debido a: falta de eficiencia, eventos adversos y decisiones de pacientes.

El *outcome* primario fue el cambio en la frecuencia media mensual (28 días) de convulsiones durante el período de tratamiento en comparación con el período basal en el grupo de 0,7 mg/kg/día vs. placebo; la dosis de 0,2 mg/kg/día vs. placebo se evaluó como *outcome* secundario.

El análisis de los resultados se realizó en la población de intención de tratar modificada, definida como todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio y tuvieron al menos 1 semana de datos del diario de convulsiones después del tratamiento. El cambio en la frecuencia de convulsiones a los 28 días respecto al placebo de la intervención de 0,2 mg/kg/día fue de -62,3 (IC95%= -47,7 a -72,8 -



$p < 0,0001$ ), mientras que para la intervención de 0,7 mg/kg/día fue de  $-32,4$  (IC95% =  $-6,2$  a  $-51,3$  -  $p = 0,0209$ ).

Se evaluaron los eventos adversos que emergieron al tratamiento, la gravedad de estos fue calificada por el investigador como leve, moderada o grave, y relacionada o no con la medicación del estudio. A su vez se aplicaron cuestionarios que evaluaron calidad de vida: QoLCE y la PQoLI. Ambos resultados se presentan en la Tabla 3.

#### **Sullivan, 2022 (Post hoc) (8)**

Estudio *post hoc* de los ensayos clínicos (Nabbout, 2020) y (Lagae, 2019), evaluando el tiempo requerido después de la aleatorización para que cada paciente experimentara el mismo número de convulsiones durante el período inicial de 6 semanas.

Los datos se analizaron mediante curvas de *Kaplan-Meier* y gráficos de cascada. El porcentaje de participantes que no alcanzaron el recuento de convulsiones desde la línea de base fue de 58% en el grupo intervención vs. 2% para el grupo placebo en los participantes del estudio (Nabbout, 2020) y de 60% en el grupo intervención de 0,2 mg/kg/día, 31% en el grupo intervención de 0,7 mg/kg/día, y 12% para el placebo (Lagae, 2019).

#### **Sullivan, 2023 (10)**

El estudio (Lagae, 2019) inscribió 119 pacientes de Estados Unidos, Canadá, Europa Occidental y Australia. El estudio (Sullivan, 2023) incluyó a 24 pacientes (fechas de inscripción posteriores a la aleatorización del Lagae, 2019), incluyendo en su totalidad a 143 participantes, de los cuales se reportaron los resultados de 142 participantes. En el grupo intervención de 0,2 mg/kg/día de fenfluramina se incluyeron 46 participantes, 46 participantes en el grupo intervención de 0,7 mg/kg/día y 48 participantes en el grupo placebo.

El *outcome* primario evaluó el cambio en la frecuencia media mensual (28 días) de convulsiones durante el período de tratamiento en comparación con el período basal en el grupo de 0,7 mg/kg/día vs. placebo. Se evaluó como *outcome* secundario la comparación entre el grupo intervención de 0,2 mg/kg/día vs. placebo. A su vez se evaluó los EA y la calidad de vida evaluada mediante los cuestionarios QoLCE y PQoLI. Los resultados se presentan en la Tabla 3.

El cambio en la frecuencia de convulsiones a los 28 días respecto al placebo fue de  $-64,8$  (IC95% =  $-51,8$  a  $-74,2$  -  $p < 0,0001$ ) para 0,7 mg/kg/día y  $-49,9$  (IC95% =  $-31,3$  a  $-63,4$  -  $p < 0,0001$ ) para 0,2 mg/kg/día.



### **Bishop, 2023 (Subgrupo) (11)**

Análisis de subgrupo de los ensayos clínicos (Nabbout, 2020) y (Lagae, 2019), que evaluó fenfluramina en dosis de 0,2 y 0,7 mg/kg/día, fenfluramina + estiripintol en dosis de 0,4 mg/kg/día vs. placebo en participantes con SD y menores de 5 años. Al ser un análisis de subgrupo, la estratificación de participantes fue planificada *ante hoc*.

El *outcome* primario fue la cantidad de participantes que presentaron una mejora en el índice *Behavior Rating Inventory of Executive Function* (BRIEF). En el grupo intervención de 0,2 mg la mejora fue del 20% de los participantes, en el grupo de 0,7 mg del 64% y en fenfluramina + estiripintol fue 30% vs. 9% en el placebo.

### **Bishop, 2021 (Post hoc) (12)**

Estudio *post hoc* del ensayo clínico (Lagae, 2019) y *Open Label Extensión* (OLE), que evaluó fenfluramina en dosis de 0,2 mg/kg/día vs. placebo en participantes de 2 a 18 años con SD. El tiempo de intervención fue de 14 semanas. El *outcome* primario fue la frecuencia mensual de convulsiones, clasificadas en menores al 50% y mayores al 50%. En el grupo < 50%, el cambio de la mediana en las puntuaciones BRIEF 2 desde el inicio hasta cumplir el año de tratamiento fue de -1 (IC95%=-11 a 13), mientras que en el grupo >50% el cambio de la mediana fue de -2 (IC95%= -31 a 50).

### **Sullivan, 2020 (Seguimiento) (13)**

Estudio seguimiento de los ensayos clínicos (Nabbout, 2020) y (Lagae, 2019) que evaluó fenfluramina en participantes de 2 a 18 años con SD. El *outcome* primario de este estudio fue el cambio en la frecuencia de convulsiones a los 28 días de iniciado el tratamiento, medido en la cantidad de participantes que experimentaron cambios se obtuvo que 216 sufrieron cambios, y se presentó una mediana de 19,7.

### **Lai, 2020 (14)**

Pacientes de 2 a 18 años con SD que habían completado con éxito cualquiera de los dos ensayos clínicos de fase 3 (Lagae, 2019 y Nabbout, 2020) y eran elegibles para inscribirse en el estudio OLE (NCT02823145).

Todos los participantes en el estudio OLE iniciaron el tratamiento con una dosis de 0,2 mg/kg/día agregado a su régimen actual de antiepilépticos durante las primeras 4 semanas. Según el protocolo, se realizaron en incrementos de 0,2 mg/kg/día con un mínimo de 2 semanas entre las dosis máximas permitidas, que fueron 0,7 mg/kg/día, excepto en pacientes que fueron tratados concomitantemente con estiripintol, que estos pudieron recibir un máximo de 0,4 mg/kg/día.

El *outcome* de este estudio consistió en evaluar la seguridad cardiovascular con dosis bajas de fenfluramina. No se registraron casos de valvulopatía ni de hipertensión de la arteria pulmonar (HAP).

**Tabaee Damavandi, 2023 (15)**

Revisión sistemática y metaanálisis que evaluó la eficacia y seguridad de la fenfluramina en la epilepsia. La búsqueda fue realizada en *MEDLINE*, *Cochrane* y en *National Institutes of Health Clinical Trials* de Estados Unidos en el mes de junio de 2023. A partir de ésta, se identificaron 3 ECAs controlados con placebo: (Lagae, 2019), (Nabbout, 2019) y (Knupp, 2022), incluyendo un total de 469 participantes con SD y SLG. El riesgo de sesgo en los estudios incluidos fue evaluado de manera independiente por dos revisores empleando las recomendaciones del Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, los tres estudios se consideraron de bajo riesgo de sesgo. Se estimó el riesgo relativo (RR) junto con el IC95% para cada resultado. El análisis de datos se realizó utilizando el sistema informático STATA®/IC 13.1.

Los *outcomes* de eficacia evaluados fueron: la proporción de pacientes con una reducción del 50% en la frecuencia mensual de convulsiones desde la línea de base, la proporción de pacientes con ausencia total de convulsiones o casi ausencia de convulsiones (menos de 1 convulsión), y el intervalo más largo sin convulsiones. Los *outcomes* de seguridad y tolerabilidad incluyeron la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento por cualquier motivo y sufrieron EA. También se evaluaron los cambios desde el inicio del tratamiento hasta el final en las calificaciones de impresión clínica global.

La reducción de la frecuencia de convulsión  $\geq 50\%$  en SD mostró un RR de 3,08 (IC95%= 1,24 a 7,65 –  $p=0,016$ ) para los participantes que recibieron 0,2 mg/kg/día de fenfluramina, RR de 11,77 (IC95%= 2,95 a 46,89 -  $p<0,001$ ) para 0,5 mg/kg/día y RR de 5,40 (IC95%= 2,31 a 12,60 -  $p<0,001$ ) para 0,8 mg/kg/día. Mientras que, para el SLG, se obtuvo una RR de 2,72 (IC95%= 1,35 a 5,48 –  $p=0,005$ ) para 0,2 mg/kg/día y RR de 2,44 (IC95%= 1,19 a 5,00 –  $p=0,014$ ) para 0,5 mg/kg/día.

**Sharawat, 2021 (16)**

Revisión sistemática y metaanálisis que evaluó la eficacia y seguridad de la fenfluramina en SD. La búsqueda fue realizada en *MEDLINE CENTRAL*, *EMBASE*, *Google Scholar* y *Web of Science database* en el mes de julio de 2020. A partir de esta búsqueda, se identificaron 7 estudios: 2 ECAs (Lagae, 2019) y (Nabbout, 2019), 4 estudios no controlados y un reporte de caso (Ceulemans, 2016), (Schoonjans, 2016), (Specchio, 2020) y (Lagae, 2018), incluyendo un total de 144 participantes. La extracción, inclusión y exclusión de resultados se realizó por dos revisores de manera independiente. Se utilizó GRADE para evaluar la calidad de la evidencia para cada resultado. Los 2 ECAs fueron de buena calidad y de bajo riesgo de sesgo. De los 4 estudios no controlados, 2 fueron de buena calidad y 2 de calidad regular, el riesgo de sesgo en todos estos estudios fue moderado al ser sometido al análisis con la herramienta ROBINS-I.



Se utilizó el paquete de software estadístico SPSS y el Revman 5.4 para los análisis estadísticos, incluidos los metaanálisis de datos agrupados de ECA. La presencia de sesgo de publicación se evaluó mediante la prueba de Egger.

El *outcome* primario de la eficacia fue la diferencia en la frecuencia mensual de convulsiones. Los *outcomes* secundarios incluyeron la proporción de pacientes que lograron al menos una reducción del 25%, 50% y 100% en la frecuencia de convulsiones y la reducción en la frecuencia total de convulsiones en los grupos tratados con fenfluramina en comparación con placebo. Los *outcomes* de seguridad y tolerabilidad incluyeron: la proporción de pacientes que experimentaron cualquier EA y la proporción de pacientes con EA graves, los cuales se presentan en la Tabla 3.

La diferencia media (DM) de reducción mensual de la frecuencia de convulsiones fue de -23,10 (IC95%= -28,09 a -18,11) *weight*= 32,9 para el grupo de 0,2 mg/kg/día de fenfluramina, -55,70 (IC95%= -59,32 a -52,08) *weight*= 62,6 para el grupo de 0,7 mg/kg/día y -62,0 (IC95%= -75,45 a -48,55) *weight*= 4,5 para el grupo de 0,4 mg/kg/día, DM total: -45,26 (IC95%= -48,12 a -42,40).

#### **Zhang, 2021 (17)**

Metaanálisis que evaluó la eficacia y seguridad de la fenfluramina en pacientes con SD. La búsqueda fue realizada en *Web of Science, MEDLINE (Ovid y PubMed), Cochrane Library, EMBASE y Google Scholar*, en el mes de diciembre de 2019. A partir de esta búsqueda, se identificaron 2 ECAs controlados con placebo: (Lagae, 2019) y (Nabbout, 2019). Las búsquedas y la evaluación de los artículos fueron realizada de forma independiente por dos revisores. Se realizó una evaluación de calidad de los estudios incluidos con la herramienta de *Cochrane Collaboration's*, ambos estudios se consideraron de bajo riesgo de sesgo. Se calcularon las razones de riesgo (RR) de reducción de la frecuencia de convulsiones del  $\geq 50\%$  y del 100% desde el inicio, junto con los retiros relacionados con el tratamiento y los EA graves. Todos los análisis se realizaron utilizando STATA versión 15.2, con un umbral de  $p < 0,05$  indicando significancia estadística.

La reducción de la frecuencia de convulsión  $\geq 50\%$  fue de RR: 3,08 (IC95%= 1,24 a 7,65) *weight*= 41,44 para el grupo 0,2 mg/kg/día, RR: 11,77 (IC95%= 2,95 a 46,89) *weight*= 16,59, para el grupo 0,4 mg/kg/día, RR: 5,40 (IC95%= 2,31 a 12,60) *weight*= 41,97, para el grupo 0,7 mg/kg/día.



### **Specchio, 2020 (18)**

Estudio de *Real World Data* (RWD), que evaluó la eficacia y seguridad de la fenfluramina en el SD, de diseño prospectivo de etiqueta abierta, multicéntrico. Se les administró a los participantes fenfluramina como adición al tratamiento estándar, dos veces al día, en una dosis inicial de 0,2 mg/kg/día hasta 0,7 mg/kg/día en 52 participantes. El análisis estadístico se realizó utilizando R versión 3.2.3.

El *outcome* primario fue el cambio porcentual en la frecuencia de convulsiones desde el inicio cada 28 días, medido hasta la última visita de seguimiento, con una mediana de seguimiento de 9 meses. Los resultados de seguridad se presentan en la Tabla 3.

La media de reducción porcentual en la frecuencia de convulsiones desde el inicio fue de 57,1 (54,4) y una mediana de 77,4 (IC95%= 53,6 a 93,6).

### **Guía de evaluación de tecnología de NICE**

Esta guía realizada por NICE evaluó el uso de fenfluramina en el tratamiento de convulsiones asociadas con el SD, la misma fue publicada en julio de 2022.

En dicha guía, se incluyeron dos ECAs (Lagae, 2019 y Nabbout, 2020) y se reportaron resultados de eficacia, seguridad y calidad de vida. Según esta guía, la evidencia clínica sugería que la fenfluramina es clínicamente eficaz para reducir el número de convulsiones, y que puede ser más eficaz que el cannabidiol más clobazam.

## **6. EVIDENCIA ACTUAL**

A partir de la búsqueda de evidencia, se detectaron 124 resultados. De éstos, se seleccionaron 7 estudios y una guía de NICE por cumplir con las características definidas en el acta de alcance, de los cuales se analizaron los resultados en tablas comparativas de efecto para su revisión por parte del equipo de Consejo Técnico de AETSU.



## 7. REFERENCIAS

1. Lopez Gonzalez FJ. Et al. Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas Drug-resistant epilepsy: Definition and treatment alternatives. [Online].; 2015. Acceso 9 de febrero de 2024. Disponible en: [doi.org/10.1016/j.nrl.2014.04.012](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2014.04.012).
2. Fondo Nacional de Recursos (FNR). “CIRUGÍA PARA EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA”. Montevideo, Uruguay – Fondo Nacional de Recursos, Montevideo. [Online].; 2019. Acceso 9 de febrero de 2024.
3. Andrade DM. Dravet syndrome: Management and prognosis. En Nordli D, Dashe JF. UpToDate. Waltham, MA. [Online].; 2022. Acceso 9 de febrero de 2024. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/dravet-syndrome-management-and-prognosis>.
4. Asociación española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA : FICHA TÉCNICA FINTEPLA 2,2 mg/ml SOLUCION ORAL. Aemps.es. [Online]. Acceso 16 de febrero de 2024. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201491001/FT\\_1201491001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201491001/FT_1201491001.html).
5. Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, Sullivan JE, Nickels KC, et al. Efficacy and safety of fenfluramine for the treatment of seizures associated with Lennox-gastaut syndrome: A randomized clinical trial. [Online].; 2022.. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.0829>.
6. Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, Sullivan J, Nickels KC, 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. [Online].; 2023.. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/epi.17431>.
7. Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, Villeneuve N, Gil-Nagel A, et al. Fenfluramine for treatment-resistant seizures in patients with Dravet syndrome receiving stiripentol-inclusive regimens: A randomized clinical trial. [Online].; 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.4113>.
8. Sullivan J, Specchio N, Devinsky O, Auvin S, Perry MS, et al. Fenfluramine significantly reduces day-to-day seizure burden by increasing number of seizure-free days and time between seizures in patients with Dravet syndrome: A time-to-event analysis. [Online].; 2022. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/epi.17106>.
9. Lagae L, Sullivan J, Knupp K, Laux L, Polster T, et al. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind,



- placebo-controlled trial. [Online].; 2019. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32500-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32500-0).
10. Sullivan J, Lagae L, Cross JH, Devinsky O, Guerrini R, et al. Fenfluramine in the treatment of Dravet syndrome: Results of a third randomized, placebo-controlled clinical trial. [Online].; 2023. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/epi.17737>.
  11. Bishop KI, Isquith PK, Gioia GA, Knupp KG, Scheffer IE, et al. Fenfluramine treatment is associated with improvement in everyday executive function in preschool-aged children (<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2022.108994>).
  12. Bishop KI, Isquith PK, Gioia GA, Gammaitoni AR, Farfel G, et al. Improved everyday executive functioning following profound reduction in seizure frequency with fenfluramine: Analysis from a phase 3 long-term extension study in children/young adults with Dravet syndrome. [Online].; 2021. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108024>.
  13. Sullivan J, Scheffer IE, Lagae L, Nabbout R, Pringsheim M, et al. Fenfluramine HCl (Fintepla®) provides long-term clinically meaningful reduction in seizure frequency: Analysis of an ongoing open-label extension study. [Online].; 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/epi.16722>.
  14. Lai WW, Galer BS, Wong PC, Farfel G, Pringsheim M, et al. Cardiovascular safety of fenfluramine in the treatment of Dravet syndrome: Analysis of an ongoing long-term open-label safety extension study. [Online].; 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/epi.16638>.
  15. Tabaei Damavandi P, Fabin N, Giossi R, Matricardi S, Del Giovane C, et al. Efficacy and safety of fenfluramine in epilepsy: A systematic review and meta-analysis. [Online].; 2023. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40120-023-00452-1>.
  16. Sharawat IK, Panda PK, Kasinathan A, Panda P, Dawman L, et al. Efficacy and tolerability of fenfluramine in patients with Dravet syndrome: A systematic review and meta-analysis. [Online].; 2021. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2020.12.016>.
  17. Zhang L, Li W, Wang C, et al. Efficacy and safety of fenfluramine in patients with Dravet syndrome: A meta-analysis. [Online].; 2021. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ane.13387>.
  18. Specchio N, Pietrafusa N, Doccini V, Trivisano M, Darra F, et al. Efficacy and safety of Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: A real-world study. [Online].; 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/epi.16690>.





# **Fenfluramina en epilepsia refractaria**

**Informe de Revisión de Evaluaciones Económicas**

**IREE 2024-001**



# Informe de Revisión de Evaluaciones Económicas (IREE 2024-001)

## RESUMEN

### Introducción

La epilepsia refractaria se define como la falla de control de crisis o crisis epilépticas persistentes a pesar del uso de al menos 2 drogas antiepilépticas. Se estima que en Uruguay existen 35.000 personas con epilepsia, y de ellas, el 25-30% presentan epilepsias refractarias al tratamiento farmacológico.

La fenfluramina es un antagonista de los receptores serotoninérgicos (5-HT, 5-HT1D, 5-HT2A y 5-HT2C), lo que posibilitaría su acción reduciendo las crisis convulsivas.

### Objetivo

Buscar estudios de evaluaciones económicas acerca de fenfluramina en el tratamiento de pacientes mayores de 2 años con epilepsia refractaria (síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut y complejo de esclerosis tuberosa) en comparación a tratamiento estándar (escalonado de anticonvulsivantes y/o cannabidiol y/o dieta cetogénica) y sintetizar de manera sistemática los hallazgos para su valoración. Revisar la existencia y alcance de las políticas de cobertura para esta tecnología en Uruguay, en Latinoamérica y en otros sistemas de salud de referencia a nivel mundial.

### Metodología

Se realizó una búsqueda según el PR0207.1 de revisión bibliográfica en las siguientes bases de datos: *PubMed*, *International Network of Agencies for Health Technology Assessment database*, *National Institute for Health Research Centre for Reviews and Dissemination*, *The Cost-Effectiveness Analysis Registry* y agencias de evaluación de tecnología sanitaria de referencia. Se analizó la validez de los estudios incluidos según el procedimiento de Análisis Crítico PR0208.1. Con respecto a las políticas de cobertura de la tecnología evaluada en la indicación propuesta, las búsquedas se realizaron de manera consecutiva en sitios de referencia de Uruguay, Latinoamérica y resto del mundo.

### Resultados

A partir de la búsqueda realizada se encontraron 15 resultados. De estos, se seleccionó 1 estudio por cumplir con las características definidas en el acta de alcance, el cual corresponde a una evaluación económica dentro de una Evaluación de Tecnología Sanitaria. En relación con las políticas de cobertura únicamente Alemania, España, Francia y Reino Unido incluyen fenfluramina para pacientes mayores de 2 años con síndrome de Dravet y/o Lennox-Gastaut como tratamiento complementario a otros medicamentos antiepilépticos.



### **Evidencia actual**

En términos generales, la evidencia relevada en el estudio seleccionado posiciona al uso de fenfluramina en el tratamiento de pacientes con síndrome de Dravet como una intervención costo efectiva para el sistema de salud inglés, aunque las conclusiones deberían tomarse con cautela debido a las limitaciones del mismo. Al tratarse de un estudio con diferente población, situación socioeconómica y organización del sistema de salud, deberían considerarse estas características al momento de pensar una extrapolación de dichos resultados en la población y el sistema de salud de Uruguay. Con respecto a las políticas de cobertura solo algunos países europeos incluyen fenfluramina para la patología indicada y en contextos particulares.



## 1. MAGNITUD DEL PROBLEMA

La epilepsia refractaria se define, según la *International League Against Epilepsy* (ILAE), como la falla de control de crisis o crisis epilépticas persistentes a pesar del uso de al menos 2 drogas antiepilépticas (en monoterapia o combinadas) apropiadamente elegidos, a dosis adecuadas y con buena adherencia terapéutica. Se estima que en Uruguay existen 35.000 personas con epilepsia, y de ellas, el 25-30% presentan epilepsias refractarias al tratamiento farmacológico (1) (2).

Los síndromes que se manifiestan con epilepsia refractaria son el Síndrome de Dravet (SD), el Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) y la esclerosis tuberosa (ET). El SD presenta una incidencia estimada 1 cada 40.000 niños, mientras que la ET presenta una prevalencia de 1 cada 10.000 a 1 cada 30.000 personas en la población general, y la incidencia en recién nacidos podría ser de hasta 1 cada 6.000 niños (3).

Las terapias indicadas para el control de las crisis son: valproato como primera línea, clobazam, fenfluramina y estiripentol de segunda línea, cannabidiol de tercera línea, topiramato y la dieta cetogénica como cuarta línea (3).

## 2. TECNOLOGÍA SANITARIA

La fenfluramina (Fintepla<sup>®</sup>, código ATC N03AX26) es un antagonista de los receptores serotoninérgicos (5-HT, 5-HT1D, 5-HT2A y 5-HT2C), lo que posibilitaría su acción reduciendo las crisis convulsivas. Se desconoce el mecanismo preciso por el cual actúa en el SD. Se administra vía oral en una solución de 2,2 mg/mL, en una dosis que varía de 0,1 mg/kg a 0,35 mg/kg según la semana de tratamiento (4).

### 3. OBJETIVO

Sintetizar la evidencia disponible de evaluaciones económicas, informes económicos en agencias de referencia y políticas de cobertura, acerca de fenfluramina añadido al tratamiento estándar en pacientes mayores a dos años con síndromes de epilepsia refractaria en comparación con el tratamiento estándar. La pregunta guía de la búsqueda se plantea en la [Tabla 1](#).

**Tabla 1.** Pregunta PICO guía utilizada para la búsqueda bibliográfica.

Participantes	Intervención	Comparación	Outcome
2 años o más con epilepsia refractaria (síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut y complejo de esclerosis tuberosa)	Fenfluramina + tratamiento estándar (escalonado de anticonvulsivantes y/o cannabidiol y/o dieta cetogénica)	Placebo + tratamiento estándar (escalonado de anticonvulsivantes y/o cannabidiol y/o dieta cetogénica)	Costos, efectividad/utilidad y razón costo-efectividad incremental, análisis de impacto presupuestal

## 4. METODOLOGÍA

Se realizó la búsqueda según el proceso PR0207.1 de revisión bibliográfica, en las bases de datos *PubMed*, *International Network of Agencies for Health Technology Assessment database* (INAHTA), *National Institute for Health Research (NHS) Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) y *Cost-Effectiveness Analysis Registry* (CEA Registry).

La misma fue efectuada por tres analistas en el mes de febrero de 2024. Se analizó el riesgo de sesgo de los estudios incluidos según el procedimiento PR0208.1 de análisis crítico. Los términos de búsqueda empleados en cada base de datos se presentan a continuación:

**Tabla 2.** Términos de búsqueda empleados en las distintas bases de datos

Base de datos	Términos de búsqueda	Resultados
PubMed A1	<i>((("Epilepsies, Myoclonic"[Mesh]) AND (((((((Cost Benefit Analysis[Title/Abstract])) OR (Economics, Pharmaceutical[MeSH Terms])) OR (Economics, Pharmaceutical[Title/Abstract])) OR (Cost Effectiveness Analysis[Title/Abstract])) OR (Cost Utility Analysis[Title/Abstract])) OR (Economic evaluation[Title/Abstract])) OR (Pharmacoeconomics[Title/Abstract]))</i>	3
PubMed A2	<i>fenfluramine AND (Dravet Syndrome OR Lennox Gastaut Syndrome OR Tuberous Sclerosis Complex) AND (Cost Benefit Analysis OR Cost Effectiveness Analysis OR Cost Utility Analysis OR Economic evaluation OR Pharmacoeconomics OR Economics)</i>	3
INAHTA A1	<i>Dravet syndrome AND Fenfluramine</i>	3
INAHTA A2	<i>(fenfluramine) AND ((Dravet Syndrome) OR (Lennox Gastaut Syndrome) OR (Tuberous Sclerosis Complex))</i>	4
CRD A1	<i>(Dravet syndrome) AND (Fenfluramine)</i>	1
CRD A2	<i>(fenfluramine) AND (epilepsy)</i>	1
CEA Registry A1	<i>(Epilepsies, Myoclonic) AND (Fenfluramine)</i>	0
CEA Registry A2	<i>(fenfluramine) AND ((Dravet Syndrome) OR (Lennox Gastaut Syndrome) OR (Tuberous Sclerosis Complex))</i>	0
<b>Total</b>		<b>15</b>

**Abreviaturas:** A1, analista 1; A2, analista 2; CEA, *Cost-Effectiveness Analysis*; CRD, *Centre for Reviews and Dissemination*; INAHTA, *International Network of Agencies for Health Technology Assessment database*.



De manera complementaria se buscaron resultados de evaluaciones económicas particulares provenientes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias de referencia a nivel mundial como: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de Argentina (IECS), Instituto de Revisión Clínica y Económica de los Estados Unidos (ICER), Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE), Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG) y el Plan de Beneficios Farmacéuticos de Australia (PBS).

Con respecto a las políticas de cobertura de la tecnología evaluada en la indicación propuesta, las búsquedas se realizaron de manera consecutiva en sitios de referencia de Uruguay, Latinoamérica y resto del mundo. Para la evaluación de políticas de cobertura en sistemas de salud se consultó en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM), Ministerio de Salud Pública (MPS) y Fondo Nacional de Recursos (FNR) para Uruguay. En Latinoamérica, se consultó sitios de Argentina (Ministerio de Salud de la Nación, Programa Médico Obligatorio, Superintendencia de Servicios de Salud, Sistema Único de Reintegro por gestión de enfermedades), Chile (Ministerio de Salud), Brasil (Comisión Nacional para la Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud – CONITEC) y Colombia (Plan Obligatorio de Salud). Con respecto a agencias del resto del mundo, en Alemania, se consultó en el Comité Conjunto Federal; en Australia, el Plan de beneficios farmacéuticos (PBS); en Canadá, la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH); en Estados Unidos, los Centros de Servicios de Medicare y Medicaid (CMS); en Francia, la Alta Autoridad de Salud (HAS por su sigla en francés *Haute Autorité de Santé*); y en Reino Unido, el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE por su sigla del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*).



## 5. RESULTADOS

### 5.1 EVIDENCIAS SOBRE EVALUACIONES ECONÓMICAS

A partir de la búsqueda de evaluaciones económicas se obtuvieron 15 resultados. De estos, 5 fueron eliminados por encontrarse duplicados. Los 10 estudios restantes fueron clasificados como incluidos o excluidos a partir de la lectura de título y resumen. Entre ellos, 9 artículos no contenían evaluación de la relación costo-efectividad de la fenfluramina en relación a la población definida (pacientes con síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut y complejo de esclerosis tuberosa), por lo que fueron excluidos.

En la [Figura 1](#) se presenta el diagrama PRISMA de la búsqueda y selección de evaluaciones económicas.



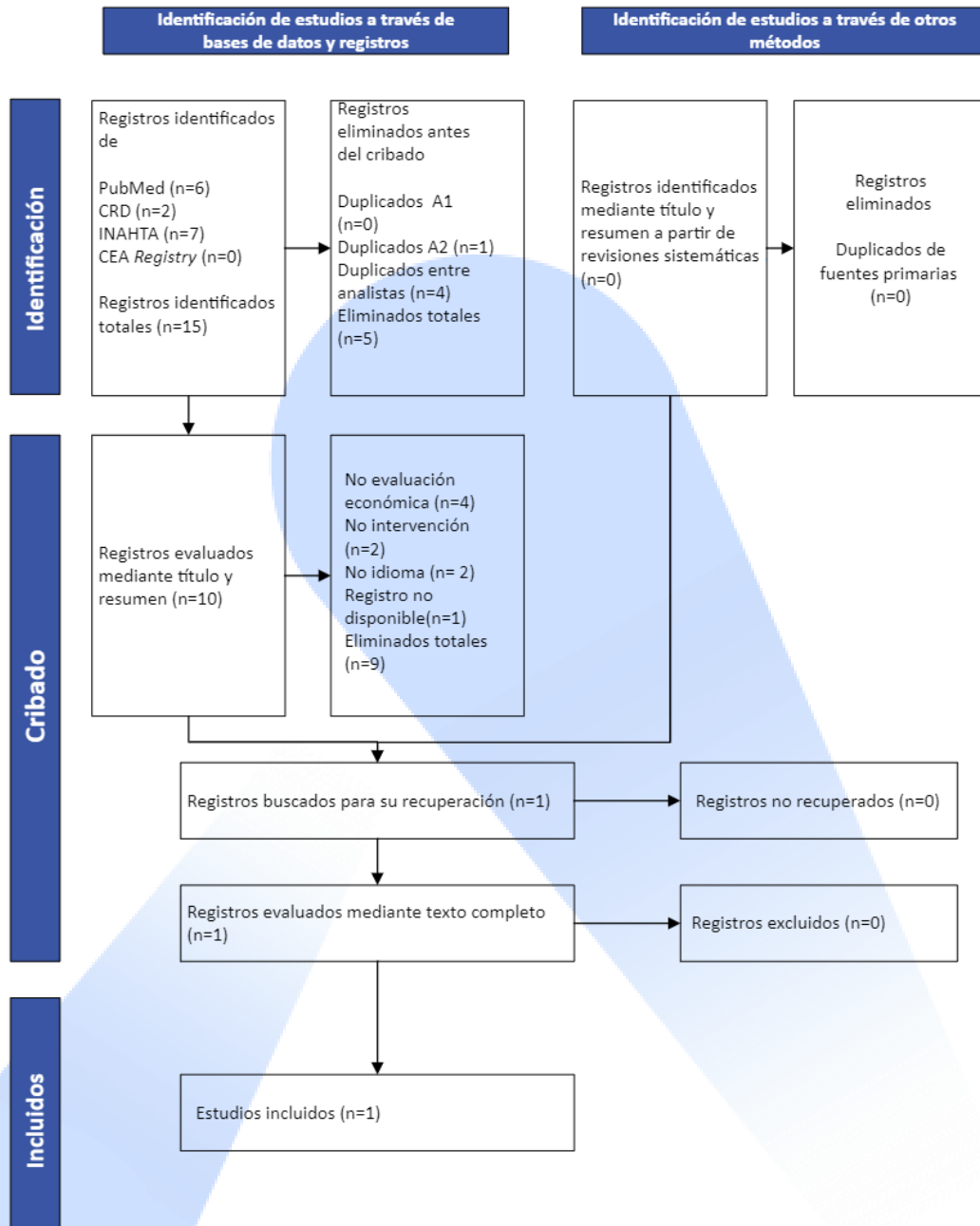


Figura 1. Diagrama PRISMA de la búsqueda y selección de evaluaciones económicas.



### 5.1.1 ANÁLISIS DEL ESTUDIO INCLUIDO

**Tabla 3.** Resumen de las características del estudio incluido.

	Wijnen 2022, Reino Unido (5)
Tipo de estudio	Costo-utilidad
Participantes	Síndrome de Dravet $\geq 2$ a $\leq 18$ años, con convulsiones no controladas completamente con fármacos antiepilépticos
Intervención	Fenfluramina + TE
Control	TE (valproato de sodio, topiramato, clobazam, estiripentol, levetiracetam, dieta cetogénica, estimulación del nervio vago) o cannabidiol con clobazam
Outcome	AVAC (PedsQL y EQ-5D-Y-3L), años de vida, costos
Perspectiva	Servicio Nacional de Salud (NHS) y Servicios Sociales Personales
Horizonte temporal	De por vida
Tasa de descuento	3,5% a costos y beneficios
Modelo de decisión	Modelo de transición de estado individual-paciente (ciclos de 4 semanas)
Análisis de sensibilidad	Se realizó análisis de escenarios que no fueron presentados en el estudio publicado

**Abreviaturas:** AVAC, años de vida ajustados por calidad; EQ-5D-Y-3L, EuroQoL-5D-3L Youth; PedsQL, Cuestionario sobre Calidad de Vida Pediátrica; TE, Tratamiento estándar, NHS, Servicio Nacional de Salud de Reino Unido.

### 5.1.2 RESULTADOS COSTO-EFECTIVIDAD

**Tabla 4.** Resultados de costos, efectos y RCEI

	Wijnen 2022, Reino Unido (5)	
	Presentado por farmacéutica "Zogenix International"	Calculado por NICE
AVAC (I vs. C)	0,93	-
Moneda, año de costo	GBP (libra esterlina)*	
Costo (I vs. C)	£29,446	-
RCEI informado	£31.773/AVAC Estudio 1: £38.874 Estudio 150: £10.770	Cannabidiol + clobazam : £83.426 TE: £90.095
Umbral	**	

**Abreviaturas:** AVAC, Años de vida ajustados por calidad; C, comparación; I, intervención; PMID, PubMed Identifier; RCEI, Razón costo-efectividad incremental; GBP, *Great british pound*.  
\*No se presenta el año del cálculo de los costos. \*\*No se especifica cual es el umbral que consideran.

La publicación de Wijnen 2022 (5) presenta la evaluación económica de un grupo de revisión de evidencia de evaluación tecnológica de NICE. Se estudió el agregado de fenfluramina en pacientes con síndrome de Dravet cuyas convulsiones no estaban controladas completamente con fármacos antiepilépticos, incluyendo combinaciones de valproato de sodio, topiramato, clobazam, estiripentol, levetiracetam, dieta cetogénica, estimulación del nervio vago o cannabidiol con clobazam. Dentro del proceso de evaluación, la empresa *Zogenix International* proporcionó a NICE una presentación escrita y un modelo de transición de estado individual-paciente, para el grupo de fenfluramina más tratamiento estándar contra cannabidiol más clobazam, que resume las estimaciones de la empresa sobre la eficacia clínica y rentabilidad, en un horizonte temporal de por vida en ciclos de 4 semanas, desde la perspectiva de Servicio Nacional de Salud de Reino Unido (NHS) y Servicios Sociales Personales. Luego estos resultados fueron calculados por un grupo de revisión de evidencia del grupo de NICE, que corrigió datos de pacientes calculados de manera incompleta por la empresa e incluyó la comparación únicamente contra tratamiento estándar.

El RCEI calculado por la empresa fue de £31.773/AVAC ganado para el caso base y para dos modelos separados (basadas en dos estudios presentados por ellos llamados Estudio 1 y Estudio 150), siendo £38.874/AVAC y £10.770/AVAC ganado, respectivamente.

El RCEI del caso base calculado por el grupo de revisión de evidencia de NICE fue de £83.426/AVAC y £90.095/AVAC ganado en comparación con el cannabidiol y la terapia estándar, respectivamente. Además, se realizaron análisis para 3 subgrupos (sin coadministración de clobazam o estiripentol, coadministración de clobazam sin estiripentol y coadministración de clobazam con estiripentol) que compararon contra



cannabidiol, en los cuales los RCEI oscilaron entre £77.440/AVAC y £121.216/AVAC ganado. Estas diferencias son claramente señaladas y definidas en el informe realizado por NICE.

## 5.2 INFORMES ECONÓMICOS EN AGENCIAS DE REFERENCIA

Se encontró una publicación realizada por NICE en 2022, descrita anteriormente en la Sección 5.1.

## 5.3 POLÍTICAS DE COBERTURA

El 15 de julio de 2021, el *Federal Joint Committee* (G-BA) de Alemania autorizó el uso de fenfluramina para el tratamiento de las convulsiones asociadas al síndrome de Dravet y al síndrome de Lennox-Gastaut como terapia complementaria a otros medicamentos antiepilépticos para pacientes de 2 años o más, respectivamente (6).

El 3 junio 2021 el Comité HAS (*Haute Autorité de Santé*) de Francia consideró que fenfluramina proporciona un valor clínico menor a corto plazo en el tratamiento de las convulsiones asociadas al síndrome de Dravet como terapia complementaria a otros medicamentos antiepilépticos para pacientes de 2 años o más. Debido a eventos ecocardiográficos anormales, recomendó realizar un ecocardiograma inicial antes de iniciar el tratamiento para determinar la situación inicial para excluir cualquier valvulopatía o hipertensión pulmonar y realizar un seguimiento cada 6 meses durante los dos primeros años y luego una vez al año. Dado que los datos de eficacia y seguridad son limitados, y la evidencia es a corto plazo y siendo un tratamiento a largo plazo, el Comité destacó la necesidad de reevaluar periódicamente el beneficio de este (7).

El 8 de julio de 2022, NICE en Reino Unido recomendó fenfluramina como complemento de otros medicamentos anticonvulsivos para el tratamiento de las convulsiones asociadas con el síndrome de Dravet en personas de 2 años o más, solo si las convulsiones no se han controlado después de probar 2 o más medicamentos anticonvulsivos. Se indicó que la frecuencia de las convulsiones se controle cada 6 meses y suspender si no han disminuido al menos un 30% en comparación con los 6 meses anteriores al inicio del tratamiento. A través de un acuerdo comercial se proporcionó un descuento a los pacientes para el acceso al fármaco (5).

El 10 de enero de 2023, la AEMPS en España avaló fenfluramina de 2,2 mg/ml solución oral para el tratamiento de las crisis convulsivas asociadas al síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut, como tratamiento complementario a otros medicamentos antiepilépticos para pacientes de 2 años o más (8).

No se encontraron otras políticas de cobertura en los sitios citados en la metodología que incluyan fenfluramina al tratamiento de la población estudiada.

## 6. CONCLUSIONES

En términos generales, la evidencia relevada en un estudio de evaluación económica en el sistema de salud inglés, posiciona al uso de fenfluramina en el tratamiento de pacientes con síndrome de Dravet como tratamiento complementario a otros medicamentos antiepilépticos para pacientes de 2 años o más como una intervención costo-efectiva según el contexto presentado por la evaluación incluida.

Sin embargo, el estudio Wijnen y col. 2022 presenta falencias metodológicas, las cuales son mencionadas por los autores luego de ser evaluada por un grupo de revisión de evidencia independiente de NICE. En primer lugar, algunos de los datos utilizados permanecieron confidenciales. Por otro lado, se evidenciaron otras inconsistencias: la forma en la que se incluyeron las utilidades de los cuidadores en el cálculo de los AVAC, la estimación de punto de corte por muerte en el modelo económico, la utilidad correspondiente del cuidador (la misma se estableció en cero y sobreestimó el impacto de la mortalidad dado que el cuidador no murió junto con el paciente, y su supuesto valor de utilidad cero fue, por lo tanto, una subestimación relativamente grande de la realidad). Además, el uso del software R como alternativa para construir un modelo económico de salud carecía de transparencia y reproducibilidad. Asimismo, la empresa estimó la eficacia del tratamiento basándose en la reducción de la frecuencia media de convulsiones, y asumió que esto conduce a una reducción en igual porcentaje de días con convulsiones. No obstante, por más que existe una relación entre ambos parámetros, estas no se encuentran bajo tal proporcionalidad. Por su parte, no hay datos que respalden el efecto a largo plazo del tratamiento con fenfluramina más allá de 3 años, lo que genera incertidumbre sobre su eficacia a largo plazo. También se realizaron cambios en el modelo que no estaban en línea con las preferencias del comité de evaluación, como aumento de las dosis de cannabidiol, disminución de dosis de fenfluramina y un cambio en la medición de las utilidades de los cuidadores. Por último, los valores calculados por NICE son mayores a los presentados por la empresa, afectando el resultado de costo-utilidad del fármaco: la consideración de estas inconsistencias genera que las conclusiones presentadas en el estudio deban ser tomadas con cautela.

Finalmente, al tratarse de un estudio del Reino Unido con diferente población, situación socioeconómica, organización del sistema de salud y umbral de disposición a pagar deben considerarse estas limitaciones al momento de la extrapolación de dichos resultados en la población y el sistema de salud de Uruguay.

Con respecto a las políticas de cobertura, únicamente Alemania, España, Francia y Reino Unido incluyen fenfluramina para pacientes mayores de 2 años con síndrome de Dravet y/o Lennox-Gastaut como tratamiento complementario a otros medicamentos antiepilépticos.



## 7. REFERENCIAS

1. Lopez Gonzalez FJ. Et al. Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas Drug-resistant epilepsy: Definition and treatment alternatives. [Online].; 2015. Acceso 9 de febrero de 2024. Disponible en: [doi.org/10.1016/j.nrl.2014.04.012](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2014.04.012).
2. Fondo Nacional de Recursos (FNR). “CIRUGÍA PARA EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA”. Montevideo, Uruguay – Fondo Nacional de Recursos, Montevideo. [Online].; 2019. Acceso 9 de febrero de 2024.
3. Andrade DM. Dravet syndrome: Management and prognosis. En Nordli D, Dashe JF. UpToDate. Waltham, MA. [Online].; 2022. Acceso 9 de febrero de 2024. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/dravet-syndrome-management-and-prognosis>.
4. Asociación española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA : FICHA TÉCNICA FINTEPLA 2,2 mg/ml SOLUCION ORAL. Aemps.es. [Online]. Acceso 16 de febrero de 2024. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1201491001/FT\\_1201491001.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1201491001/FT_1201491001.html).
5. Wijnen B, Witlox WJA, Wolff R, Fayter D, Ramaekers B et al. Fenfluramine for treating Dravet syndrome: An evidence review group perspective of a NICE single technology appraisal. Pharmacoeconomics. [Online].; 2022. Acceso 8 de febrero de 2024. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta808>.
6. The Federal Joint Committee. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fenfluramin (Dravet-Syndrom, ≥ 2 Jahre). [Online].; 2021. Acceso 7 de febrero de 2024. Disponible en: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/649/>.
7. Haute Autorité de Santé. FINTEPLA (fenfluramine). [Online].; 2021. Acceso 7 de febrero de 2024. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3269738/en/fintepla-fenfluramine](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3269738/en/fintepla-fenfluramine).
8. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. FINTEPLA 2,2 mg/ml SOLUCION ORAL. [Online].; 2023. Acceso 07 de febrero de 2024. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=1201491001>.