

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 větví s vyšším dávkování FFA dosáhlo > 75% redukce záchvatů a 68 % pacientů > 50% redukce záchvatů (oproti 12, resp. 2 % pacientů v placebo větví) (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% redukcí 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 zavzato 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 rezpozivitu 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.