

Fenfluramin

MUDr. Ondřej Horák

Centrum pro epilepsie Brno, Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno

V následujícím přehledovém článku představujeme fenfluramin – „staro-nový“ lék, v minulosti používaný k léčbě obezity a nyní poměrně nově registrovaný v Evropské unii, USA a Velké Británii jako orphan drug k léčbě epileptických záchvatů asociovaných s Dravetové a Lennox-Gastautovým syndromem, tj. se závažnými a zpravidla ultra-refrakterními epileptickými encefalopatiemi. Mechanismus účinku fenfluraminu je založen na interakci se serotoninovými a sigma-1 receptory, což kromě redukce záchvatové aktivity slibuje pacientům i benefity v oblasti kognice, emocí a behaviorálních projevů. Účinnost a příznivý profil snášenlivosti byly prokázány ve čtyřech randomizovaných studiích fáze III a následně potvrzeny ve dvou navazujících otevřených studiích.

Klíčová slova: Dravetové syndrom, Lennox-Gastautův syndrom, protizáchvatová medikace, účinnost.

Fenfluramine

In the following review article, we introduce fenfluramine – an „old-new“ drug, used in the past for the treatment of obesity and now relatively newly registered in the European Union, the USA and the UK as an orphan drug for the therapy of epileptic seizures associated with Dravet and Lennox-Gastaut syndrome, i.e. with severe and generally ultrarefractory epileptic encephalopathies. The mechanism of action of fenfluramine is based on interaction with serotonergic and sigma-1 receptors, which, in addition to reducing seizure activity, promises to patients cognitive, emotional, and behavioral benefits. Efficacy and a safety profile have been proved in four randomized phase III trials and subsequently confirmed in two follow-up open-label studies.

Key words: Dravet syndrome, Lennox-Gastaut syndrome, antiseizure medication, efficacy.

Úvod

Fenfluramin (FFA) je nový protizáchvatový lék (antiseizure medication; ASM) s duálním mechanismem účinku. Chemicky jde o substituovaný amfetamin (3-trifluoromethyl-N-ethylmetamfetamin), sestávající ze dvou enantiomerů – dexfenfluraminu a levofenfluraminu. Od šedesátých let minulého století byl (samostatně nebo v kombinaci s fenterminem) v dávkách 60–120 mg/den (výjimečně i vyšších) hojně používán v Evropě i USA jako tzv. appetite suppressant k léčbě obezity, v devadesátých letech byl však z trhu stažen pro riziko rozvoje závažného onemocnění

srdečních chlopní a plicní arteriální hypertenze. Na jeho protizáchvatový potenciál upozornily v osmdesátých letech malé observační studie, úspěšně testující FFA u dětí s epilepsií (zejm. fotosenzitivní), v řadě případů později klasifikovanou jako Dravetové syndrom (DS) (Schoonjans et al., 2015). Tato pozorování byla motivací pro realizaci kvalitněji designovaných, resp. randomizovaných, dvojitě zaslepených studií (RCTs), které pak při podstatně nižším dávkování FFA definitivně prokázaly jeho efektivitu i příznivý bezpečnostní profil u pacientů s Dravetové a později i Lennox-Gastautovým syndro-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(4):315-320

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.049>

Článek přijat redakcí: 23. 5. 2024

Článek přijat k publikaci: 31. 7. 2024

MUDr. Ondřej Horák

horak.ondrej@fnbrno.cz

Tab. 1. Premarketingové studie

studie 1 (1501)	DS (n = 119)	2–18 let	x placebo
studie 2 (1504)	DS (n = 87)	2–19 let (add-on k STP)	x STP
studie 3 (1502)	DS (n = 143)	rozšíření st. 1, sloučená analýza	x placebo
studie 4, část 1	LGS (n = 263)	2–35 let	x placebo
studie 4, část 2 (OLE)	LGS (n = 247)	participanti st. 4, část 1	>1 rok (n = 172)
studie 5 (OLE)	DS (n = 232)	participanti st. 1–3	1–3 roky (medián 37 týdnů)

pozn. OLE = open label extension, DS = Dravetové syndrom, LGS = Lennox-Gastautův syndrom

Design RCTs: 4–6týdenní „baseline“, 2–3týdenní titrační a 12týdenní udržovací fáze

Dávkování FFA: 0,2–0,7 mg/kg/den (max. 26 mg/den) bez STP, resp. 0,4 mg/kg/den (max. 17 mg/den) se STP

Sledované parametry: konvulzivní záchvaty u DS, záchvaty spojené s pády u LGS, bezpečnostní profil

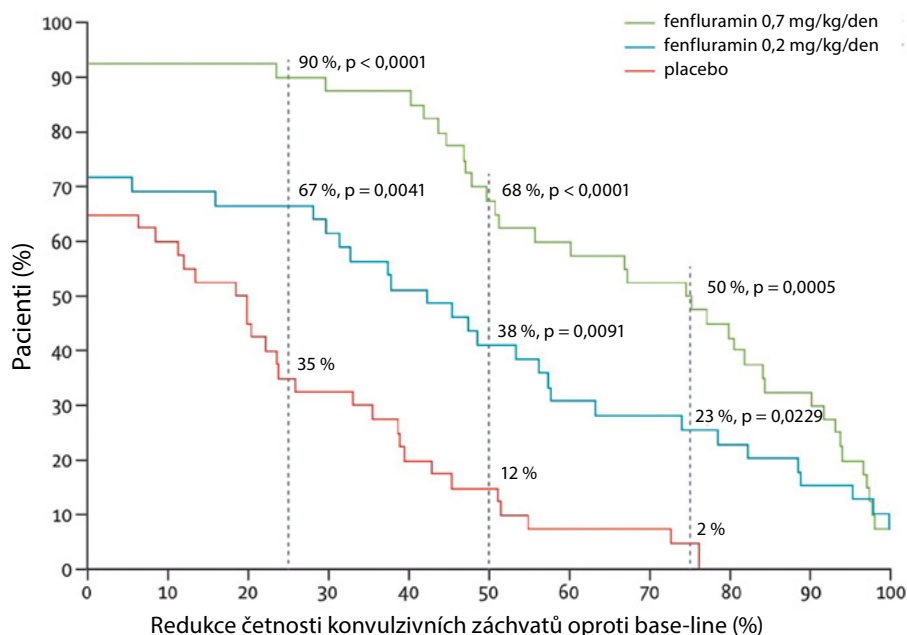
Primární a sekundární cíle: % redukce záchvatů oproti baseline, % respondérů (> 25, 50 a 75% redukce), CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement)

mem (LGS). Od roku 2020 tak FFA jako orphan drug oficiálně rozšířil arzenál ASM pro léčbu DS, a od roku 2022 v USA, resp. 2023 v zemích Evropské Unie a ve Velké Británii také pro LGS. Unikátní mechanismus účinku spočívající v interakci se serotoninovými a sigma-1 receptory přináší pacientům kromě redukce záchvatů i další přísliby – na počtu záchvatů nezávislé zlepšení v oblasti kognitivních funkcí, emocí a behaviorálních projevů a v neposlední řadě také snížení rizika SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy).

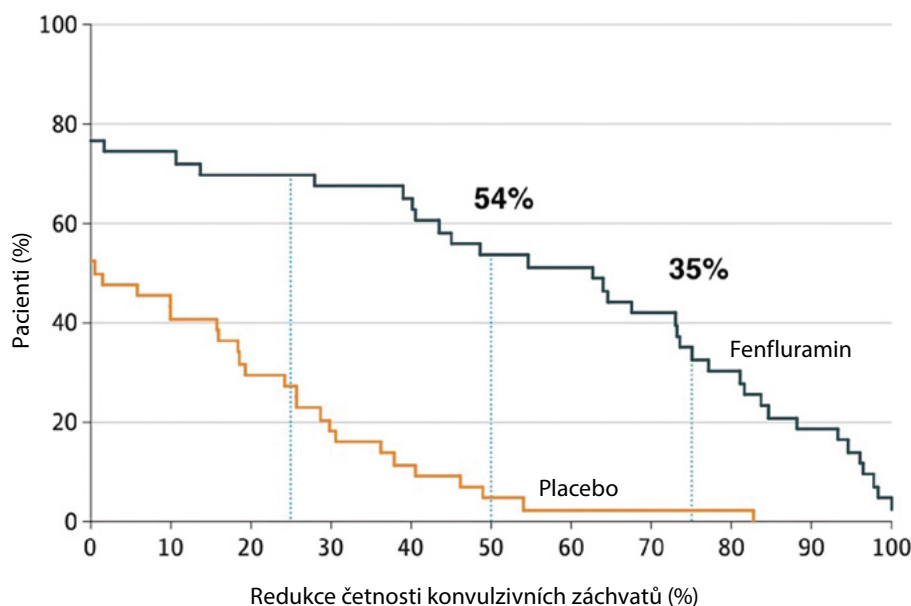
Mechanismus účinku, farmakodynamika

Za hlavní mechanismus účinku, zodpovědný pravděpodobně za protizáchvatové účinky i výše zmíněné benefity v oblasti komorbidit a SUDEP, se považuje duální působení FFA na serotoninových a sigma-1 receptorech, které hrají důležitou roli v udržování rovnováhy mezi excitačními (glutamatergními) a inhibičními (GABA-ergními) neurálními sítěmi v mozku (Martin et al., 2021; Reeder et al., 2021). FFA interaguje minimálně se šesti ze čtrnácti známých subtypů 5-HT (= serotoninových) receptorů, přičemž podstatně častěji jako agonista (5-HT1D, 5-HT2A, 5-HT3B, 5-HT2C, 5-HT4), méně často jako antagonist (5-HT1A). Nepochybně jde o komplexní interakci, nicméně dle animálních modelů je to právě agonistické působení, které redukuje záchvatovou aktivitu a nejspíše i riziko SUDEP (Sourbron et al., 2017; Hatini et Commons, 2020; Tupal et Faingol, 2021). Vysokou afinitu má FFA i k sigma-1 receptorům (Martin et al., 2020). Mechanismem tzv. pozitivní modula- ce sigma-1 receptorů, ovlivňujícím druhotně činnost iontových kanálů, NMDA receptorů, receptorů trofických faktorů a řady dalších

Obř. 1. Dravetové syndrom – procento respondérů (> 25, 50 a 75% redukce záchvatů) v závislosti na dávce fenfluraminu oproti placebo (převzato z Lagae et Sullivan et al., 2019)



Obř. 2. Dravetové syndrom – procento respondérů (> 25, 50 a 75% redukce záchvatů) fenfluraminu v dávce 0,4 mg/kg/den v kohortě pacientů léčených stiripentolem (převzato z Nabbout et al., 2020)

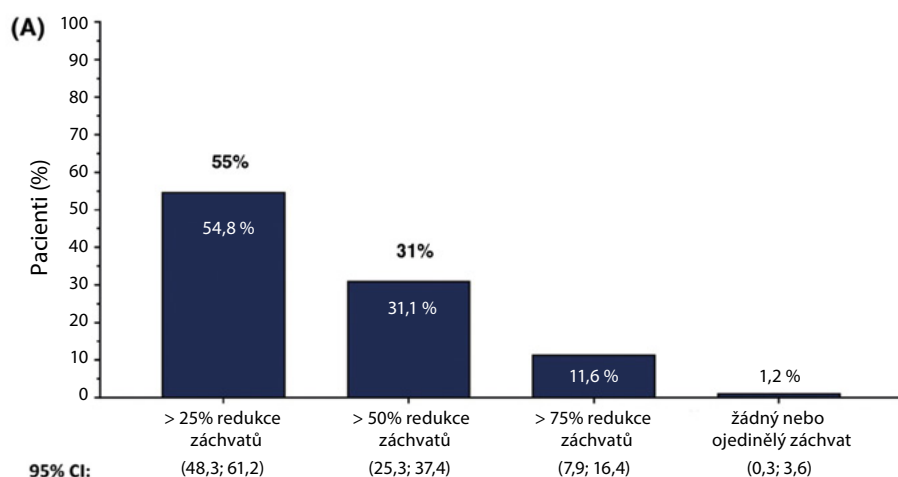


pochodů, snižuje FFA excitační glutamatergní signalizaci vedoucí nejen k redukci záchvatové aktivity, ale pravděpodobně i k žádoucím

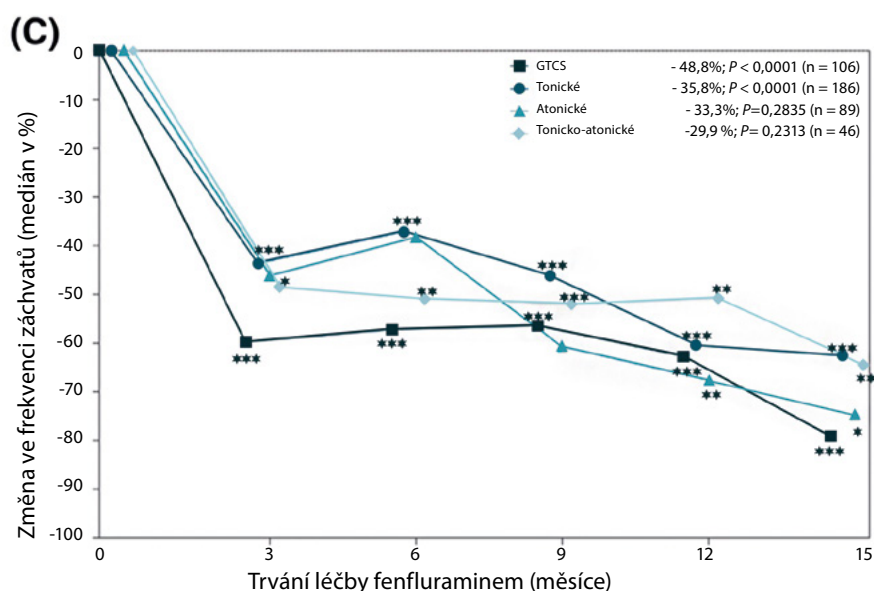
ovlivnění forických, mnestických a exekutivních funkcí (Martin et al., 2021; Reeder et al., 2021). Další, podpůrné mechanismy účinku

INZERCE

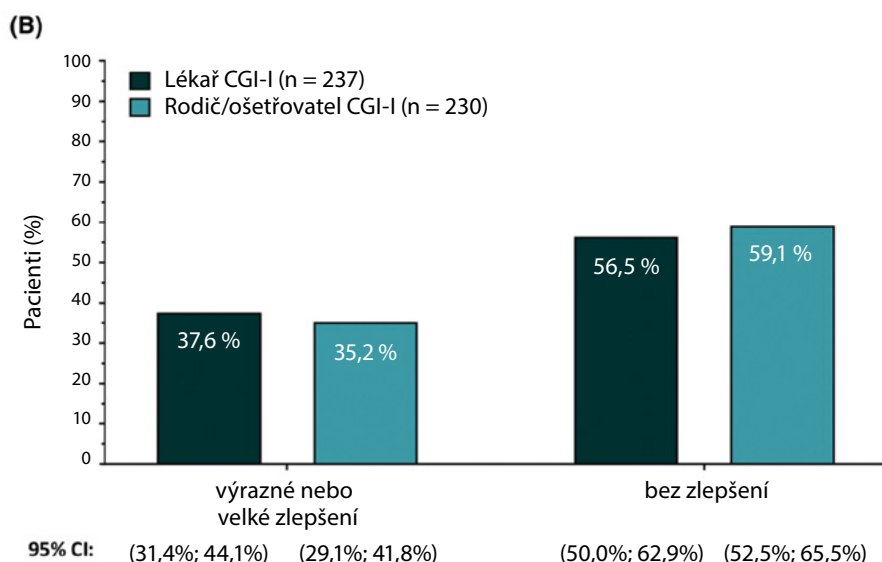
Obr. 3. Lennox-Gastaut syndrom – procento respondérů (> 25, 50 a 75% redukce záchvatů asociovaných s pády) v rámci 12měsíčního hodnoceného období (převzato z Knupp et al., 2023)



Obr. 4. Lennox-Gastaut syndrom – redukce záchvatů dle jednotlivých subtypů (převzato z Knupp et al., 2023)



Obr. 5. Lennox-Gastaut syndrom – hodnocení CGI-I lékařem a rodičem (převzato z Knupp et al., 2023)



FFA nejsou dosud jednoznačně identifikované, jejich existence se však předpokládá (Sourbron et Lagae, 2022).

Farmakokinetika a interakční potenciál

FFA má vysokou biologickou dostupnost v rozmezí 68–83 %. Maximální plazmatické koncentrace dosahuje po perorálním podání v horizontu 3–5 hodin, rovnovážného stavu (tzv. steady-state) pak za 4–5 dní (cca 4násobek eliminačního poločasu). Ustálená systémová expozice FFA vykazovala ve studiích poněkud nižší hodnoty u pacientů s LGS (ve srovnání s pacienty s DS při identických dávkách), rozdíl však není považován za významný. Více než 75 % FFA je biotransformováno na aktivní metabolit norfenfluramin (především prostřednictvím CYP1A2, CYP2B6 a CYP2D6, v menší míře CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4/5), další metabolity jsou již neaktivní. Eliminace probíhá většinou (> 90 %) močí ve formě metabolitů. Eliminační poločas FFA činí okolo 20 a norfenfluraminu okolo 30 hodin. U pacientů s renální insuficiencí není zvýšená expozice léku klinicky významná a úprava dávkování proto není doporučena. Naopak v případě těžké jaterní dysfunkce je volba šetrnějšího dávkovacího schématu plně na místě (SPC Fintepla®, 2024).

Z farmakodynamických interakcí nelze nezmínit zvýšené riziko serotoninového syndromu při kombinované léčbě s inhibitory monoaminooxidázy (IMAO) či jinými serotoninergními léky (SSRI, SNRI, tricyklická antidepresiva aj.). Z farmakokinetických interakcí je klinicky nejvýznamnější kombinace se stiripentolem (STP; orphan drug pro léčbu záchvatů asociovaných s DS), který cestou inhibice CYP2C19 a CYP2D6 relevantně zvyšuje plazmatickou koncentraci FFA – právě z tohoto důvodu je maximální doporučená denní dávka FFA v této kombinaci snížena (viz indikace a dávkování). Naopak v provedených farmakokinetických studiích FFA podstatně neovlivňoval plazmatické koncentrace stiripentolu, valproátu, klobazamu ani nor-klobazamu, úprava dávkování těchto ASM tak zřejmě nebude nutná (Martin et al., 2022). Opatrnost je na místě při současné léčbě silnými induktory či inhibitory jaterních enzymů.

Tab. 2. Dávkování fenfluraminu

	bez STP	se STP
1. týden	0,2 mg/kg/den	0,2 mg/kg/den
2. týden	0,4 mg/kg/den	0,4 mg/kg/den (udržovací dávka)
3. týden →	0,7 mg/kg/den	-
Max doporučená dávka	26 mg/den (2 × 13 mg)	17 mg/den (2 × 8,6 mg/den)

pozn. uvedená denní dávka fenfluraminu se podává rozdělena do 2 dílčích dávek

Klinické zkušenosti, RCTs

Klinická účinnost a bezpečnost FFA byla před jeho uvedením na trh hodnocena nezávisle u pacientů s DS a LGS ve čtyřech RCTs fáze III a dvou navazujících otevřených studiích (OLEs) (Lagae et al., 2019; Nabbout et al., 2020; Sullivan et al., 2020; Knupp et al., 2022; Knupp et al., 2023). Design všech zmíněných RCTs byl v mnoha ohledech podobný (dávkovací schémata FFA, baseline a sledované období, primární a sekundární cíle), odlišný byl především typ sledovaných záchvatů – konvulzivní záchvaty u DS (klonické, tonické, hemiklonické, tonicko-klonické, tzn. s jasnými motorickými znaky) a záchvaty spojené s pádem u LGS (generalizované tonicko-klonické, tonické, atonické, tonicko-atonické) (Tab. 1). Zařazeni byli nekompenzovaní pacienti s poměrně vysokou měsíční frekvencí záchvatů (v průměru 10–40 záchvatů za 28denní období).

Dravetové syndrom

Ve studiích 1 a 3 byl testován FFA (bez STP) ve dvou dávkovacích schématech oproti placebu, ve studii 2 pak FFA v kombinaci se STP oproti „samotnému“ STP. V obou případech bylo dosaženo velmi slibných výsledků ve všech hodnocených parametrech. Ve studii 1 bylo při dávce 0,7 mg/kg/den dosaženo snížení frekvence záchvatů oproti baseline o téměř 75 %, a při dávce 0,2 mg/kg/den o 42 %, přičemž přibližně 50 % pacientů ve větvi s vyšším dávkování FFA dosáhlo > 75% redukce záchvatů a 68 % pacientů > 50% redukce záchvatů (oproti 12, resp. 2 % pacientů v placebo větvi) (Obr. 1). Ve studii 2 bylo zastoupení respondérů dle předpokladu nižší, ale nepochybně také signifikantně významné – 35 % pacientů s > 75% redukcí záchvatů, 54 % pacientů s > 50% redukcí záchvatů (Obr. 2). Ruku v ruce s dosaženými výsledky ve smyslu snížení počtu záchvatů bylo potěšující i hodnocení skóre CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement), kde výrazného nebo velkého zlepšení dosáhlo (téměř shodně dle hodnocení lékaře i rodičů) 62 % (studie 1, dávkování FFA

0,7 mg/kg/den), resp. 44 % pacientů (studie 2). Další pozitivní výsledky přineslo i hodnocení každodenního chování, emocí a kognice pomocí osvědčeného nástroje BRIEF® (Behaviour Rating Inventory of Executive Function), resp. GEC (Global Executive Composite). Stabilitní účinnost a rovněž příznivý bezpečnostní profil byl následně ověřen i v navazující otevřené studii (studie 5), kde > 75% snížení počtu záchvatů vykazovalo dlouhodobě 41 % pacientů a > 50% redukci záchvatů 64 % pacientů (CGI-I viz také Bishop et al, 2021).

Lennox-Gastautův syndrom

Na LGS se soustředila studie 4 – do její první části (RCT) bylo zavazato 263 dětí a mladých dospělých, do druhé části (OLE) pak pokračovalo 247 pacientů. V obou fázích dosáhla > 50% redukce záchvatů přibližně třetina a > 25% redukce záchvatů polovina participantů (Obr. 3), což lze vzhledem k závažnosti a farmakorezistenci syndromu považovat za výborný výsledek. Nejvyšší responzivitě k FFA (při separátní analýze dle jednotlivých typů záchvatů) navíc vykazovaly generalizované tonicko-klonické záchvaty, u kterých míra redukce oproti baseline atakovala v rámci RCT 60% a v rámci OLE 50% hranici (Obr. 4). Výrazného nebo velkého zlepšení v CGI-I dosáhlo v OLE 37 %, resp. 35 % pacientů (hodnoceno lékařem, resp. rodičem) (Obr. 5). Retention-rate, tzn. procento pacientů setrvávajících na léčbě, činilo 66 %, přičemž pouze v 5 % byly důvodem k ukončení léčby nežádoucí účinky.

Všechny citované studie (DS i LGS) shodně prokazují příznivý bezpečnostní profil FFA. Obávaná onemocnění srdečních chlopní ani plicní arteriální hypertenze nebyla v RCTs ani OLEs zaznamenána (poměrně často hlášená stopová mitrální či aortální regurgitace není považována za patologickou). Nejčastěji udávaným nežádoucím účinkem je pokles chuti k jídlu (v závislosti na dávce FFA v rozmezí 10–40 %), následovaný somnolencí, únavou a průjmem (vše s četností do 20 %).

Indikace, dávkování, možnosti preskripce

FFA je indikován k léčbě epileptických záchvatů asociovaných s Dravetové a Lennox-Gastautovým syndromem jako přídatná terapie k dalším ASM u pacientů starších 2 let věku. V případě DS náleží i dle mezinárodního konsenzu do druhé léčebné linie (Wirrel et al., 2022), v případě LGS není jeho pozice mezi ASM ještě definitivně ustanovena. Z bezpečnostních důvodů podléhá preskripce a výdej tzv. programu kontrolovaného přístupu. V ČR je v současnosti 8 pracovišť s požadovanou zkušeností s léčbou epilepsie, která možnost preskripce FFA ve schválených indikacích disponují (= autoritami schválená centra; seznam viz níže). V indikaci DS má FFA v ČR již stanovenou úhradu, v případě LGS je stanovení úhrady předmětem momentálně probíhajícího správního řízení (preskripce je zatím vázána na individuální schválení léčby přes paragraf 16). Nezbytným předpokladem k zahájení léčby je vyloučení preexistující srdeční valvulopatie a pravidelný echokardiografický monitoring je potřebný i v průběhu léčby. Dávkování, resp. udržovací a především maximální doporučená dávka se liší u pacientů s a bez ko-medikace STP (Tab. 2).

Centra pro dětské pacienty v ČR: Fakultní nemocnice (FN) Motol, Fakultní Thomayerova nemocnice, FN Brno, FN Ostrava, FN Hradec Králové a FN Plzeň.

Centra pro dospělé pacienty: FN Motol, FN u svaté Anny, FN Ostrava, Fakultní Thomayerova nemocnice, FN Plzeň, FN Hradec Králové, Ústřední vojenská nemocnice a Nemocnice Na Homolce.

Závěr

Na základě dostupných informací a dosavadních zkušeností se FFA jeví jako slibný preparát, s dobrou klinickou účinností a příznivým profilem snášenlivosti. V současné době je jako orphan drug rezervován pro léčbu pacientů s Dravetové a Lennox-Gastautovým syndromem, tj. s epileptickými encefalopatiemi s velmi závažnou prognózou a vysokým rizikem farmakorezistence, u kterých je i dílčí snížení frekvence záchvatů a/nebo zlepšení kognitivního profilu či emoční stability velkým úspěchem.

LITERATURA

1. Bishop KI, Isquith PK, Gioia GA, et al. Improved everyday executive functioning following profound reduction in seizure frequency with fenfluramine: Analysis from a phase 3 longterm extension study in children/young adults with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav.* 2021;121:108024.
2. Hatini PG and Commons KG. A 5-HT1D-receptor agonist protects Dravet syndrome mice from seizure and early death. *Eur. J. Neurosci.* 2020;52:4370-4374. doi:10.1111/ejn.14776
3. Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, et al. Efficacy and Safety of Fenfluramine for the Treatment of Seizures Associated With Lennox-Gastaut Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2022;79(6):55-564. doi:10.1001/jama-neurol.2022.0829
4. Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, et al. Fenfluramine provides clinically meaningful reduction in frequency of drop seizures in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia.* 2023;64(1):139-151. doi: 10.1111/epi.17431. Epub 2022 Nov 9. PMID: 36196777; PMCID: PMC10099582.
5. Lagae L, Sullivan J, Knupp KG, et al (FAiRE DS Study Group). Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10216):2243-54.
6. Martin P, Czerwiński M, Limaye PB, et al. In vitro evaluation suggests fenfluramine and norfenfluramine are unlikely to act as perpetrators of drug interactions. *Pharmacol Res Perspect.* 2022;10:e00959.
7. Martin P, de Witte PAM, Maurice T, et al. Fenfluramine acts as a positive modulator of sigma-1 receptors. *Epilepsy & Behav.* 2020;105:106989. doi:10.1016/j.yebeh.2020.106989
8. Martin P, Reeder T, Sourbron J, et al. An emerging role for sigma-1 receptors in the treatment of developmental and epileptic encephalopathies. *Int J Mol Sci.* 2021;22:8416.
9. Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, et al. Fenfluramine for treatment-resistant seizures in patients with Dravet syndrome receiving stiripentol-inclusive regimens: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2020;77(3):300-8.
10. Reeder T, Martin P, Sourbron J, et al. Dual Activity of Fenfluramine (Fintepla®) as a Serotonin Receptor Agonist and Positive Sigma-1 Receptor Modulator: Implication for Disease Modification in Developmental and Epileptic Encephalopathies. Poster presented at the American Epilepsy Society Annual Meeting, Chicago, IL, 2021; December 3–7.
11. Schoonjans A-N, Lagae L, Ceulemans B. Low-dose fenfluramine in the treatment of neurologic disorders: experience in Dravet syndrome. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015;8: 328–38.
12. Sourbron J, Lagae L. Serotonin receptors in epilepsy: Novel treatment targets? *Epilepsia Open* 7. 2022; 31-246. doi:10.1002/epi4.12580
13. Sourbron J, Smolders I, de Witte P, et al. Pharmacological analysis of the anti-epileptic mechanisms of fenfluramine in scn1a mutant zebrafish. *Front Pharmacol.* 2017;8:191.
14. Sullivan J, Scheffer IE, Lagae L, et al. Fenfluramine HCl (Fintepla®) provides longterm clinically meaningful reduction in seizure frequency: Analysis of an ongoing open-label extension study. *Epilepsia.* 2020;61(11):2396-404.
15. Tupal S, Faingold CL. Serotonin 5-HT4 receptors play a critical role in the action of fenfluramine to block seizure induced sudden death in a mouse model of SUDEP. *Epilepsy Res.* 2021;177:106777.
16. Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2022;63(7):1761-1777. doi: 10.1111/epi.17274. Epub 2022 May 12. PMID: 35490361; PMCID: PMC9543220.