

AVIS D'EFFICIENCE

## Epidyolex (cannabidiol)

Dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD), en association au clobazam chez les patients pharmacorésistants de 2 ans et plus

GW Pharmaceuticals

**Date de validation par la CEESP : 21 avril 2020**

*Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle*



# Sommaire

<b>1. Avis de la CEESP</b>	<b>5</b>
1.1. Sur le contexte	5
1.1.1. Indication du produit	5
1.1.2. Revendications de l'industriel	5
1.1.3. Autres indications et extensions à venir	5
1.1.4. Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers	6
1.2. Sur l'analyse de l'efficacité	6
1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique	6
1.2.2. En ce qui concerne l'efficacité	6
1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	8
1.4. Conclusion de la commission	9
1.5. Données complémentaires attendues	9
<b>2. Synthèse des réserves émises par la CEESP</b>	<b>10</b>
<b>3. Annexe 1 – Contexte de la demande</b>	<b>12</b>
3.1. Contexte administratif	12
3.2. Contexte clinique	13
3.3. Essais cliniques en cours	14
<b>4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'efficacité</b>	<b>15</b>
<b>5. Annexe 3 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'efficacité</b>	<b>28</b>
<b>6. Annexe 4 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficacité</b>	<b>34</b>
6.1. Objectif de l'étude d'efficacité	34
6.2. Choix structurants	35
6.2.1. Analyse économique et choix du critère de résultat	35
6.2.2. Perspective	35
6.2.3. Horizon temporel et actualisation	35
6.2.4. Population d'analyse	36
6.2.5. Stratégies comparées	41
6.3. Modélisation	46
6.3.1. Population simulée	46
6.3.2. Structure du modèle	49
6.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle	54
6.3.4. Estimation de la proportion de patients dans les états du modèle	55
6.3.5. Estimation des probabilités d'occurrence des événements intercurrents	68
6.4. Mesure et valorisation des états de santé	72
6.4.1. Sources de données	72
6.4.2. Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité	75
6.5. Mesure et valorisation des coûts	79
6.5.1. Coûts pris en compte	79
6.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts	80
6.6. Validation	92
6.7. Résultats présentés par l'industriel	100
6.7.1. Résultats de l'analyse de référence	100
6.7.2. Résultats des analyses de sensibilité	105
<b>7. Annexe 5 –Echange avec l'industriel</b>	<b>132</b>
Documents support de la demande	145

<b>Tableaux</b> .....	<b>146</b>
<b>Figures</b> .....	<b>149</b>
Bibliographie .....	151

# 1. Avis de la CEESP

## 1.1. Sur le contexte

### 1.1.1. Indication du produit

L'évaluation présentée par le laboratoire GW Pharmaceuticals, soutient une demande d'inscription d'Epidyolex (cannabidiol ou CBD) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics. Il s'agit d'une première inscription.

La demande de remboursement concerne l'indication « en association au clobazam dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD), chez les patients de 2 ans et plus » et cible uniquement les patients pharmaco-résistants : patients dont les crises persistent après l'essai de deux médicaments antiépileptiques en monothérapie ou en association, bien tolérés et adéquatement choisis.

L'indication de remboursement est plus restreinte que l'indication de l'AMM obtenue le 19/09/2019 en procédure centralisée, puisqu'elle cible uniquement les patients pharmaco-résistants. L'industriel souligne que la quasi-totalité des patients est considérée comme pharmaco-résistante.

Epidyolex a le statut de médicament orphelin.

Des ATU nominatives ont été octroyées à partir de décembre 2018 « en adjuvant au clobazam, traitement des convulsions insuffisamment contrôlées par les traitements actuels dans le syndrome de Lennox-Gastaut et dans le syndrome de Dravet ».

### 1.1.2. Revendications de l'industriel

Pour cette indication, chez les patients pharmaco-résistants, l'industriel revendique pour le CBD en association à la thérapie conventionnelle (TC) incluant le clobazam :

- Un service médical rendu (SMR) important ;
- Une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;
- Un prix du CBD de ████████ € pour 10 000 mg (bouteille de 100 ml, pour une concentration de 100 mg/ml).

A ce prix, dans la population des 2 à 55 ans, l'industriel revendique un RDCR du CBD + TC vs. placebo + TC de 52 905 €/QALY chez les patients atteints du SLG et de 48 258 €/QALY chez ceux atteints du SD - **RDCR non validés par la CEESP-**.

L'industriel estime la population cible totale à 4 415 patients par an (borne haute), soit :

- Entre 288 et 598 dans la population SD (environ 20% de la population cible) ;
- Entre 818 et 3 817 dans la population SLG (environ 80% de la population cible).

Le chiffre d'affaires (CA) annuel prévisionnel toutes indications a été estimé par l'industriel à environ ████████ d'euros TTC en 2<sup>e</sup> année pleine de commercialisation. Cette estimation suppose une population cible d'environ 4 000 patients et un taux de pénétration du CBD d'environ ██████ %.

L'industriel ne revendique aucune incidence de son produit sur les pratiques professionnelles, l'organisation des soins ou les conditions de prise en charge des malades.

### 1.1.3. Autres indications et extensions à venir

A ce jour, le CBD n'a aucune autre indication. Il s'agit d'une première inscription.

L'industriel conduit des essais cliniques dans deux autres indications : la sclérose tubéreuse de Bourneville (un essai de phase III et un essai d'extension GWPCARE6) et dans le syndrome de Rett (un essai de phase III ARCH).

### **1.1.4. Contribution d'association(s) de patients ou d'utilisateurs**

Aucune contribution d'association de patients ou d'utilisateurs n'a été transmise dans le cadre de ce dossier.

## **1.2. Sur l'analyse de l'efficience**

L'objectif défini par l'industriel est d'évaluer l'efficience du CBD en association à la TC versus le placebo en association à la TC dans le traitement des crises épileptiques associées au SD ou au SLG des patients pharmaco-résistants âgés de 2 ans et plus.

Compte tenu de l'absence de données chez les patients de 18 ans et plus atteints du SD et de l'absence d'arguments suffisants en faveur d'une « extrapolabilité » des résultats observés chez les enfants aux adultes, l'analyse dans le SD est restreinte par la HAS à la seule population pédiatrique (2–17 ans).

### **1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique**

Dans le cadre des analyses de référence privilégiées par la HAS, la méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit est acceptable, bien qu'elle soulève les réserves importantes portant sur les points suivants (cf. Tableau de synthèse des réserves) :

- L'estimation d'une efficience moyenne du produit sur la population d'analyse n'est pas pertinente compte tenu de l'hétérogénéité en termes d'efficacité, de coût, de prise en charge et d'utilité associée aux aidants entre les populations enfants (2-17 ans) et adultes (18-55 ans).
- Les données d'efficacité appliquées sur chacune des sous-populations enfant / adulte n'ont pas été estimées sur des populations concordantes en termes d'âge, ce qui favorise le CBD dans la population adulte SLG : le choix de « pooler » les données d'efficacité observées chez les 12-17 ans et les 18-55 ans pour en dériver les probabilités de transition de la population adulte (18-55 ans) améliore de façon artificielle l'effet traitement du CBD chez les adultes. L'incertitude autour de cette hypothèse n'est pas explorée.
- La principale source de données sur l'efficacité du CBD est de faible niveau de preuve et est insuffisamment présentée (essai GWPCARE5).
- Le choix d'un arrêt de traitement à 12 mois plutôt que 6 mois chez les patients non répondeurs au CBD est un choix fragile et non conservateur.
- La méthode d'ajustement des données d'utilité pour prendre en compte le nombre de jours sans crise est fragile.
- La méthode d'estimation des désutilités associées aux aidants n'est pas conforme (vignettes et VAS).
- La posologie du CBD au-delà du 3<sup>e</sup> mois de traitement est incohérente avec les données d'efficacité utilisées qui reposent sur des posologies supérieures (essai GWPCARE5) et la vérification de l'hypothèse d'efficacité équivalente selon la dose n'est pas suffisante.
- Les analyses en scénario dans les populations SD enfants, SLG enfants et SLG adultes sont manquantes.

### **1.2.2. En ce qui concerne l'efficience**

L'industriel fait le choix en analyse de référence d'estimer un RDCR unique pour l'ensemble de la population. Compte tenu des différences de caractéristiques cliniques, de résultats d'efficacité, de coût de traitement, de prise en charge et d'utilité associée aux aidants entre les catégories d'âge, il est attendu que l'efficience du CBD soit également différente en fonction de l'âge. Ainsi, la CEESP considère que l'analyse de référence de l'industriel n'est pas adaptée et que deux sous-populations d'analyse pertinentes sont à prendre en compte. L'analyse de référence est requalifiée et porte désormais sur la population pédiatrique (2-17 ans) et la population adulte (18-55 ans).

*Dans la population pédiatrique (2-17 ans) atteinte du SD et du SLG*

Au prix revendiqué de ████████ € TTC pour 10 000 mg, sur un horizon temporel de 15 ans, et sous les hypothèses et choix méthodologiques retenus en analyse de référence, les RDCR du CBD + TC versus placebo + TC chez les patients initiant le traitement entre 2 et 17 ans sont estimés par l'industriel à :

- 65 947 €/QALY gagné dans la population SD ;
- 46 388 €/QALY gagné dans la population SLG.

L'analyse de l'incertitude paramétrique montre que pour atteindre un degré de confiance de 80% que le CBD soit efficace, la collectivité doit être disposée à payer environ 140 000 €/QALY dans la population SD et environ 80 000 €/QALY dans la population SLG, ce qui traduit une forte incertitude paramétrique.

Ces analyses probabilistes ne permettent cependant pas de prendre en compte la forte incertitude associée aux choix méthodologiques et hypothèses suivantes :

- **L'hypothèse d'une posologie de 10 mg/kg/jour sur toute la durée du traitement.**

Cette posologie ne correspond ni aux posologies moyennes observées dans l'essai GWPCARE5 (21 mg/kg/jour dans la population SD et 23 mg/kg/jour dans la population SLG) dont sont dérivées les données d'efficacité au-delà de 3 mois, ni à la posologie de 12 mg/kg/jour observée dans l'ATU nominative. Les éléments présentés par l'industriel pour soutenir l'hypothèse d'efficacité équivalente entre les doses de 10 et 20 mg/kg/jour sont insuffisants, en particulier pour le SD.

En considérant une dose de 12 mg/kg/jour au-delà du 3<sup>e</sup> mois de traitement :

- le RDCR augmente de 26% (83 378 €/QALY) dans la population SD pédiatrique ;
- le RDCR augmente de 26% (58 224 €/QALY) dans la population SLG pédiatrique.

En considérant une dose de 20 mg/kg/jour au-delà du 3<sup>e</sup> mois de traitement :

- le RDCR augmente de 126% (148 690 €/QALY) dans la population SD pédiatrique ;
- le RDCR augmente de 128% (105 564 €/QALY) dans la population SLG pédiatrique.

- **La prise en compte de l'impact attendu de la pathologie et du traitement sur la qualité de vie des aidants.**

Si le choix d'intégrer la désutilité des aidants est conforme à la perspective adoptée, la méthode d'estimation des désutilités associées n'est pas recommandée et génère une incertitude non mesurable. Par ailleurs, ces désutilités sont appliquées à 1,8 aidant par patient, quel que soit l'âge du patient et avec une hypothèse de linéarité entre le nombre d'aidants et la désutilité. Ces choix reposent sur des justifications fragiles.

En considérant 1 aidant par patient au lieu de 1,8, le RDCR augmente d'environ 30% dans les deux populations.

- **La méthode d'ajustement de l'utilité des patients selon le nombre de jours sans crise.**

L'existence d'un impact sur la qualité de vie d'une augmentation du nombre de jours sans crise n'est pas remise en question, cependant la méthode mise en œuvre pour l'estimer est fragile.

Sans la prise en compte de cet impact sur la qualité de vie, le RDCR augmente d'environ 20% dans les deux populations.

- **Le choix d'arrêter le traitement à 12 mois pour les patients non répondeurs au CBD.**

Les experts s'accordent sur une période d'ajustement comprise entre 6 et 12 mois après l'initiation. Le choix d'un arrêt de traitement à 12 mois plutôt que 6 mois pour les patients non répondeurs est fragile et a un impact important sur les résultats.

Avec un arrêt à 6 mois, plutôt qu'à 12 mois :

- le RDCR augmente de 85% (121 739 €/QALY) dans la population SD – l'impact sur les résultats apparaît incohérent dans cette population ;
- le RDCR augmente de 10% (51 249 €/QALY) dans la population SLG.

Ainsi, les RDCR estimés par l'industriel dans les populations pédiatriques pourraient être fortement sous-estimés. Afin de réduire l'incertitude, plusieurs analyses adoptant des choix plus conservateurs ont été conduites par la HAS (posologie du CBD à 12 et 20 mg/kg/jour à partir de 3 mois de traitement, un seul aidant par patient, en maintenant un arrêt de traitement à 12 mois).

- Dans la population SD : RDCR, si 12 mg/kg/jour : ~106 500 €/QALY (+61%), si 20 mg/kg/jour : ~192 000 €/QALY (+191%) ;
- Dans la population SLG : RDCR si 12 mg/kg/jour : ~75 500 €/QALY (+63%), si 20 mg/kg/jour : ~137 000 €/QALY (+195%) dans la population SLG.

#### *Dans la population adulte (18-55 ans) atteinte du SLG*

Au prix revendiqué de ████████ € TTC pour 10 000 mg, sur un horizon temporel de 15 ans, et sous les hypothèses et choix méthodologiques retenus en analyse de référence, le RDCR du CBD + TC versus placebo + TC chez les patients de 18 à 55 ans atteints du SLG est estimé par l'industriel à 59 217 €/QALY gagné.

L'analyse de l'incertitude paramétrique montre que pour atteindre un degré de confiance de 80% que le CBD soit efficace, la collectivité doit être disposée à payer environ 123 000 €/QALY, ce qui traduit une forte incertitude paramétrique.

Les données utilisées pour estimer l'efficacité du CBD chez les adultes génère une incertitude structurelle qui n'a pas été discutée et explorée par l'industriel. Dans l'essai clinique GWPCARE3, aucun différentiel significatif d'efficacité n'a été mis en évidence pour le CBD *versus* le placebo chez les adultes. En faisant le choix de « pooler » les données d'efficacité observées chez les 12-17 ans et les 18-55 ans pour en dériver les probabilités de transition de la population adulte (18-55 ans), l'industriel améliore de façon artificielle l'effet traitement du CBD chez les adultes. La non prise en compte des données d'efficacité réellement observées dans l'essai clinique chez les adultes atteints de SLG ne permet pas de se prononcer sur les conséquences en matière d'efficience de l'absence d'un différentiel significatif d'efficacité versus le placebo dans cette population.

#### *Remarques générales*

La volonté de l'industriel de développer une modélisation fine est soulignée, ce qui permet de capturer les effets du produit sur la réduction du nombre de crises et l'amélioration du nombre de jours sans crise. Cependant, cette complexification a pour limites, d'une part, la difficulté d'alimenter le modèle en données et le recours à des hypothèses fragiles (notamment pour les données d'utilité) et, d'autre part, de ne pas pouvoir réaliser de validations externes, ce qui renforce l'incertitude.

Enfin, il est à noter que l'évaluation de l'efficience du CBD, réalisée sur un horizon temporel de 15 ans, est fondée sur des données d'efficacité comparatives estimées à 3 mois et sur des données non comparatives avec un recul de 2 ans. Aucune donnée robuste de moyen et long terme sur le maintien de l'effet traitement dans le temps, sur l'observance et sur la tolérance du CBD ne sont disponibles ; ce qui limite la transposabilité des résultats obtenus.

### **1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire**

Selon les termes de l'accord cadre du 31 décembre 2015 conclu entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et les entreprises du médicament (LEEM), lorsque le chiffre d'affaire (CA) prévisionnel en 2<sup>e</sup> année de commercialisation est estimé inférieur à 50 millions d'euros, le choix

d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire (AIB) est laissé à la libre appréciation de l'industriel<sup>1</sup>.

Le CA toutes indications était évalué à [REDACTED] d'euros TTC en 2<sup>e</sup> de commercialisation du CBD lors du dépôt du dossier. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

#### **1.4. Conclusion de la commission**

Compte tenu de ce qui précède, la Commission de l'évaluation économique et de santé publique (CEESP) est d'avis que :

##### *Dans la population pédiatrique (2-17 ans ; 50 % de la population cible)*

- Compte tenu notamment de l'hypothèse favorable et non justifiée concernant la posologie du CBD, et de l'incertitude autour du nombre d'aidants et de la valorisation de leur utilité, les RDCR revendiqués par l'industriel sont fortement sous-estimés.
- En se fondant sur des scénarios réalisés par la HAS plus conservateurs et permettant de réduire l'incertitude autour des résultats, les RDCR pourraient atteindre des valeurs comprises entre 106 000 et 192 000 €/QALY dans la population pédiatrique SD, et entre 75 000 et 137 000 €/QALY dans la population pédiatrique SLG.

##### *Dans la population adulte (18-55 ans ; 50% de la population cible)*

- Dans la population adulte atteinte du SD, l'absence de données d'efficacité ne permet pas d'évaluer l'efficacité du CBD.
- Dans la population adulte atteinte du SLG, l'efficacité n'est pas démontrée compte tenu de l'incertitude majeure entourant les résultats, notamment en raison des données d'efficacité du CBD observées dans cette population.

La CEESP regrette que le questionnaire EQ-5D n'ait pas été intégré au protocole des essais cliniques, alors que ces essais sont considérés comme d'envergure dans la pathologie.

Par ailleurs, compte tenu de l'incertitude relative à l'efficacité du produit, une AIB aurait éclairé le décideur considérant l'estimation de l'industriel d'un CA annuel de [REDACTED] en 2<sup>e</sup> année de commercialisation du CBD.

#### **1.5. Données complémentaires attendues**

Des données complémentaires sont indispensables afin de corroborer les résultats présentés, portant sur :

- L'efficacité du traitement en fonction de l'âge d'initiation ;
- Le maintien de l'effet traitement à long terme ;
- Le gain d'utilité en cas de réponse au traitement spécifique aux patients et leurs aidants ;
- L'observance et les arrêts de traitements, notamment à long terme.

<sup>1</sup> Ministère des Solidarités et de la Santé. Accord cadre du 31/12/2015 entre le Comité économique des produits de santé et les entreprises du médicament (Leem) : « Les produits dont le chiffre d'affaires prévisionnel en deuxième année de commercialisation est supérieur à 50M€ doivent en outre avoir fourni à la CEESP et au Comité une analyse d'impact budgétaire en complément de l'étude médico-économique ». 2015. URL : [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord\\_cadre\\_version\\_definitive\\_20151231.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/accord_cadre_version_definitive_20151231.pdf)

## 2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux.

- Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.
- Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).
- Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

**Tableau : synthèse des réserves sur l'étude d'efficacité**

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Objectifs</b>			
Compte tenu de l'absence de donnée clinique pour la population adulte atteinte d'un SD et de l'absence d'arguments suffisants en faveur d'une « extrapolabilité » des résultats observés chez les enfants aux adulte, l'objectif de l'analyse d'efficacité du produit chez les patients atteints d'un SD doit être reformulé et restreint à la population pédiatrique (2-17 ans).		+	
<b>Population d'analyse</b>			
Compte tenu, (1) de l'absence de présentation, de discussion et d'analyse de sensibilité portant sur les possibles différences de résultats d'efficacité entre groupes d'âge, notamment dans la population SLG adulte, (2) des différences de prise en charge, de coûts et d'utilité associée aux aidants et (3) des résultats d'efficacité attendus être différents, => Deux sous-populations d'analyse sont pertinentes et doivent constituer l'analyse de référence : les enfants (2-17 ans), les adultes (18-55 ans). Les RDCR sur les populations globales ne sont pas interprétables.		+	
<b>Comparateurs</b>			
Composition de la thérapie conventionnelle : manque de précision sur la méthode de prise en compte des traitements en fonction des groupes d'âges, incohérences retrouvées entre la répartition « poolée » et les répartitions par groupe d'âge.	-		
Absence de prise en compte des thérapies non médicamenteuse.	-		
<b>Modélisation</b>			
Choix du critère d'efficacité retenu pour définir les états de santé et sous-états qui ne constitue pas le critère principal d'efficacité dans les essais cliniques. L'objectif de l'industriel était de développer un modèle plus précis pour capter les coûts et la qualité de vie associés à l'évolution de la maladie. Ce choix présente certaines limites et génère une forte incertitude du fait du manque de données pour l'alimenter.	-		
Définition des bornes des classes de fréquence de crises larges et potentiellement en faveur du produit évalué.	-		
Caractéristiques de la population simulée provenant des sous-groupes sous clobazam des essais GWPCARE2 et GWPCARE3 et non la population en ITT, ce qui amène à rompre les bénéfices de la randomisation.	-		
Alimentation du modèle par des données cliniques estimées sur des populations différentes de celles retenues en analyse de référence, qui favorise le cannabidiol dans la population adulte SLG, et dont l'incertitude n'est pas explorée. Les répartitions initiales par état de santé, les probabilités de transition, les taux d'arrêt de traitement, les probabilités de décès et la composition de la thérapie conventionnelle sont estimés en considérant un âge pivot de 12 ans, ce qui implique :		+	

- Pour la cohorte enfant (2-17 ans) d'utiliser les données estimées chez les 2-11 ans et 12-55 ans ; - Pour la cohorte adulte (18-55 ans) d'utiliser les données estimées chez les 12-55 ans.			
Faible niveau de preuve des données utilisées du cycle 2 au cycle 9 à partir de l'essai GWPCARE5 (essai non comparatif dont l'objectif est d'étudier la tolérance, résultats intermédiaires, sélection des sous-groupes d'intérêt non précisée), alors qu'il s'agit de la principale source pour estimer l'efficacité du cannabidiol dans la modélisation. Forte incertitude autour des extrapolations des données d'efficacité relative au-delà du cycle 1.		+	
Hypothèse favorable au produit qui considère que les patients non répondeurs sous cannabidiol arrêtent leur traitement après 12 mois, ce qui a un impact important sur les résultats dans la population SD enfant et qui n'est pas discuté.		+	
<b>Mesure et valorisation des états de santé</b>			
Méthode fragile d'ajustement des données d'utilité pour prendre en compte le nombre de jours sans crise.		+	
Elicitation des désutilités associées aux aidants reposant sur des vignettes et une approche de type VAS.		+	
Hypothèse d'un nombre d'aidants de 1,8 par patient reposant sur une justification fragile.	-		
<b>Mesure et valorisation des coûts</b>			
Absence de prise en compte d'une partie des transports (véhicules personnels).	-		
Manque de précision sur la méthode de mesure et de valorisation des séjours hospitaliers non programmés et se fondant sur l'avis consensuel de 3 experts.	-		
Incohérence entre la posologie considérée pour estimer un coût de traitement par cannabidiol et les posologies supérieures observées dans l'essai GWPCARE5 sur lesquelles reposent les données d'efficacité à partir du cycle 2. Les éléments présentés par l'industriel pour soutenir l'hypothèse d'efficacité équivalente entre les doses de 10 et 20 mg/kg/jour sont insuffisants, en particuliers pour le SD.		+	
Choix pour estimer les coûts d'institutionnalisation non alignés avec la désutilité appliquée aux aidants.	-		
<b>Validation externe</b>			
Ecart des proportions de patients sans crise sous cannabidiol entre le modèle et les données d'essai clinique à 1 an et 2 ans non discutés.	-		
Validation de la progression de la maladie dans le modèle par rapport aux données des essais cliniques non explorée.	-		
<b>Présentation des résultats</b>			
Absence d'analyse en scénario dans les populations SD enfant, SLG enfant et SLG adulte.		+	
Diagrammes de Tornado présentés dans le rapport ne correspondant pas aux populations SLG.	-		

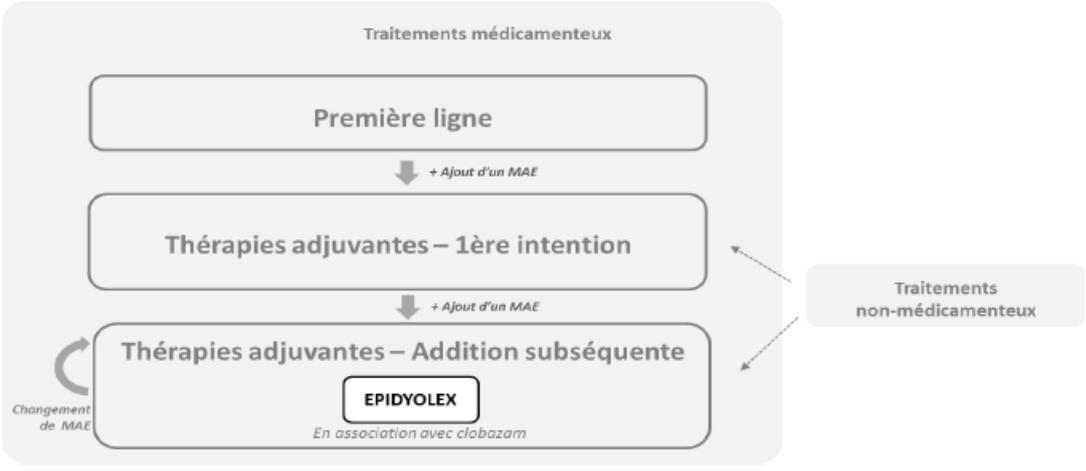
### 3. Annexe 1 – Contexte de la demande

#### 3.1. Contexte administratif

Objet	Description
Traitement	Epidyolex (cannabidiol), 100 mg/ml, solution buvable avec deux seringues de 1ml ou 5ml Epidyolex est un médicament orphelin : désignation orpheline pour le SD le 15 octobre 2014 (EU/3/14/1339) et pour le SLG le 20 mars 2017 (EU/3/17/1855). Epidyolex est un stupéfiant prescriptible uniquement sur ordonnance sécurisée, soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.
Laboratoire	GW Pharmaceuticals
Domaine thérapeutique	Epilepsie
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Collectivités et divers services publics et spécialités remboursables aux assurés sociaux
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 19/09/2019 En association à la thérapie conventionnelle incluant le clobazam dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD), chez des patients âgés de 2 ans et plus.
Indication demandée au remboursement	En association à la thérapie conventionnelle incluant le clobazam dans le traitement des crises d'épilepsie associées au SLG ou au SD, chez des patients âgés de 2 ans et plus, chez les patients <b>pharmaco-résistants</b> aux médicaments couramment ou précédemment utilisés.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III
Statut particulier	Médicament orphelin
ATU	558 ATU nominatives depuis décembre 2018 « en adjuvant au clobazam, traitement des convulsions insuffisamment contrôlées par les traitements actuels dans le syndrome de Lennox-Gastaut et dans le syndrome de Dravet ».
Prix revendiqué	Epidyolex : flacon de 100 mg/ml : [REDACTED] PFHT, [REDACTED] € PPTTC
Historique de rembrst	/
Estimations (industriel) - Population cible - Dépense moyenne/patient - Montants remboursables - CA annuel	Population cible : 4 415 (borne haute) - Chez les patients avec SD : entre 288 et 598 patients - Chez les patients avec SLG : entre 818 et 3 817 patients Population rejointe à 5 ans : [REDACTED] (borne haute) Dépense annuelle moyenne par patient au prix revendiqué : [REDACTED] € TTC Montant remboursable annuel attendu à 5 ans au prix revendiqué : [REDACTED] CA en 2 <sup>e</sup> année pleine de commercialisation : [REDACTED] d'euros TTC (sur la base des hypothèses suivantes : population cible d'environ 4 000 patients et taux de pénétration d'Epidyolex d'environ [REDACTED] %).
Prise en charge à l'étranger	Dans le cadre de l'indication du présent dossier, la spécialité est commercialisée et remboursée en Allemagne au prix de [REDACTED] € PFHT par flacon.

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaires d'utilisation ; CA : chiffre d'affaire ; HT : hors taxe ; SMR : service médical rendu ; TTC : toutes taxes comprises

### 3.2. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
<b>Mécanisme d'action du produit évalué</b>	Les mécanismes précis par lesquels Epidyolex exerce ses effets anticonvulsivants chez l'homme ne sont pas encore entièrement connus. Les données actuellement disponibles suggèrent qu'Epidyolex n'exerce pas ses effets par interaction avec les récepteurs cannabinoïdes (pas d'action activatrice ou inhibitrice sur les récepteurs CB1 et CB2). Il est probable que les actions anticonvulsives soient obtenues par inhibition de la recapture de l'adénosine et par la modulation de la concentration intracellulaire en Ca <sup>2+</sup> .
<b>Pathologie concernée</b>	Le SD et le SLG sont deux formes rares et sévères d'encéphalopathie épileptiques associant une épilepsie souvent pharmaco-résistante à des troubles du développement cognitif. Ces syndromes débutent souvent dans la petite enfance et se prolongent jusqu'à la vie adulte. Ils se caractérisent par la survenue de nombreuses crises convulsives de différents types (souvent généralisées pour le SD, hypertoniques ou atoniques pour le SLD) et par une régression intellectuelle profonde.
<b>Prise en charge thérapeutique</b>	<p>L'objectif des médicaments antiépileptiques (MAE) est de réduire la fréquence des crises afin de prévenir les risques fonctionnels et les séquelles neuropsychologiques. La prise en charge des patients pharmaco-résistants atteints du SD ou du SLG ne suit pas un algorithme de traitement prédéfini mais un ensemble d'options de traitements disponibles, ce qui conduit à une grande hétérogénéité des traitements administrés.</p> <p><u>Chez les patients atteints du SD</u> : la seule recommandation existante provient du NICE et recommande des MAE également recommandés comme traitements fréquemment prescrits au long cours par Orphanet. En France, le schéma de traitement serait :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Valproate de sodium ou topiramate</li> <li>- Valproate de sodium ou topiramate + clobazam</li> <li>- Valproate de sodium ou topiramate + clobazam + stiripentol</li> </ul> <p><u>Chez les patients atteints du SLG</u> : il existe un algorithme thérapeutique publié à la suite d'une conférence d'experts. Le valproate de sodium est recommandé comme traitement de première intention (sauf pour les femmes susceptibles d'être enceintes). En cas d'échec, le lamotrigine devrait être ajouté en complément du traitement. Si après l'ajout du lamotrigine, le contrôle des crises n'est toujours pas satisfaisant, l'ajout du rufinamide devra être envisagé. En cas d'échec de cette trithérapie, le choix d'un MAE en remplacement de le rufinamide ou en complément doit être discuté (clobazam, topiramate, et felbamate).</p>
<b>Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Epidyolex se positionne dans une population pharmaco-résistante de patients atteints d'un SD ou d'un SLG sous clobazam, après l'échec des traitements en association au traitement de 1ère intention.</p> <p><b>Figure 1. Positionnement d'Epidyolex dans la prise en charge actuelle</b></p>  <p><b>Abréviations : MAE : médicament antiépileptique</b></p>

### **3.3. Essais cliniques en cours**

A l'heure actuelle, GW Pharmaceuticals conduit des essais cliniques sur le CBD dans deux autres indications :

- Sclérose tubéreuse de Bourneville : un essai de phase 3 et un essai d'extension (GWPCARE6) ;
- Syndrome de Rett : un essai de phase 3 (ARCH).

## 4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'efficacité

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
<b>Objectif</b>	
<p>L'objectif de l'analyse est d'estimer l'efficacité d'Epidyolex (cannabidiol) en association avec le clobazam par rapport à la thérapie conventionnelle (TC) dans le traitement des crises épileptiques associées au syndrome de Dravet (SD) ou au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) des patients pharmacorésistants âgés de 2 ans et plus.</p>	<p>L'objectif de l'étude est cohérent avec la demande de remboursement dans cette inscription d'indication. Elle vise à évaluer l'efficacité pour l'ensemble de la population SD et SLG de 2 ans et plus, soit chez les enfants et les adultes.</p> <p><b>Réserve importante :</b> L'objectif pour les patients atteints d'un SD doit être reformulé et être restreint à la population pédiatrique (2-17 ans), compte tenu de l'absence de données cliniques pour la population adulte atteinte d'un SD.</p>
<b>Choix structurant</b>	
<p><b>Type d'analyse :</b> Principale : Analyse coût-utilité (QALY) Secondaire : Analyse coût-efficacité (année de vie)</p>	Conforme
<p><b>Perspective :</b> Collective (Assurance Maladie, assurance complémentaire, secteur médico-social incluant l'institutionnalisation de certains patients et aidants) <i>Analyses en scénario :</i> Aucune</p>	Conforme
<p><b>Horizon temporel :</b> 15 ans <i>Analyses en scénario :</i> 2, 5, 10, 20, 30 et 50 ans</p>	Acceptable compte tenu des données disponibles sur l'efficacité à long terme, c.à.d. absence de données comparatives au-delà de 3 mois et de données cliniques après 110 semaines (soient environ 2 ans).
<p><b>Actualisation :</b> 4% <i>Analyses en scénario :</i> 2,5%</p>	Conforme
<p><b>Population d'analyse :</b> Deux populations d'analyse différentes sont considérées : population SD et population SLG, quel que soit l'âge des patients. Les deux populations sont des patients pharmaco-résistants et traités par clobazam Pour chaque syndrome, l'analyse de référence considère une population globale de patients de 2 à 55 ans, constituée de plusieurs cohortes d'âge (avec données de coût et d'efficacité différentes) pondérées par la répartition observée des patients à traiter en France : 50% d'enfants et 50% d'adultes. Parmi les enfants, la répartition appliquée aux 2-6 ans, 7-11 ans et 12-17 ans provient de la répartition observée dans les essais cliniques.</p>	<p>La distinction de deux sous-populations d'analyse distinguant la population SD et la population SLG est justifiée (différences en termes de crises, d'âge et d'évolution de la maladie).</p> <p><b>Réserve importante :</b> Pour chaque syndrome, l'industriel fait le choix d'une analyse de référence sur la population totale, en poolant plusieurs cohortes de patients d'âge différent et en appliquant une répartition de ces cohortes à partir de ce qui est observé en pratique des patients à traiter (50% d'enfants / 50% d'adultes) et ce qui est observé dans les essais cliniques pour la répartition entre les cohortes « enfants ».</p>

Analyses en sous-population :

Pour chaque syndrome, des analyses groupées de plusieurs catégories d'âge sont réalisées et incluant des analyses de sensibilité :

- Les enfants : patients de 2 à 17 ans ;
- Les adultes : patients de 18 ans à 55 ans

Des analyses distinguant les catégories d'âge suivantes sont également présentées :

- Les patients de 2-5 ans ;
- Les patients de 6-11 ans ;
- Les patients de 12-17 ans ;
- Les patients de 18-55 ans.

Une analyse est également réalisée en considérant deux sous-populations en prenant comme coupure l'âge de 12 ans : patients de 2 à 11 ans et patients de 12 à 55 ans (en lien avec les données d'efficacité qui sont différentes pour les 2-11 ans et les 12-55 ans).

Ces analyses en sous-populations permettent de prendre en compte les coûts de traitements du cannabidiol qui dépendent du poids des patients, des prises en charge différentes ainsi que la composition de la thérapie conventionnelle qui n'est pas équivalente en fonction de l'âge.

À la suite de l'échange technique, l'industriel n'a pas fourni d'analyse avec une seule cohorte incidente démarrant à l'âge moyen d'initiation du cannabidiol, considérant que l'âge d'initiation était très variable. Cependant, la cohorte unique n'apparaît pas pertinente compte tenu des différences d'efficacité, de prise en charge, de ressources consommées et d'utilité des aidants.

Par ailleurs, l'industriel n'a pas souhaité considérer en analyse de référence des sous-populations pertinentes en fonction de l'âge, considérant que, bien que des différences numériques d'efficacité selon l'âge existent, il n'y a pas de différences statistiques significatives et que l'âge n'est pas attendu être un facteur déterminant de l'efficacité du traitement.

Pourtant, deux sous-populations pertinentes sont à prendre en compte :

- en termes de mesure de l'effet traitement, il apparaît dans les CSR des essais GWPCARE2 et GWPCARE3 que l'âge est un facteur qui semble modifier l'effet traitement. Dans GWPCARE2, la variation de la fréquence des crises par rapport au placebo (bras 10 mg/kg/jour) est moindre chez les 2-6 ans par rapport aux 6-13 ans et plus de 13 ans (CSR GWPCARE2 p188). Dans GWPCARE3, aucun différentiel significatif d'efficacité n'a été mis en évidence chez les adultes, contrairement aux adolescents de 12-17 ans (CSR GWPCARE3 p.543). De plus, les groupes d'âge constituent dans ces 2 essais des groupes de stratification pour la randomisation. Même si les analyses en sous-groupes sont des analyses descriptives, les différences d'efficacité observées par groupes d'âge sont pertinentes à prendre en compte dans la modélisation.

- en termes de mesure des ressources consommées : la composition de la thérapie conventionnelle n'est pas la même selon l'âge du patient, ainsi que la prise en charge de la pathologie et de ses complications, ainsi que le recours possible à l'institutionnalisation.

- en termes de profil clinique, les éventuelles différences en fonction de l'âge, notamment sur le nombre de crises par mois, ne sont pas discutées. Dans le cadre du SLG, tous les patients continuent de faire des crises en vieillissant même si la fréquence de celles-ci a tendance à diminuer. Dans le cadre du SD, cette information n'est pas précisée.

Ainsi, les résultats d'efficacité et d'efficacité sont attendus être différents en fonction de l'âge des patients. Deux sous-populations sont pertinentes à prendre en compte et constituent la nouvelle analyse de référence : les enfants de 2 à 17 ans et les adultes de 18 à 55 ans. Dans le cadre de la population SD, seule l'analyse réalisée chez les enfants est pertinente.

	Compte tenu de la définition des sous-populations qui sont pertinentes à prendre en compte, l'application d'une répartition, pondérant chaque sous-population pour obtenir un résultat global moyen, n'est pas adaptée dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité.
<p><b>Options comparées</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Interventions : cannabidiol + thérapie conventionnelle incluant le clobazam ;</li> <li>- Comparateurs : placebo + thérapie conventionnelle incluant le clobazam.</li> </ul> <p>La composition de la thérapie conventionnelle se fonde sur les données disponibles dans les essais cliniques portant sur le SD (GWPCARE2) et le SLG (GWPCARE3), en distinguant les patients de moins de 12 ans et de plus de 12 ans. Les médicaments dont le seuil d'utilisation est inférieur à 10% et ceux ne disposant pas d'AMM en France sont exclus.</p> <p>La composition de la thérapie conventionnelle est stable tout au long de l'horizon temporel.</p> <p>Les thérapies non médicamenteuses, telles que les interventions chirurgicales du nerf vague et/ou un régime cétogène au traitement médicamenteux, ne sont pas prises en compte dans les alternatives.</p>	<p><b>Réserve mineure</b> : La composition de la TC diffère selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'âge des patients : distinction prise en compte dans le modèle entre les patients de 2-11 ans et patients de 12-55 ans. Les répartitions prise en compte pour chacun de ces groupes d'âge montrent des incohérences par rapport aux répartitions observées chez les 2-6 ans, 6-11 ans, 12-17 ans et 18-55 ans dans les essais cliniques. La méthode adoptée pour obtenir les répartitions « moyennes » des 2-11 ans et des 12-55 ans n'est pas précisée.</li> <li>- Le bras de traitement des essais GWPCARE2 et GWPCARE3 : ces différences de répartition ne sont pas prises en compte puisque la thérapie conventionnelle considérée se fonde sur les données groupées des deux bras. Ce choix a un impact sur les coûts entre les deux bras qui n'est pas mesurable.</li> </ul> <p><b>Réserve mineure</b> : Absence des alternatives non médicamenteuses : les pourcentages d'utilisation de ces thérapies dans les essais GWPCARE2 et GWPCARE3 ne sont pas si faibles ; les proportions de recours à ces thérapies ne sont pas équilibrées entre les deux bras de traitement dans le SLG (GWPCARE3). L'impact sur les coûts aurait dû être pris en compte, sachant que l'efficacité de ces thérapies est captée par l'utilisation des données individuelles des essais GWPCARE2 et GWPCARE3.</p> <p>L'impact sur les résultats d'efficacité est attendu être limité.</p>
<b>Modélisation</b>	
<p><b>Population simulée</b></p> <p>&gt; <u>SD</u> : patients inclus dans l'essai GWPCARE2 et traités par clobazam dans le bras CBD 10mg/kg/jour et dans le bras placebo (sous-groupe de la population ITT – 64%)</p> <p>&gt; <u>SLG</u> : patients inclus dans l'essai GWPCARE3 et traités par clobazam dans le bras CBD 10mg/kg/jour et dans le bras placebo (sous-groupe de la population ITT – 49%)</p> <p>Pour la population SD et SLG, la population simulée est divisée en 4 catégories d'âge (2-5ans, 6-11 ans, 12-17 ans, 18-55 ans) afin de prendre un âge moyen et un poids moyen par catégorie d'âge.</p>	<p><b>Réserve mineure</b> : La prise en compte des sous-groupes sous clobazam et non la population en ITT amène à rompre les bénéfices de la randomisation. Impact attendu de ce choix :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aucune différence importante notée entre la population ITT et les sous-groupes de patients traités par clobazam concernant la répartition des patients par classe d'âge dans chacun des deux bras. En revanche, il n'est pas possible de savoir si des différences existent dans les caractéristiques des patients traités par clobazam par rapport à la population ITT en fonction de la classe d'âge.</li> <li>- Le clobazam ne constitue pas un facteur modificateur de l'effet traitement : le test d'interaction, testant la différence entre le HR de CBD</li> </ul>

<p>Aucune donnée française n'est disponible pour étudier la représentativité de la population simulée.</p> <p><u>Analyses en scénario</u> : poids médian</p>	<p>10mg/kg/jour versus placebo sans clobazam et le HR de CBD 10mg/kg/jour versus placebo avec clobazam, n'est pas statistiquement significatif.</p> <p>Caractéristiques de la population simulée SD : en lien avec la requalification de l'objectif, le groupe d'âge des plus de 18 ans n'est pas pertinent.</p>																						
<p><b>Structure du modèle</b> : Modèle de Markov.</p> <p><b>Etats du modèle</b> :</p> <p>5 états de santé principaux définis par la fréquence des crises convulsives pour le SD et des crises avec chute pour le SLG.</p> <p>3 sous-états de santé définis par le nombre de jours sans crise.</p> <table border="1" data-bbox="201 550 1153 933"> <thead> <tr> <th>SD</th> <th>SLG</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><b>Etats de santé principaux</b></td> </tr> <tr> <td>N'avoir aucune crise par mois</td> <td>N'avoir aucune crise par mois</td> </tr> <tr> <td>Avoir ≤ 8 crises par mois</td> <td>Avoir ≤ 45 crises par mois</td> </tr> <tr> <td>Avoir entre &gt; 8 et ≤ 25 crises par mois</td> <td>Avoir entre &gt; 45 et ≤ 110 crises par mois</td> </tr> <tr> <td>Avoir &gt; 25 crises par mois</td> <td>Avoir &gt; 110 crises par mois</td> </tr> <tr> <td>Décès</td> <td>Décès</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><b>Sous-états de santé : nb de jours sans crise</b></td> </tr> <tr> <td>Avoir ≤ 18 jours sans crise par mois</td> <td>Avoir ≤ 3 jours sans crise par mois</td> </tr> <tr> <td>Avoir entre &gt; 18 et ≤ 24 jours sans crise par mois</td> <td>Avoir entre &gt; 3 et ≤ 15 jours sans crise par mois</td> </tr> <tr> <td>Avoir &gt; 24 jours sans crise par mois</td> <td>Avoir &gt; 15 jours sans crise par mois</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Durée des cycles</b> : 3 mois</p> <p><b>Événements intercurrents</b> : les événements indésirables et les arrêts de traitement.</p> <p><b>Méthode d'extrapolation</b> :</p> <p><u>Bras cannabidiol</u> : la dernière répartition observée à 27 mois (9<sup>ème</sup> cycle) est appliquée sur toute la durée de simulation restante.</p> <p><u>Bras placebo</u> : la dernière répartition observée à 3 mois (fin du cycle 1) est appliquée sur toute la durée de simulation restante.</p> <p>Pour prendre en compte la possible évolution de la pathologie au-delà de 27 mois (perte d'efficacité ou efficacité insuffisante), des arrêts de traitement sont appliqués.</p>	SD	SLG	<b>Etats de santé principaux</b>		N'avoir aucune crise par mois	N'avoir aucune crise par mois	Avoir ≤ 8 crises par mois	Avoir ≤ 45 crises par mois	Avoir entre > 8 et ≤ 25 crises par mois	Avoir entre > 45 et ≤ 110 crises par mois	Avoir > 25 crises par mois	Avoir > 110 crises par mois	Décès	Décès	<b>Sous-états de santé : nb de jours sans crise</b>		Avoir ≤ 18 jours sans crise par mois	Avoir ≤ 3 jours sans crise par mois	Avoir entre > 18 et ≤ 24 jours sans crise par mois	Avoir entre > 3 et ≤ 15 jours sans crise par mois	Avoir > 24 jours sans crise par mois	Avoir > 15 jours sans crise par mois	<p><b>Structure du modèle et choix des critères pour définir les états de santé - Réserve mineure</b></p> <p>Le choix d'un modèle complexe pour capturer de façon fine l'impact sur la qualité de vie et les coûts, notamment au travers du nombre de jours sans crise, a pour conséquence d'apporter de l'incertitude autour des résultats dûe aux éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'évolution du nombre de crises qui n'est pas le critère principal d'efficacité dans les essais cliniques (le critère principal étant la réduction en pourcentage du nombre de crises par rapport à l'initiation) ;</li> <li>- l'impossibilité de valoriser les états de santé et sous-états de santé avec un questionnaire EQ-5D que ce soit via une étude d'élicitation des préférences ou via la littérature ;</li> <li>- la difficulté de valider les sorties du modèle (pas de comparaison directe possible avec les données des essais cliniques, pas de comparaison possible avec la littérature) ;</li> <li>- la difficulté ou l'impossibilité d'explorer l'incertitude notamment sur l'extrapolation des données cliniques à long terme.</li> </ul> <p>La volonté de développer un modèle plus précis pour capturer de façon adaptée la qualité de vie et les coûts est notée. Cependant, le choix de modèle est à mettre en balance avec l'incertitude apportée et la nécessité de pouvoir le valider et explorer l'incertitude.</p> <p><b>Définition des bornes des classes de fréquence de crises - Réserve mineure</b></p> <p>Les bornes choisies pour définir les classes de fréquence de crises définis sont larges, ne suivent aucun rationnel clinique et peuvent être en faveur du produit évalué. Aucune analyse de sensibilité n'est menée.</p> <p>Au vu du peu de mouvements observés des patients entre les états de santé, il n'est pas certain que l'étendue des classes de fréquences de crises choisie par l'industriel permettent de capter de façon fine les résultats de santé. En effet, dans la population SLG, le choix des bornes dans les états de santé les moins sévères ne permet pas de discriminer</p>
SD	SLG																						
<b>Etats de santé principaux</b>																							
N'avoir aucune crise par mois	N'avoir aucune crise par mois																						
Avoir ≤ 8 crises par mois	Avoir ≤ 45 crises par mois																						
Avoir entre > 8 et ≤ 25 crises par mois	Avoir entre > 45 et ≤ 110 crises par mois																						
Avoir > 25 crises par mois	Avoir > 110 crises par mois																						
Décès	Décès																						
<b>Sous-états de santé : nb de jours sans crise</b>																							
Avoir ≤ 18 jours sans crise par mois	Avoir ≤ 3 jours sans crise par mois																						
Avoir entre > 18 et ≤ 24 jours sans crise par mois	Avoir entre > 3 et ≤ 15 jours sans crise par mois																						
Avoir > 24 jours sans crise par mois	Avoir > 15 jours sans crise par mois																						

	<p>l'effet relatif du traitement en fonction du nombre de crises mensuel : il y a une proportion de patients plus importante dans les états les moins sévères pour le bras cannabidiol par rapport au bras placebo mais avec un nombre moyen de crises plus élevé.</p> <p>L'industriel indique que les faibles effectifs qu'auraient engendré des classes plus fines n'auraient pas permis de garantir la puissance suffisante pour conduire les analyses, cependant il ne fournit aucune donnée pour confirmer cela.</p> <p><b>Hypothèse d'extrapolation au-delà du 1<sup>er</sup> cycle pour le placebo et du 9<sup>ème</sup> cycle pour le cannabidiol</b></p> <p>En l'absence de données au-delà du 1<sup>er</sup> cycle pour le bras placebo, une incertitude persiste sur un éventuel effet supplémentaire dans bras de traitement placebo + thérapie conventionnelle, notamment pour la population SLG. Une analyse de sensibilité considérant un gain d'efficacité pour le bras placebo entre le cycle 2 et le cycle 3 dans la population SLG a été demandée en échange technique ; l'industriel n'a pas souhaité réaliser cette analyse considérant que l'effet placebo se stabilisait dès les 5 premières semaines dans les essais de phase III.</p> <p>L'hypothèse de maintien des patients traités par cannabidiol dans le dernier état de santé observé à la fin du 9<sup>ème</sup> cycle apparaît raisonnable, compte tenu de la stabilité observée dans les répartitions des patients dans l'essai GWPCARE5.</p>																																		
<p><b>Données d'efficacité et probabilités de transition</b></p> <p>&gt; Répartition initiale des patients dans les états de santé du modèle</p> <p>Source : GWPCARE2 pour la population SD et GWPCARE3 pour la population SLG. Aucun patient ne débute dans l'état « sans crise ».</p> <table border="1" data-bbox="201 1045 1153 1420"> <thead> <tr> <th>Population SD</th> <th>Sous-état de santé : nombre de jours sans crise convulsive / mois</th> <th>&lt; 12 ans</th> <th>≥12 ans</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">Avoir ≤ 8 crises convulsives / mois</td> <td></td> <td><b>41,94%</b></td> <td><b>34,78%</b></td> </tr> <tr> <td>Avoir ≤ 18 jours sans crise</td> <td>0%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Avoir entre &gt; 18 et ≤ 24 jours sans crise</td> <td>73,08%</td> <td>87,50%</td> </tr> <tr> <td>Avoir &gt; 24 jours sans crise</td> <td>26,92%</td> <td>12,50%</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Avoir entre &gt; 8 et ≤ 25 crises convulsives / mois</td> <td></td> <td><b>27,42%</b></td> <td><b>30,43%</b></td> </tr> <tr> <td>Avoir ≤ 18 jours sans crise</td> <td>47,06%</td> <td>28,57%</td> </tr> <tr> <td>Avoir entre &gt; 18 et ≤ 24 jours sans crise</td> <td>47,06%</td> <td>71,43%</td> </tr> <tr> <td>Avoir &gt; 24 jours sans crise</td> <td>5,88%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td><b>30,65%</b></td> <td><b>34,78%</b></td> </tr> </tbody> </table>	Population SD	Sous-état de santé : nombre de jours sans crise convulsive / mois	< 12 ans	≥12 ans	Avoir ≤ 8 crises convulsives / mois		<b>41,94%</b>	<b>34,78%</b>	Avoir ≤ 18 jours sans crise	0%	0%	Avoir entre > 18 et ≤ 24 jours sans crise	73,08%	87,50%	Avoir > 24 jours sans crise	26,92%	12,50%	Avoir entre > 8 et ≤ 25 crises convulsives / mois		<b>27,42%</b>	<b>30,43%</b>	Avoir ≤ 18 jours sans crise	47,06%	28,57%	Avoir entre > 18 et ≤ 24 jours sans crise	47,06%	71,43%	Avoir > 24 jours sans crise	5,88%	0%			<b>30,65%</b>	<b>34,78%</b>	<p><b>Méthode d'estimation des répartitions initiales et des probabilités de transition avec un âge pivot de 12 ans - Réserve importante</b></p> <p>Compte tenu de l'identification de deux sous-populations pertinentes (enfants de moins de 18 ans / adultes de plus de 18 ans), la coupure à 12 ans pour estimer les répartitions initiales et les probabilités de transition n'est pas justifiée et présente des limites pour évaluer l'efficacité dans les sous-populations pertinentes, notamment dans la population SLG, qui implique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pour la cohorte enfant (2-17 ans) d'utiliser les données d'efficacité estimées chez les 2-11 ans et 12-55 ans ;</li> <li>- pour la cohorte adulte (18-55 ans) d'utiliser les données d'efficacité estimées chez les 12-55 ans.</li> </ul> <p>⇒ Argument d'un faible effectif pour considérer un âge pivot à 18 ans insuffisant, compte tenu des effectifs par groupe d'âge dans GWP-CARE5 chez les patients atteints du SLG :</p>
Population SD	Sous-état de santé : nombre de jours sans crise convulsive / mois	< 12 ans	≥12 ans																																
Avoir ≤ 8 crises convulsives / mois		<b>41,94%</b>	<b>34,78%</b>																																
	Avoir ≤ 18 jours sans crise	0%	0%																																
	Avoir entre > 18 et ≤ 24 jours sans crise	73,08%	87,50%																																
	Avoir > 24 jours sans crise	26,92%	12,50%																																
Avoir entre > 8 et ≤ 25 crises convulsives / mois		<b>27,42%</b>	<b>30,43%</b>																																
	Avoir ≤ 18 jours sans crise	47,06%	28,57%																																
	Avoir entre > 18 et ≤ 24 jours sans crise	47,06%	71,43%																																
	Avoir > 24 jours sans crise	5,88%	0%																																
		<b>30,65%</b>	<b>34,78%</b>																																

<b>Avoir &gt;25 crises convulsives / mois</b>	Avoir ≤ 18 jours sans crise	100%	87,50%
	Avoir entre > 18 et ≤ 24 jours sans crise	0%	12,50%
	Avoir > 24 jours sans crise	0%	0%

Population SLG	Sous-état de santé : nombre de jours sans crise convulsive / mois	< 12 ans	≥12 ans
<b>Avoir ≤ 45 crises avec chute / mois</b>		19,44%	28,95%
	Avoir ≤ 3 jours sans crise	14,29%	9,09%
	Avoir entre > 3 et ≤ 15 jours sans crise	0%	63,64%
<b>Avoir entre &gt; 45 et ≤ 110 crises avec chute / mois</b>	Avoir > 15 jours sans crise	85,71%	27,27%
		36,11%	44,74%
	Avoir ≤ 3 jours sans crise	92,31%	64,71%
<b>Avoir &gt;110 crises avec chute / mois</b>	Avoir entre > 3 et ≤ 15 jours sans crise	7,69%	29,41%
	Avoir > 15 jours sans crise	0%	5,88%
		44,44%	26,32%
<b>Avoir &gt;110 crises avec chute / mois</b>	Avoir ≤ 3 jours sans crise	93,75%	100%
	Avoir entre > 3 et ≤ 15 jours sans crise	6,25%	0%
	Avoir > 15 jours sans crise	0%	0%

#### >Estimation des probabilités de transition

Pour les deux bras de traitement, les probabilités de transition ont été estimées en distinguant les moins de 12 ans, des plus de 12 ans.

Pour le bras cannabidiol :

- Cycle 1 : mouvements observés dans les bras de traitement CBD 10 mg/kg/jour des essais GWPCARE2 et GWPCARE3 entre l'initiation et la fin des essais.
- Cycle 2 à cycle 9 : mouvements de patients observés dans l'essai d'extension GWPCARE5 tous les 3 mois.
- Au-delà du 9<sup>ème</sup> cycle : maintien des patients dans leur dernier état de santé

Pour le bras placebo :

- Cycle 1 : mouvements observés dans les bras de traitement placebo des essais GWPCARE2 et GWPCARE3 entre l'initiation et la fin des essais.
- Au-delà du 1<sup>er</sup> cycle : maintien des patients dans leur dernier état de santé

La répartition des patients dans les sous-états de santé (nombre de jours sans crise), par classe de fréquences de crises par mois, est prise en compte à

- Avec l'approche choisie par l'industriel :
    - 2-12 ans : 42 patients
    - 12-55 ans : 55 patients
- Vs.
- En distinguant enfants et adultes :
    - 2-17 ans : 64 patients
    - 18-55 ans : 33 patients

À la suite de l'échange technique : l'industriel n'a pas fourni les données d'efficacité chez les 2-17 ans et les 18-55 ans et n'a pas discuté les différences de profil clinique et d'efficacité entre les 12-17 ans (adolescents) et les 18-55 ans (adultes).

Or : dans le CSR de l'essai GWPCARE3 dans la population SLG (cf. analyse critique sur la population d'analyse) des différences d'effet traitement existent entre les adolescents (12-17 ans) et les adultes (18-55 ans) - aucun différentiel significatif d'efficacité par rapport au placebo n'est mis en évidence chez les adultes, contrairement aux adolescents.

Le choix de l'industriel de « pooler » les données des 12-17 ans et des 18-55 ans pour dériver les probabilités de transition des adultes a pour effet de favoriser le cannabidiol et de ne pas prendre en compte l'efficacité non démontrée chez les adultes. L'incertitude autour de cette hypothèse n'est pas explorée.

#### Répartition initiale

Les répartitions initiales des patients dans les états et sous-états de santé du modèle proviennent des données groupées des bras CBD 10mg/kg/jour et placebo des essais GWPCARE2 et GWPCARE3 pour le SD et le SLG respectivement. Bien que des différences numériques de répartition entre les deux bras de traitement sont notées, aucune différence statistique significative n'a été mise en évidence.

#### Probabilités de transition

Le fait de considérer les essais cliniques GWPCARE2 et GWPCARE3 uniquement à l'initiation et à la fin de l'essai (cycle de 3 mois) implique que les éventuels mouvements entre l'initiation et la fin de l'essai ne sont pas pris en compte.

**Réserve importante** : du cycle 2 au cycle 9, les données de l'essai d'extension GWPCARE5 sont utilisées pour estimer les probabilités de transition du bras cannabidiol. L'essai GWPCARE5 inclut les patients des essais de phase 2 et 3 à double insu sur SD et SLG souhaitant

l'initiation des essais GWPCARE2 et GWPCARE3 et à la fin de ces essais. La variation de cette répartition est différente selon le bras de traitement cannabidiol ou placebo et permet de prendre en compte l'effet des traitements sur la répartition du moment des crises dans le mois.

Au-delà du 1er cycle, cette même répartition est appliquée sur toute la durée de la simulation.

#### > Les probabilités de décès

Les patients atteints de SD ou SLG ont un risque de mortalité plus élevé que la population générale, en raison du risque de mort subite et inexplicée en épilepsie (MSIE) et du risque de décès non-MSIE associé aux conséquences directes et indirectes de l'épilepsie.

	<12 ans		>12 ans		Source
	MSIE	Non MSIE	MSIE	Non MSIE	
Aucune crise par mois	0,10%	0,07%	0,10%	0,07%	Application d'un RR de décès (pas de crises vs avoir des crises) = 0,42 Trinka et al (2013)
Autres classes de fréquences de crises/ mois	0,23%	0,16%	0,23%	0,16%	Cooper et al (2016)

#### Analyse en scénario :

- Corrélation entre la mortalité et la fréquence des crises (application d'un risque relatif qui augmente la mortalité avec la fréquence des crises)
- Risque relatif atténué des patients de plus de 12 ans sans crises par rapport à ceux ayant des crises (RR de 0,71)

#### **Estimation des fréquences d'événements indésirables**

Sélection : EIG reportés au moins une fois chez les patients traités par clobazam et ayant reçu le cannabidiol 10mg/kg/jour dans les essais GWPCARE2 et GWPCARE3 pour le SD et le SLG respectivement. Les autres EIG survenus au moins une fois dans l'essai GWPCARE5 ne sont pas pris en considération.

Méthode d'estimation des probabilités :

- Pour le cycle 1 : fréquences observées dans les essais GWPCARE2 et GWPCARE3 pour les bras CBD et placebo.
- Pour les cycles 2 à 9 : fréquences observées dans l'essai GWPCARE5 pour les bras CBD. Aucun EIG appliqué au bras placebo.
- Au-delà du cycle 9 : aucun EIG appliqué au bras CBD.

poursuivre le traitement par CBD sur une durée de 3 ans. Il s'agit d'un essai en ouvert, multicentrique, non contrôlé et non comparatif sur une large population ; seuls des résultats intermédiaires à 2 ans étaient disponibles au moment de la soumission.

L'utilisation de ces données présente des limites : (1) essai non comparatif avec résultats intermédiaires dont l'objectif est d'étudier la tolérance du CBD, (2) groupe de patients sélectionnés pour estimer les probabilités de transition non présentée par l'industriel.

#### **Probabilité de décès**

Probabilités identiques de décès quel que soit l'âge alors que ces probabilités de décès sont estimées à partir de l'étude de Cooper et al chez de jeunes patients (décès observés chez des patients de 0 à 20 ans) et qu'il est connu que le risque de mortalité est plus élevé chez les patients épileptiques jeunes et dans les premières années qui suivent l'apparition du syndrome.

EIG sélectionnés uniquement à partir des événements survenus au moins une fois dans le bras CBD 10mg/kg/jour dans les essais GWPCARE2 et GWPCARE3 : 11 EIG pour le SD et 11 EIG pour le SLG.

Ces EIG sont modélisés pour le 1er cycle du modèle, mais également pour les cycles 2 à 9. Pourtant, un nombre d'EIG beaucoup plus importants sont survenus au moins une fois dans l'étude d'extension GWPCARE5 et auraient dû être modélisés du cycle 2 à 9, ou à minima comparé par rapport à ce qui a été retenue en analyse de référence.

Les informations fournies lors de l'échange technique ne sont pas suffisantes pour connaître le pourcentage d'EIG modélisés par rapport à ce qui est observé dans les essais ; cependant il semblerait d'après l'industriel que les proportions d'EIG modélisés pour le cannabidiol serait en défaveur de ce dernier.

<p><u>Analyses en scénario</u> : EIG sur tout l'horizon temporel dans le bras CBD.</p>																						
<p><b>Estimation des taux d'arrêt de traitement</b></p> <p>(1) Taux d'arrêt appliqués à chaque cycle, selon l'état de santé et l'âge (-12 / +12 ans) : ils proviennent des taux d'arrêts de traitement observés dans les essais GWPCARE2 et GWPCARE3 pour le cycle 1 (identique quelle que soit la fréquence de crises) et l'essai d'extension GWPCARE5 à partir du cycle 2 jusqu'au cycle 9 (varie en fonction de la fréquence des crises). Un taux d'arrêt de 0,50% est considéré pour les patients sans crise, du cycle 2 au cycle 9. Au-delà du cycle 9, des hypothèses sont posées.</p> <p>(2) Une règle d'arrêt de traitement à 12 mois : les patients ayant moins de 30% de réduction dans la fréquence de leurs crises à 12 mois par rapport à l'initiation, arrêtent le cannabidiol. Les proportions de patients concernés proviennent de l'essai d'extension GWPCARE5.</p> <p>Les patients qui arrêtent le traitement sont maintenus dans leur état de santé et ont les probabilités de transition du bras placebo au cycle suivant.</p> <p><u>Analyses en scénario</u> : règle d'arrêt du traitement à 6 mois.</p>	<p>La prise en compte des arrêts de traitement est adaptée et permet à la fois de prendre en compte les arrêts de traitement pour événements indésirables mais aussi les arrêts pour faible efficacité. Ces taux d'arrêt de traitement peuvent aussi pallier, à partir du 9ème cycle, à l'hypothèse d'absence de diminution de l'efficacité.</p> <p>Le choix d'une règle d'arrêt du traitement à 12 mois, plutôt que 6 mois est un choix fragile et a un impact important sur les résultats d'efficacité, en faveur du produit évalué.</p>																					
<b>Mesure et valorisation des utilités</b>																						
<p><b>Patients</b> : L'utilité dépend du nombre de crises par mois ainsi que du nombre de jours sans crise par mois. Aucune donnée d'EQ-5D n'a été collectée dans les essais cliniques, l'industriel a eu recours à la littérature. <u>Source</u> : Verdian <i>et al.</i> 2008 + hypothèses : la valeur d'utilité des sous-états en fonction du nombre de jours sans crise est égale à la valeur d'utilité dans Verdian 2008 plus ou moins <math>1,96\sigma</math> (avec <math>\sigma</math> l'écart type des valeurs d'utilité observé dans les états de santé issu de Verdian 2008, soit 0,03). Les valeurs sont supposées identiques pour SD et SLG.</p> <p><b>Valeurs d'utilité utilisées pour les patients en analyse de référence</b></p> <table border="1" data-bbox="201 1165 1153 1412"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Nombre de crises / mois</th> <th colspan="2">Jours sans crise / mois</th> <th rowspan="2">Verdian 2008 ajusté*</th> </tr> <tr> <th>Si SD</th> <th>Si SLG</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Aucune crise</td> <td>Jours = 30</td> <td>Jours = 30</td> <td>0,699</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Si SD : 0 &lt; crises ≤ 8 Si SLG : 0 &lt; crises ≤ 45</td> <td>24 &lt; Jours ≤ 29</td> <td>15 &lt; Jours ≤ 29</td> <td>0,664</td> </tr> <tr> <td>18 &lt; Jours ≤ 24</td> <td>3 &lt; Jours ≤ 15</td> <td>0,605</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Jours ≤ 18</td> <td>Jours ≤ 3</td> <td>0,546</td> </tr> </tbody> </table>	Nombre de crises / mois	Jours sans crise / mois		Verdian 2008 ajusté*	Si SD	Si SLG	Aucune crise	Jours = 30	Jours = 30	0,699	Si SD : 0 < crises ≤ 8 Si SLG : 0 < crises ≤ 45	24 < Jours ≤ 29	15 < Jours ≤ 29	0,664	18 < Jours ≤ 24	3 < Jours ≤ 15	0,605		Jours ≤ 18	Jours ≤ 3	0,546	<p><b>Patients</b></p> <p>L'absence de collecte de données de qualité de vie exploitables dans les essais cliniques, et en particulier d'EQ-5D, limite fortement l'analyse de l'efficacité du produit.</p> <p>Les données d'utilité issues des questionnaires spécifiques à la pathologie dans les essais GWPCARE2 et GWPCARE3 ne montrent pas d'avantage en termes de qualité de vie du cannabidiol par rapport à la thérapie conventionnelle (absence de hiérarchisation de ces critères).</p> <p>Le choix d'une structure de modèle complexe afin de capturer l'impact du produit sur le nombre de jours sans crise rend difficile la valorisation des états de santé et augmente l'incertitude autour des résultats.</p> <p><b>Réserve importante</b> : L'approche utilisée pour valoriser les sous-états de santé en fonction du nombre de jours sans crise est fragile, et génère une forte incertitude (variation de 20% du RDCR).</p> <p>L'hypothèses de scores d'utilité équivalents entre le SLG et le SD, formulée en l'absence de données dans le SD, est une limite de l'analyse.</p> <p><b>Aidants</b></p>
Nombre de crises / mois		Jours sans crise / mois			Verdian 2008 ajusté*																	
	Si SD	Si SLG																				
Aucune crise	Jours = 30	Jours = 30	0,699																			
Si SD : 0 < crises ≤ 8 Si SLG : 0 < crises ≤ 45	24 < Jours ≤ 29	15 < Jours ≤ 29	0,664																			
	18 < Jours ≤ 24	3 < Jours ≤ 15	0,605																			
	Jours ≤ 18	Jours ≤ 3	0,546																			

Si SD : 8 < crises ≤ 25 Si SLG : 45 < crises ≤ 110	24 < Jours ≤ 29	15 < Jours ≤ 29	0,520
	18 < Jours ≤ 24	3 < Jours ≤ 15	0,461
	Jours ≤ 18	Jours ≤ 3	0,402
Si SD : 25 < crises Si SLG : 110 < crises	24 < Jours ≤ 29	15 < Jours ≤ 29	0,452
	18 < Jours ≤ 24	3 < Jours ≤ 15	0,393
	Jours ≤ 18	Jours ≤ 3	0,334

\* Valeurs supposées identiques pour SD et SLG.

*Analyses en scénario* : cf. patients

Le Tableau 23 présente les données d'utilité associées aux patients utilisées en analyse de référence et de sensibilité

### Tableau 23

- Verdian *et al.* 2008 sans ajustement
- Lachaine *et al.* 2014
- Radu *et al.* 2019 : Etude GW Pharmaceutical Royaume-Uni à partir de vignette et de la méthode VAS
- Etude GW Pharmaceutical France à partir de vignette et de la méthode VAS

**Aidant** : Un gain d'utilité est supposé pour les aidants en fonction du nombre de crises par mois. L'industriel fait l'hypothèse qu'un patient est encadré par 1,8 aidants en moyenne.

*Source* : Etude GW Pharmaceuticals France (VAS + vignettes)

### Valeurs d'utilité utilisées pour les aidants en analyse de référence

Nb crises / mois	SD		SLG	
	Non instit.	Instit.	Non instit.	Instit.
Utilité : Aucune crise	0,768			
SD : 0 < crises ≤ 8 SLG : 0 < crise ≤ 45	-0,000		-0,000	
SD : 8 < crises ≤ 25 SLG : 45 < crises ≤ 110	-0,288	-0,144	-0,232	-0,116
SD : 25 < crises SLG : 110 < crises	-0,328	-0,164	-0,299	-0,15

Instit. : (patient) institutionnalisé

*Analyses en scénario* : En supposant 0 aidant.

> **Effets indésirables (EI)** : La valeur moyenne des décrets d'utilité est identique pour tous les EI, à savoir -0,1602.

**Réserve importante** : L'approche à partir de vignettes et de la VAS pour valoriser l'utilité des aidants n'est pas recommandée.

**Réserve mineure** : Les hypothèses d'une moyenne de 1,8 aidants par patients et d'une relation linéaire entre le nombre d'aidants et le décrement d'utilité reposent sur des sources fragiles ; combinées elles pourraient favoriser le produit.

L'hypothèse que le décrement d'utilité des aidants ainsi que le nombre d'aidants soit le même quel que soit l'âge du patient augmente l'incertitude, et n'est pas testée en analyse de sensibilité.

L'ensemble des méthodes, hypothèses et choix portant sur l'utilité des aidants engendre une forte incertitude autour des estimations des valeurs de qualité de vie qui leurs sont associés, et peut avoir pour conséquence de surestimer les effets du produit sur les résultats finaux.

Le décrétement d'utilité est appliqué durant le cycle de survenue de l'effet indésirable.

En l'absence de données concernant le SD, la valeur du décrétement d'utilité appliquée est supposée identique à celle du SLG.

Source : Verdian 2008

*Analyses en scénario* : aucun

### Mesure et valorisation des coûts

#### *Postes de coût pris en compte :*

- Coût d'acquisition des traitements médicamenteux (cannabidiol, thérapie conventionnelle, traitement d'urgence) ;
- Coût de suivi des patients : consultations auprès des professionnels médicaux, actes biologiques ;
- Coût des hospitalisations non programmées associées aux complications des crises épileptiques, à la prise en charge des événements indésirables et au décès non-MSIE ;
- Coût des institutionnalisations ;
- Coût des transports sanitaires.

*Coûts non pris en compte* : coûts ne variant pas avec la fréquence des crises (consultations auprès des professionnels paramédicaux, hospitalisations programmées, thérapies non médicamenteuses).

#### Coûts des traitements médicamenteux par cycle – Population SD

	2-5 ans	6-11 ans	12-17 ans	18-55 ans
Placebo + TC	■ €	■	■	■
CBD + TC	■	■	■	■

#### Coûts de prise en charge par état de santé, par cycle – Population SD

	Consultation	Hospit. non programmées	Médicament d'urgence	Institutionnalisation	Coût total / cycle
<b>&lt; 18 ans</b>					
Aucune crise	89,49€	0€	0€	-	89,49€
≤8 crises	171,95€	1 064,05€	61,20€	-	1 296,44€
>8 - ≤ 25 crises	187,38€	1 450,02€	122,40€	-	1 758,27€
>25 crises	313,64€	2 028,98€	122,40€	-	2 463,49€
<b>≥ 18 ans</b>					
Aucune crise	46,64€	0€	0€	2 399,48€	2 446,12€

**Réserve mineure** : Les coûts des transports en véhicule personnel ne sont pas pris en compte. Or compte tenu de la perspective collective retenue, ces coûts auraient dû être pris en compte.

#### Coût d'acquisition du cannabidiol - Réserve importante

Le dosage de 10mg/kg/jour est appliqué sur tout l'horizon temporel. Or, du cycle 2 à 9 du modèle pour lesquels les données d'efficacité de l'essai d'extension GWPCARE5 sont appliqués, les dosages observés dans cet essai étaient en moyenne supérieurs avec des dosages pouvant aller jusqu'à un maximum de 30mg/kg/jour. Ces dosages élevés ont été utilisés avant que la dose optimale d'administration du cannabidiol ne soit déterminée ; ils ne seront pas utilisés en pratique réelle.

L'industriel fait l'hypothèse qu'il n'y a pas de différence d'efficacité en fonction du dosage 10mg/kg/jour versus 20mg/kg/jour) dans les essais GWPCARE2 et GWPCARE3 ; cependant ces résultats ne sont pas présentés. Par ailleurs, les résultats d'efficacité en fonction du dosage dans l'essai GWPCARE5 sont présentés. Cependant, les éléments fournis pour soutenir cette hypothèse forte sont fragiles, incomplets et peu discutés, et en particuliers dans la population SD (cf. Figure 9 en annexe).

Une analyse en scénario appliquant un dosage moyen de 12mg/kg/jour à partir du cycle 2 est testée. Ce dosage moyen provient d'une étude prospective multicentrique auprès de 103 patients de l'ATU nominative (abstract en cours de publication). L'impact sur les résultats d'efficacité est important avec une augmentation de +26% des RDCRs dans les populations enfants SD et SLG. Le dosage qui sera utilisé en pratique réelle est un facteur déterminant de l'efficacité du produit.

#### Mesure des ressources consommées

≤8 crises	160,30€	819,82€	30,60€	11 197,58€	12 207,92€
>8 - ≤ 25 crises	167,48€	1 150,75€	30,60€	11 197,58€	12 546,02€
>25 crises	253,31€	3 404,59€	30,60€	11 197,58€	14 885,69€

**Coûts des traitements médicamenteux par cycle – Population SLG**

	2-5 ans	6-11 ans	12-17 ans	18-55 ans
Placebo + TC	■	■	■	■
CBD + TC	■	■	■	■

**Coûts de prise en charge par état de santé, par cycle – Population SLG**

	Consul-tation	Hospitali-sation non program-mées	Médicament d'urgence	Institution-nalisation	Coût total / cycle
<b>&lt; 18 ans</b>					
Aucune crise	135,89€	0€	0€	-	135,89€
≤45 crises	264,74€	1 064,05€	153€	-	1 479,88€
>45 ≤ 110 crises	280,17€	1 450,02€	153€	-	1 881,28€
>110 crises	476,02€	2 028,98€	153€	-	2 656,09€
<b>≥ 18 ans</b>					
Aucune crise	69,83€	0€	0€	2 399,48€	2 469,31€
≤45 crises	253,09€	819,82€	15,30€	11 197,58€	12 285,60€
>45 ≤ 110 crises	260,27€	1 150,75€	15,30€	11 197,58€	12 263,70€
>110 crises	392,50€	3 404,59€	15,30€	11 197,58€	15 009,77€

**Analyses en scénario :**

- Posologie de CBG à 12mg/kg/jour
- Pas de transport sanitaire pour les consultations et l'institutionnalisation
- Fréquence des consultations ne variant pas en fonction de la classe de fréquence de crises
- Fréquence des hospitalisations ne variant pas en fonction de la classe de fréquence de crises
- Composition de la thérapie conventionnelle à partir d'une étude de prescription française

**Validation**

**Validation technique (interne) :** contrôle des calculs mathématiques, cohérences avec les spécifications, sensibilité du modèle aux variations des paramètres, tests (fonctionnels, sur les données d'entrée, variations extrêmes des

- La mesure des ressources consommées pour le traitement d'urgence, les consultations médicales, les hospitalisations non programmées (fréquence et durée de ces hospitalisations pour la prise en charge des complications des crises épileptiques et durée des séjours pour la prise en charge des EIG) provient d'une sollicitation unique de 3 experts (réponses consensuelles lors d'un conseil consultatif) => méthode d'élicitation ne permettant pas d'estimer la dispersion des réponses et de définir des lois de distribution statistique.

- **Réserve mineure :** Le détail des calculs (effectifs des GHM par niveau de sévérité de l'ENC) n'est pas présenté, ainsi que la durée des séjours prise en compte pour calculer un coût journalier.

Les effectifs des séjours par GHM réellement observés dans le PMSI (et non dans l'échantillon de l'ENC) auraient dû être préférés et le coût de production estimé pour chaque GHM, pondéré par les effectifs du PMSI, aurait dû être testé, sans passer par un coût journalier.

**Coûts des institutionnalisations - Réserve mineure**

Coûts probablement surestimés du fait du choix de l'industriel de considérer une institutionnalisation complète (7 jours sur 7, en internat ou semi-internat, avec seulement un aller-retour par semaine au domicile). Ce choix n'est pas conservateur puisque davantage de patients du bras placebo sont institutionnalisés.

Choix qui n'est pas parfaitement en adéquation avec les hypothèses formulées pour appliquer la désutilité des aidants : désutilité de l'aidant réduite de moitié lorsque le patient est institutionnalisé pour prendre en compte le fait que le patient n'est plus tout le temps au domicile ; cependant en termes de coûts, l'industriel considère que le patient n'est plus du tout au domicile.

**Validation technique (interne) :** La validation technique semble acceptable et conforme aux recommandations en vigueur.

coûts, etc.), et validation de la structure du modèle par des experts cliniciens épileptologues français.

**Validation croisée ou externe :**

> Validation de la proportion de patients sans crise caractéristique : comparaison des proportions de patients sans crise sous cannabidiol dans le modèle par rapport aux données de l'essai clinique GWPCARE5 (à 1 et 2 ans).

> Validation de la mortalité : comparaison du nombre de patients décédés après 10 ans et de la proportion de décès MSIE parmi l'ensemble des décès, dans modèle par rapport à la littérature (respectivement Cooper *et al.* 2016 et Skluzacek *et al.* 2011).

> Validation des coûts de prise en charge et de traitement : comparaison de coûts de prise en charge totale et des coûts de traitement dans le bras comparateur (TC) à 1 an par rapport à la littérature (Lagae *et al.* 2019)

> Validation de la modélisation de l'évolution de la maladie : comparaison de la réduction de crises médian par rapport à l'initiation recalculée dans le modèle par rapport aux essais cliniques GWPCARE2 et GWPCARE3.

**Validation croisée ou externe** : Du fait du choix d'une structure de modèle complexe basée sur le nombre de crises et de jours sans crise par mois, il est difficile de valider la modélisation.

> Validation de la proportion de patients sans crise caractéristique : **Réserve mineure** : le modèle ne semble pas représenter correctement la proportion de patients sans crise sous cannabidiol à 1 an et encore moins à 2 ans (environ 20% à 40% d'écart entre le modèle et les essais).

> Validation de la mortalité : La modélisation de la mortalité semble être cohérente avec les données de la littérature.

> Validation des coûts de prise en charge et de traitement : Les coûts de la prise en charge annuel des patients atteints de SD sous TC sont plus de 6 fois supérieurs dans le modèle par rapport à ceux issus de la littérature. La structure complexe choisie par l'industriel rend difficile la validation des résultats sur ce paramètre et ajoute de l'incertitude autour des résultats.

> Validation de la modélisation de l'évolution de la maladie :

**Réserve mineure** : L'industriel n'a pas discuté ces éléments dans son rapport. De plus, il ne fournit aucune donnée permettant de valider la modélisation des cohortes au-delà de 12 semaines.

<b>Analyse de sensibilité</b>	
<p><b>Analyses en scénario</b> : Des analyses en scénario sur les principaux choix structurants, sources de données, hypothèses et structure du modèle ont été effectuées.</p> <p><b>Analyses de sensibilité paramétrique</b> : Des analyses déterministes et probabilistes portant sur les principaux paramètres (efficacité, coûts, utilité, survenue d'évènements, etc.) ont été conduites. Pour les analyses déterministes, les bornes des IC95% des paramètres (ou lorsque non disponibles une variation de +/- 20% ou +/- 50%) ont été utilisées.</p>	<p>Les résultats et l'analyse de l'incertitude sont correctement présentés.</p> <p>L'analyse de l'incertitude est conforme aux recommandations en vigueur.</p> <p><b>Réserve mineure</b> : Les diagrammes de Tornado présentés dans le rapport ne correspondent pas aux bonnes populations.</p> <p><b>Réserve importante</b> : les analyses en scénario n'ont pas été fournies pour les populations SD enfants, SLG enfants et SLG adultes (analyses reconduites par la HAS).</p>

## 5. Annexe 3 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'efficacité

Les résultats présentés ci-dessous sont à interpréter dans le cadre strict des choix méthodologiques présentés en Annexe 2.

Analyse de référence						Analyse de sensibilité probabiliste ( ASP )	
<p>L'analyse de référence revendiquée par l'industriel dans la population SD chez enfant entre 2 et 17 ans conduit à un RDCR du CBD + TC vs. PBO + TC de 65 947 €/QALY sur un horizon temporel de 15 ans.</p> <p>L'absence de données d'efficacité chez les patients adultes atteints du SD ne permet pas d'évaluer l'efficacité dans cette population (~10% de la population cible).</p> <p>Dans la population SLG (~80% de la population cible), ce RDCR est estimé à 46 388 €/QALY chez l'enfant et à 59 217 €/QALY chez l'adulte (50% de la population SLG) par l'industriel.</p>						<p>&gt; <b>Population SD enfants :</b> Cannabidiol à une probabilité de 80% d'être coût-efficace pour une DAP d'environ 140 000 €/QALY.</p>	
<b>Résultats de l'analyse de référence à 15 ans</b>						<b>Plan coût-efficacité – SD enfant</b>	
Intervention	Coûts totaux	QALY	AdV	RDCR / QALY	RDCR / AdV		
<b>SD enfants : initiant le traitement entre 2-17 ans (~10% de la pop. cible)</b>							
CBD + TC	338 207 €	4,05	10,23	<b>65 947€/QALY</b>	<b>671 602€/AdV</b>		
PBO + TC	286 005€	3,26	10,15				
<b>Incrémental</b>	<b>52 202€</b>	<b>0,79</b>	<b>0,08</b>				
<b>SLG enfants : initiant le traitement entre 2-17 ans (~40% de la pop. cible)</b>							
CBD + TC	349 659 €	3,23	10,21	<b>46 388 €/QALY</b>	<b>992 980 €/AdV</b>		
PBO + TC	297 466 €	2,10	10,16				
<b>Incrémental</b>	<b>52 193 €</b>	<b>1,13</b>	<b>0,05</b>				
<b>SLG adultes : initiant le traitement entre 18-55 ans (~40% de la pop. cible)</b>							
CBD + TC	631 872 €	4,30	10,19	<b>59 217 €/QALY</b>	<b>1 311 817 €/AdV</b>		
PBO + TC	563 089 €	3,14	10,14				
<b>Incrémental</b>	<b>68 783 €</b>	<b>1,16</b>	<b>0,05</b>				
<p>AdV : année de vie ; CBD : cannabidiol ; QALY : année de vie pondérée par la qualité (en anglais <i>quality-adjusted life year</i>) ; PBO : placebo ; pop. : population ; RDCR : ratio différentiel coût-résultat ; TC : thérapie conventionnelle ; ttt : traitement.</p>							

Le gain de QALY généré par l'utilisation du cannabidiol par rapport au placebo (entre +0,79 et +1,16 en fonction des populations) est associé en moyenne à 50% aux patients et 50% à leurs aidants.

Dans les deux populations, à la fin de la simulation (15 ans), une majorité des patients sont vivants (~80%), et la proportion de patients toujours sous cannabidiol est entre 10% et 12%.

En termes de coûts, de manière générale la prise en charge globale des adultes est nettement supérieure à celle des enfants (presque 2 fois supérieure). Cela est dû principalement aux coûts d'institutionnalisation qui concernent uniquement les adultes et qui représentent entre 69% (si CBD) et 83% (si placebo) des coûts totaux de prise en charge de la maladie chez les patients initiant leur traitement à l'âge adulte. A noter que la cohorte initiant le traitement à l'âge enfant et évoluant vers l'âge adulte pendant une simulation de 15 ans aura également des coûts d'institutionnalisation imputés une fois atteint l'âge de 18 ans.

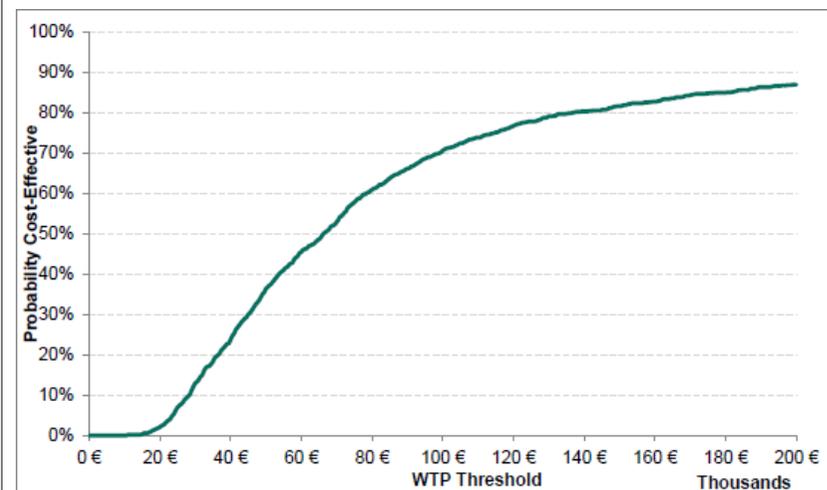
Le deuxième facteur économique en cas de traitement sous cannabidiol est le coût d'acquisition du traitement qui dépend du poids du patient. Le coût total associé au cannabidiol est en moyenne 40% plus élevé chez l'adulte que chez l'enfant dans la population SLG.

Dans la population SD, le coût du cannabidiol représente environ 40% du coût total.

**Résultats sur les différents postes de coûts par traitement sur 15 ans - SD**

Poste de coût	SD enfants	
	CBD + TC	PBO + TC
<b>Coûts totaux (par patient)</b>	<b>338 207 €</b>	<b>286 005 €</b>
Acquisition traitement	██████████	██████████
Prise en charge :		
<i>Institutionnalisation</i>	██████████	██████████
<i>Consultations</i>	██████████	██████████
<i>Hospitalisations</i>	██████████	██████████
<i>Médicaments d'urgence</i>	██████████	██████████
Effets indésirables	██████████	██████████
Décès	██████████	██████████

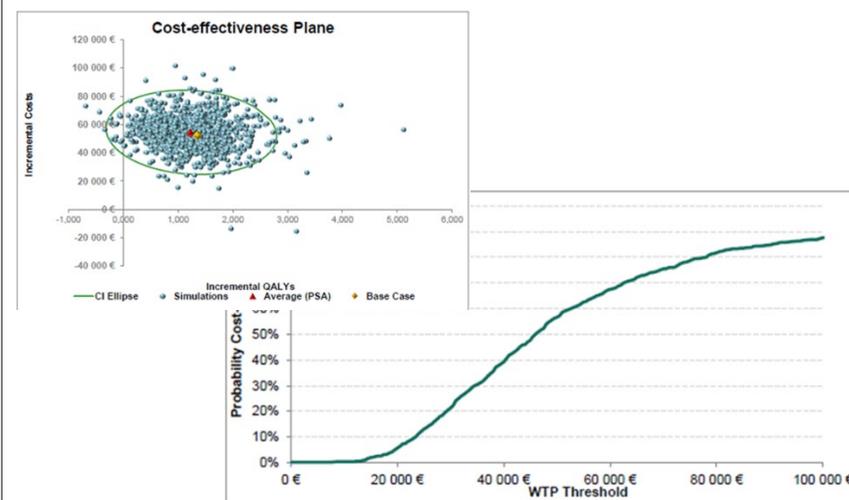
**Courbe d'acceptabilité – SD enfants**



**> Population SLG enfants :**

Cannabidiol à une probabilité de 80% d'être coût-efficace pour une DAP d'environ 80 000€/QALY chez l'enfant et d'environ 120 000€/QALY chez l'adulte

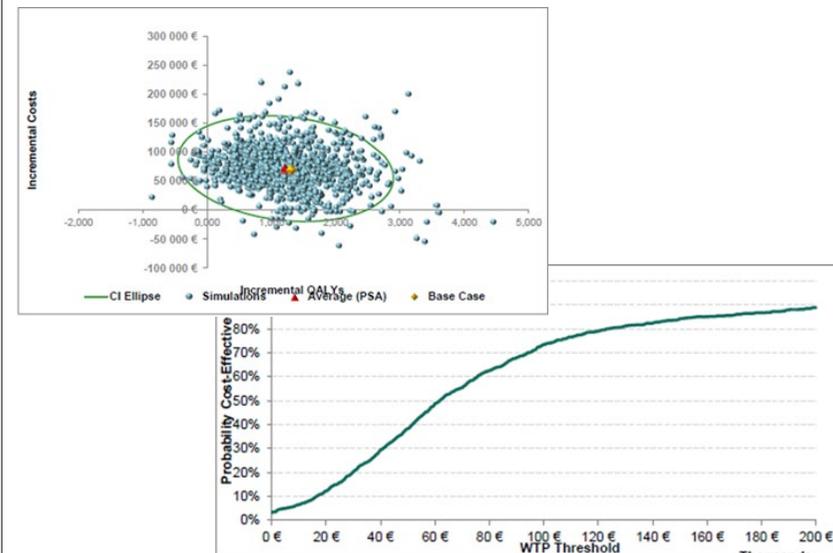
**Plan coût-efficacité + courbe d'acceptabilité– SLG enfants**



Résultats sur les différents postes de coûts par traitement sur 15 ans - SLG

Poste de coût	SLG enfants		SLG adultes	
	CBD + TC	PBO + TC	CBD + TC	PBO + TC
<b>Coûts totaux (par patient)</b>	<b>349 659 €</b>	<b>297 466 €</b>	<b>631 872 €</b>	<b>563 089 €</b>
Acquisition traitement				
Prise en charge :				
<i>Institutionnalisation</i>				
<i>Consultations</i>				
<i>Hospitalisations</i>				
<i>Médicaments d'urgence</i>				
Effets indésirables				
Décès				

Plan coût-efficacité + courbe d'acceptabilité – SLG adultes



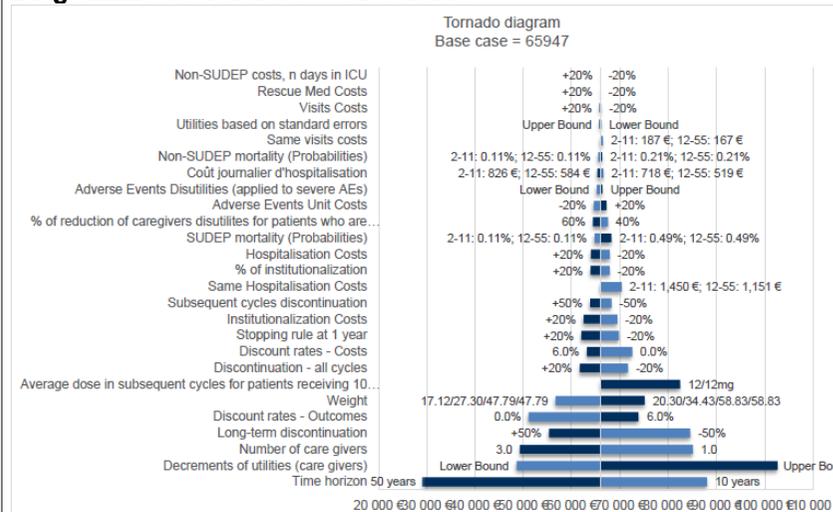
Analyse de sensibilité en scénario/complémentaire

Analyse de sensibilité en scénario – SD enfants\*

Scénario - SD enfants			Résultats	
Nom	AR	AS	RDCR (€/QALY)	Δ (%) vs. AR
Population d'analyse	Initiant le traitement entre 2 et 17 ans	2-5 ans	75 037 €	14%
		6-11 ans	93 680 €	42%
		12-17 ans	42 336 €	-36%
		2-11 ans	85 700 €	30%
Horizon temporel	15 ans	2 ans	206 627 €	213%
		10 ans	88 042 €	34%
		30 ans	38 534 €	-42%
		50 ans	29 282 €	-56%
Règle d'arrêt	12 mois	6 mois	121 733 €	85%
Utilité	Verdian ajusté	Verdian non ajusté	79 062 €	20%
		Lachaine et al.	83 121 €	26%

Analyse de sensibilité déterministe (ASD)

> Diagramme de Tornado :  
Diagramme de Tornado – SD enfants



Aidants	1,8	0	133 687 €	103%
		1	85 115 €	29%
Posologie après 3 mois	10 mg/kg/jr	12 mg/kg/jr	83 378 €	26%
		20 mg/kg/jr	148 690 €	126%

**Analyses en scénario HAS – SD enfants**

Scénario - SD enfants			Résultats AR = 65 947€/QALY	
Nom	AR	AS	RDCR (€/QALY)	Δ (%) vs. AR
Scénario HAS	1,8 aidant + 10mg/kg/j > 3m	1 aidant + 12mg/kg/j > 3m	106 474 €	61%
Scénario HAS	1,8 aidant + 10mg/kg/j > 3m	1 aidant + 20mg/kg/j > 3m	191 908 €	191%

L'industriel a modifié la règle d'arrêt des patients non répondeurs sous cannabidiol durant l'échange technique sans en informer la HAS (de 6 mois à 12 mois). Ce choix n'est pas justifié, et son impact dans la population SD enfants n'est pas discuté alors que cette nouvelle hypothèse fait varier le RDCR de 85% (de 65 947€/QALY avec 12 mois à 121 733€/QALY avec 12 mois). L'impact de cette hypothèse sur les résultats d'efficience semble incohérent.

Les hypothèses concernant les utilités (sources de données pour les patients, ajustement des données en fonction du nombre de jours sans crise par mois, nombre d'aidants) ont un fort impact sur les résultats.

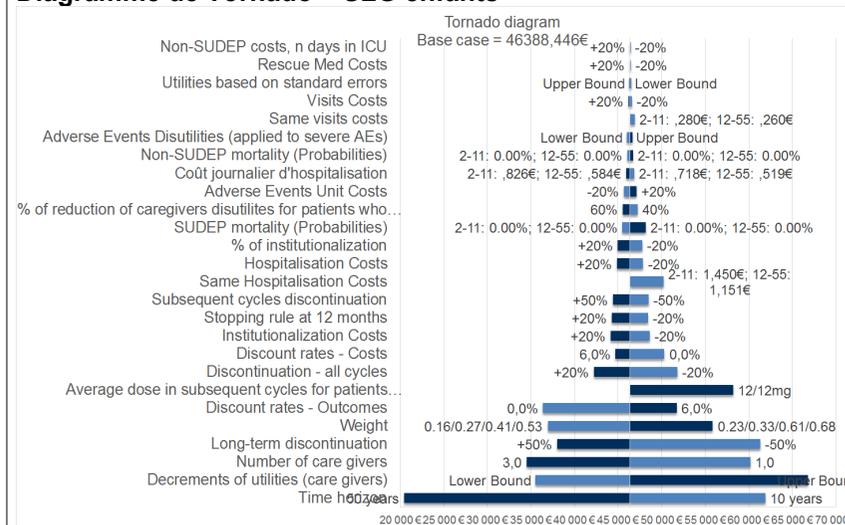
La posologie du cannabidiol utilisée dans la modélisation ne reflète pas les données d'efficacité utilisées pour dériver les probabilités de transition entre les cycles 2 et 9 (à savoir 10 mg/kg/jour au lieu de 21 mg/kg/jour en moyenne dans l'essai GWPCARE5). En utilisant une dose cohérente avec les données d'efficacité pour calculer le coût du cannabidiol, le RDCR augmente de 126%.

Finalement, compte tenu de la courte période d'observation des données d'efficacité relatives entre les interventions et de leur extrapolation à long terme (données à 3 mois extrapolées à 15 ans), il existe une forte incertitude associée à la durée de simulation.

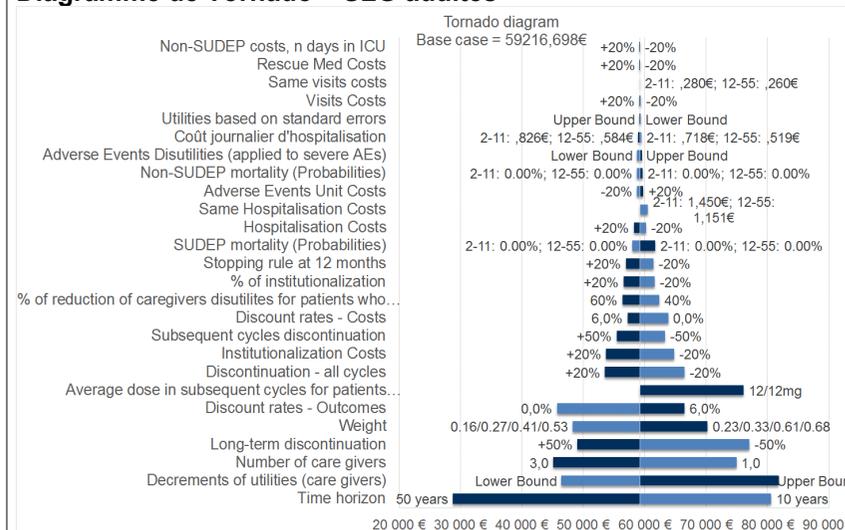
**Analyse de sensibilité en scénario – SLG enfants\***

Scénario - SLG enfants			Résultats AR = 46 388€/QALY	
Nom	AR	AS	RDCR (€/QALY)	Δ (%) vs. AR

**Diagramme de Tornado – SLG enfants\***



**Diagramme de Tornado – SLG adultes\***



\* Les diagrammes de Tornado présentés dans le rapport ne correspondaient pas aux bonnes populations (réserve mineure)

Population d'analyse	Initiant le ttt entre 2 et 17 ans	2-5 ans	34 497 €	-26%
		6-11 ans	43 547 €	-6%
		12-17 ans	54 584 €	18%
		2-11 ans	41 203 €	-11%
Horizon temporel	15 ans	2 ans	124 005 €	167%
		10 ans	61 889 €	33%
		30 ans	27 091 €	-42%
		50 ans	20 424 €	-56%
Règle d'arrêt	12 mois	6 mois	51 249 €	10%
Utilité	Verdian ajusté	Verdian non ajusté	56 990 €	23%
		Lachaine et al.	57 529 €	24%
Aidants	1,8	0	96 017 €	107%
		1	60 223 €	30%
Posologie après 3m	10 mg/kg/jr	12 mg/kg/jr	58 224 €	26%
		20 mg/kg/jr	105 564 €	128%

**Analyses en scénario HAS – SLG enfants**

Scénario - SLG enfants			Résultats AR = 46 388€/QALY	
Nom	AR	AS	RDCR (€/QALY)	Δ (%) vs. AR
Scénario HAS	1,8 aidant + 10mg/kg/j > 3m	1 aidant + 12mg/kg/j > 3m	75 588 €	63%
Scénario HAS	1,8 aidant + 10mg/kg/j > 3m	1 aidant + 20mg/kg/j > 3m	137 047 €	195%

**Analyse de sensibilité en scénario – SLG adultes\***

Scénario - SLG adultes			Résultats AR = 59 217€/QALY	
Nom	AR	AS	RDCR (€/QALY)	Δ (%) vs. AR
Horizon temporel	15 ans	2 ans	212 644 €	259%
		10 ans	80 565 €	36%
		30 ans	36 077 €	-39%

D'après les ASD, les paramètres impactant le plus les résultats dans l'ensemble des populations sont les valeurs d'utilité associées aux aidants et le nombre d'aidants.

A noter que les résultats dépendent fortement de l'horizon temporel (cf. Analyses en scénario)

**> Variation du prix du cannabidiol****Impact des variations du prix du CBD sur le RDCR – SD enfants**

Variation	Cannabidiol (PPTTC)	RDCR (€/QALY)
-50%		22 370 €
-20%		48 516 €
0%		65 947 €
+20%		83 378 €

**Impact des variations du prix du CBD sur le RDCR – SLG enfants**

Variation	Cannabidiol (PPTTC)	RDCR (€/QALY)
-50%		15 138 €
-20%		33 888 €
0%		46 388 €
+20%		58 889 €

**Impact des variations du prix du CBD sur le RDCR – SLG adultes**

Variation	Cannabidiol (PPTTC)	RDCR (€/QALY)
-50%		14 264 €
-20%		41 236 €
0%		59 217 €
+20%		77 198 €

		50 ans	28 771 €	-51%
Règle d'arrêt	12 mois	6 mois	66 274 €	12%
Utilité	Verdian ajusté	Verdian non ajusté	73 459 €	24%
		Lachaine et al.	68 492 €	16%
Aidants	1,8	0	112 186 €	89%
		1	74 943 €	27%
Posologie après 3m	10 mg/kg/jr	12 mg/kg/jr	76 093 €	28%
		20 mg/kg/jr	143 601€	143%

### Analyses en scénario HAS – SLG adultes

Scénario - SLG adultes			Résultats AR = 59 217€/QALY	
Nom	AR	AS	RDCR (€/QALY)	Δ (%) vs. AR
Scénario HAS	1,8 aidant + 10mg/kg/j > 3m	1 aidant + 12mg/kg/j > 3m	<b>96 302 €</b>	<b>63%</b>
Scénario HAS	1,8 aidant + 10mg/kg/j > 3m	1 aidant + 20mg/kg/j > 3m	<b>181 738 €</b>	<b>207%</b>

Dans la population SLG, l'hypothèse de la règle d'arrêt des patients non répondeur a moins d'impact que dans la population SD (variation du RDCR de 10% à 12% vs 85% pour SD).

Cependant, comme pour la population SD, les choix et hypothèses concernant les données d'utilité associées aux aidants, les coûts d'institutionnalisation et la posologie du cannabidiol après 3 mois génèrent une forte incertitude autour de l'estimation des résultats qui peut conduire à une sous-estimation des RDCR revendiqués par l'industriel dans ces populations.

\* A noter que les analyses en scénario n'ont pas été fournies pour les populations enfants et adultes (analyses reconduites par la HAS : **réserve importante**)

## 6. Annexe 4 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficacité

### 6.1. Objectif de l'étude d'efficacité

L'objectif de l'évaluation économique proposée est d'évaluer l'efficacité d'Epidyolex (cannabidiol) en association avec le clobazam et la thérapie conventionnelle dans le traitement des crises épileptiques associées au syndrome de Dravet (SD) ou au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) des patients pharmaco-résistants âgés de 2 ans et plus.

#### Analyse HAS

L'objectif de l'étude est cohérent avec la demande de remboursement de première inscription dans l'indication « dans le traitement des crises épileptiques associées au SD ou SLG des patients âgés de 2 ans et plus ». Elle vise à évaluer l'efficacité pour l'ensemble de la population SD et SLG de 2 ans et plus, soit chez les enfants et les adultes.

Cependant, cet objectif pour les patients atteints d'un SD doit être reformulé et être restreint à la population pédiatrique (2-18 ans), compte tenu de l'absence de donnée clinique pour la population « adulte atteint d'un SD ». L'industriel considère que l'objectif de l'étude d'efficacité chez les patients atteints d'un SD n'a pas à être restreint sur l'âge du fait d'une extrapolation possible de l'efficacité observée chez les enfants aux adultes. L'industriel se base sur une étude de Chiron et al<sup>2</sup> qui montre, à travers l'analyse d'une cohorte française de patients SD, que les résultats d'efficacité se maintiennent entre l'enfance et l'âge adulte. Cependant, les résultats de santé et la magnitude de l'effet traitement n'apparaissent pas similaires dans cette publication entre l'enfance et l'âge adulte ; l'industriel ne présente pas et ne discute pas les résultats de cette publication. Par ailleurs, si l'hypothèse d'extrapolation des résultats d'efficacité peut être vérifiée pour un médicament anti-épileptique, rien ne garantit qu'elle le soit aussi pour le cannabidiol.

L'objectif de l'étude d'efficacité chez les patients atteints d'un SLG est quant à lui conforme.

Il est à noter que la demande de remboursement porte sur une indication plus restreinte que l'indication de l'AMM obtenue le 19/09/2019 qui ne distingue pas les patients pharmaco-résistants.

Cependant, la quasi-totalité des patients atteints du SD ou du SLG recevant la thérapie conventionnelle incluant le clobazam sont en situation de pharmaco-résistance (98%) ; les traitements actuels ne permettant pas de faire disparaître complètement les crises. Les patients qui ne sont pas encore en situation de pharmaco-résistance sont les patients atteints du SD ou du SLG récemment

<sup>2</sup> Chiron C, Helias M, Kaminska A, Laroche C, de Toffol B, Dulac O, Nabbout R, An I. Do children with Dravet syndrome continue to benefit from stiripentol for long through adulthood? *Epilepsia*. 2018 Sep;59(9):1705-1717.

diagnostiqués et recevant les MAE de première intention. Ces patients sont en général assez rapidement en situation de pharmaco-résistance.

## 6.2. Choix structurants

### 6.2.1. Analyse économique et choix du critère de résultat

L'analyse de référence repose sur une analyse coût-utilité fondée sur la durée de vie ajustée sur la qualité de vie (QALY).

Une analyse complémentaire de type coût-efficacité, reposant sur un critère de résultats exprimés en années de vie gagnées, a été réalisée.

#### Analyse de la HAS

Le choix d'une analyse principale de type coût-utilité complétée par une analyse coût-efficacité prenant l'année de vie gagnée comme critère de résultat est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

La qualité de vie est un élément primordial dans le cadre de cette évaluation, justifiant de la prendre en compte en analyse de référence. Il est attendu que la diminution de la fréquence des crises et l'augmentation du nombre de jours sans crise améliorent la qualité de vie des patients et des aidants. Par ailleurs, il n'est pas attendu d'effet du cannabidiol sur l'espérance de vie de patients.

### 6.2.2. Perspective

La valorisation monétaire des ressources consommées au cours de la prise en charge des patients est réalisée dans une perspective collective, puisqu'elle prend en compte tous les financeurs. L'analyse de référence intègre les principaux postes de coûts médicaux directs liés à la prise en charge de la pathologie et de ses complications, y compris le secteur médico-social chargé de l'institutionnalisation de certains patients. Par ailleurs, toutes les parties affectées par la pathologie et l'introduction du cannabidiol sont prises en compte : les patients mais aussi les aidants.

#### Analyse de la HAS

Le guide de la HAS définit la perspective collective comme suffisamment large pour tenir compte de l'ensemble des parties prenantes concernées par les interventions, que ce soit en termes d'effets de santé ou de financement.

La définition de la perspective collective adoptée est conforme.

### 6.2.3. Horizon temporel et actualisation

Le modèle repose sur un horizon temporel de 15 ans. Ce choix repose sur :

- L'absence de données sur l'évolution des crises au long cours, au-delà de la durée des essais (14 semaines pour les essais cliniques de phase III et 110 semaines pour l'étude d'extension) ;
- Un taux relativement faible de patients encore sous traitement à cet horizon dans le modèle (12,39% chez les patients SD et 10,10% chez les patients SLG) ;
- Les horizons temporels de 15 ans retenus par les autorités écossaises et galloises dans le cadre de la réévaluation du stiripentol en 2017.

En analyse de scénario, des horizons temporels de 2 ans (correspondant aux données cliniques disponibles), 5 ans, 10 ans, 20 ans, 30 ans et 50 ans sont testés.

Les coûts et les résultats sont actualisés au taux de 4%. Un taux de 2,5% est testé dans le cadre des analyses de sensibilité.

### **Analyse de la HAS**

La HAS recommande de considérer un horizon temporel suffisamment long pour intégrer l'ensemble des différentiels de coûts et de résultats attendus.

Le choix d'un horizon temporel de 15 ans est cohérent compte tenu des données disponibles sur l'efficacité du traitement à long terme. Au-delà d'un peu plus de deux ans, des hypothèses doivent être formulées sur le devenir des patients et le maintien de l'effet traitement. Bien que près de 80% des patients soient encore en vie à un horizon temporel de 15 ans, un horizon temporel plus long amènerait une incertitude trop importante.

Le choix de l'horizon temporel est testé en analyse de sensibilité.

Les taux d'actualisation retenus sont conformes au guide HAS.

### **6.2.4. Population d'analyse**

La population de l'analyse médico-économique correspond à celle de l'indication revendiquée soit les patients pharmaco-résistants atteints d'un syndrome de Dravet (SD) ou d'un syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) âgés de 2 ans et plus, traités par la thérapie conventionnelle incluant le clobazam.

L'indication revendiquée porte à la fois chez les patients avec un SD ou un SLG. Ces patients ayant des caractéristiques différentes, deux populations d'analyse différentes sont considérées :

- La population SD et traitée par le clobazam ;
- La population SLG et traitée par le clobazam.

#### Analyses en sous-population :

Pour chaque syndrome, deux analyses en sous-populations sont réalisées, avec des analyses de sensibilité :

- Les enfants : patients de 2 à 17 ans ;
- Les adultes : patients de 18 ans à 55 ans.

Par ailleurs, des analyses sont également présentées en distinguant les catégories d'âge suivantes :

- Les patients de 2-5 ans ;
- Les patients de 6-11 ans ;
- Les patients de 12-17 ans ;
- Les patients de 18-55 ans.

Une analyse est également réalisée en considérant deux sous-populations en prenant comme coupure l'âge de 12 ans : patients de 2 à 11 ans et patients de 12 à 55 ans.

Ces analyses en sous-populations permettent de prendre en compte les coûts de traitements du cannabidiol qui dépendent du poids des patients, des prises en charge différentes ainsi que la composition de la thérapie conventionnelle qui n'est pas équivalente en fonction de l'âge.

### Analyse de la HAS

La population d'analyse est conforme à l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée qui porte sur les patients atteints d'un SD ou d'un SLG pharmaco-résistants.

Le choix de distinguer les patients atteints d'un SD de ceux atteints d'un SLG et de considérer deux populations d'analyse est cohérent, compte tenu des caractéristiques différentes de ces deux populations en termes de type de crises, d'âge et d'évolution de la maladie.

Pour chaque syndrome, l'industriel fait le choix d'une analyse de référence sur la population totale quel que soit l'âge, en poolant plusieurs cohortes de patients d'âge différent et en appliquant une répartition de ces cohortes à partir de ce qui est observé en pratique des patients à traiter (50% d'enfants / 50% d'adultes) et dans les essais cliniques pour la répartition entre les cohortes « enfants ».

Suite à l'échange technique, l'industriel n'a pas souhaité réaliser une analyse avec une seule cohorte incidente démarrant à l'âge moyen d'initiation du cannabidiol, considérant que l'âge d'initiation était très variable. Cependant, la cohorte unique n'est pas pertinente car les coûts de traitement et de prise en charge varient en fonction de l'âge (du fait du poids, de la composition de la thérapie conventionnelle, du suivi de la maladie et de l'institutionnalisation), la fréquence des crises initiale et le nombre de jours sans crise initial varient en fonction de l'âge, la fréquence des crises et les arrêts de traitement varient également selon l'âge.

Par ailleurs, l'industriel n'a pas souhaité considérer en analyse de référence des sous-populations pertinentes en fonction de l'âge, considérant que, bien que des différences numériques d'efficacité selon l'âge existent, il n'y a pas de différences statistiques significatives et que l'âge n'est pas attendu être facteur déterminant de l'efficacité du traitement.

Pourtant, des sous-populations pertinentes sont à prendre en compte :

- En termes de mesure de l'effet traitement :

■ Dans le CSR de l'essai GWPCARE2, l'âge est un facteur qui semble modifier l'effet traitement. La variation de la fréquence des crises par rapport au placebo (bras 10 mg/kg/jour) est moindre chez les 2-6 ans par rapport aux 6-13 ans et plus de 13 ans (CSR GWPCARE2 p.188, cf. graphique ci-dessous). Même si les différences ne sont pas significativement différentes (p-value du test d'interaction = 0.1657), elles sont pertinentes à prendre en compte. De plus, les groupes d'âges constituent dans l'essai GWPCARE2 des groupes de stratification pour la randomisation.

Figure 2. Résultats de l'essai GWPCARE2 en sous-populations par groupe d'âge

**Figure 8.4.1.4.1-2 Subgroup Analysis of the Primary Endpoint (10 mg/kg/day GWP42003-P vs. Placebo): Negative Binomial Regression Effect Modification Analysis of Convulsive Seizure Count During Baseline and Treatment Periods (ITT Analysis Set)**

Subgroup	Interaction P-value	GWP42003-P (N)	Placebo (N)	Favors Placebo	Favors GWP42003-P	Ratio
Overall		66	65			0.702
Age Group						
2 to < 6 Years	0.1657	19	18			1.026
6 to < 13 Years		31	28			0.672
13 to < 19 Years		16	19			0.516

■ Dans le CSR de l'essai GWPCARE3, l'âge est un facteur qui semble modifier également l'effet traitement (GWPCARE3 CSR Figure 8.4.1.5.1-2 p.192, et CSR TABLES Table 9.20.1 p.543, présenté ci-dessous) ; dans cet essai, les groupes d'âge constituaient également des groupes de stratification pour la randomisation. Des différences d'efficacité en termes de réduction de la fréquence des crises avec chute du CBD vs. le placebo sont notées entre les groupes d'âge. Notamment, chez les adultes de 18-55 ans, aucun différentiel significatif d'efficacité n'est mis en évidence (différence médiane de réduction des crises versus placebo = - 2,31, IC 95% = [-22,9 ; +17,98], p-value= 0,8648). Un différentiel d'efficacité est démontré uniquement chez les enfants, notamment chez les 6-11 ans (différence médiane de -28,92, p-value =0,0346), et chez les 12-17 ans (différence médiane de - 26,44, p-value =0,0110).

Bien qu'aucun test d'interaction n'ai été fourni pour savoir si la taille d'effet traitement est significativement différente entre les groupes d'âge (seuls les tests d'interaction entre les groupes <12 et >12 ans ont été fournis) et que ces différences d'efficacité sont des résultats descriptifs - les analyses en sous-groupes n'ont pas pour objectif de tester statistiquement l'effet du traitement par sous-groupes du fait d'une puissance d'essai calculée sur la population totale – ces différences de résultats d'efficacité sont pertinents à prendre en compte pour l'évaluation de l'efficacité.

Aussi, bien que le critère retenu pour la modélisation économique ne soit pas la variation de la fréquence des crises par rapport à l'inclusion, il n'est cependant pas garanti que l'effet du cannabidiol en termes de réduction du nombre de crises par mois soit équivalent dans toutes les catégories d'âge.

- En termes de mesure des ressources consommées : la composition de la thérapie conventionnelle n'est pas la même selon l'âge du patient, ainsi que la prise en charge de la pathologie et de ses complications, ainsi le recours possible à l'institutionnalisation.

- En termes de profil clinique, les éventuelles différences en fonction de l'âge, notamment sur le nombre de crises par mois, ne sont pas discutées. Dans le cadre du SLG, tous les patients continuent de faire des crises en vieillissant même si la fréquence de celle-ci a tendance à diminuer. Dans le cadre du SD, cette information n'est pas précisée.

Par ailleurs, l'étude de Chiron et al<sup>3</sup> indique que l'âge d'initiation d'un MAE a un impact sur le pronostic à long terme : les patients ayant initié le traitement précocement (avant 15 ans) ont des effets traitement supérieurs à l'âge adulte, par rapport à ceux qui ont initié le traitement à l'âge adulte. L'âge d'initiation du traitement anti-épileptique semble ainsi être un élément important à prendre en compte pour évaluer le pronostic à long terme et l'efficacité des traitements.

Ainsi, les résultats d'efficacité et d'efficacité sont attendus être différents en fonction de l'âge des patients. Deux sous-populations sont pertinentes à prendre en compte : les enfants de 2 à 17 ans, les adultes de 18 à 55 ans. Dans le cadre de la population SD, seule l'analyse réalisée chez les enfants est pertinente.

Compte tenu de la définition des sous-populations qui sont pertinentes à prendre en compte, l'application d'une répartition, pondérant chaque sous-population pour obtenir un résultat global moyen, n'est pas adaptée dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité

<sup>3</sup> Chiron C, Helias M, Kaminska A, Laroche C, de Toffol B, Dulac O, Nabbout R, An I. Do children with Dravet syndrome continue to benefit from stiripentol for long through adulthood? *Epilepsia*. 2018 Sep;59(9):1705-1717.

**Ces analyses en sous-population, distinguant les enfants et les adultes, constituent la nouvelle analyse de référence.**

Figure 3. Résultats de l'essai GWPCARE3 en sous-populations par groupe d'âge

Table 9.20.1: Subgroup Analysis of Percentage Change from Baseline in Drop Seizure Frequency During the Treatment Period (ITT Analysis Set)

Subgroup: Age Group

Subgroup Item	Treatment	N	Mean	S.D.	Lower Quartile	Median	Upper Quartile	Min, Max	---Hodges-Lehmann Estimate---		Wilcoxon Rank-Sum Test P-value
									Median Difference	95% CI	
2-5 years	10 mg/kg (N=8)	8	-42.67	23.441	-64.60	-39.69	-30.56	-70.4, -1.3	-22.68	(-56.60, 19.18)	0.1629
	20 mg/kg (N=9)	9	0.51	139.796	-59.83	-29.55	-9.58	-97.9, 362.3	-10.58	(-62.35, 35.11)	0.6588
	Placebo (N=9)	9	-23.52	39.204	-31.08	-13.37	-5.79	-98.1, 39.7			
6-11 years	10 mg/kg (N=24)	24	-30.35	55.106	-63.89	-49.41	-2.33	-99.7, 113.4	-28.92	(-49.07, -2.19)	0.0346
	20 mg/kg (N=25)	25	-8.79	99.758	-63.07	-25.74	3.95	-98.4, 330.6	-15.16	(-41.19, 10.06)	0.2501
	Placebo (N=24)	24	23.57	194.336	-33.18	-17.17	2.72	-76.6, 921.8			
12-17 years	10 mg/kg (N=19)	19	-45.24	33.005	-70.41	-46.74	-20.35	-93.9, 31.6	-26.44	(-44.30, -7.62)	0.0110
	20 mg/kg (N=20)	20	-39.77	47.044	-82.25	-50.18	0.81	-99.0, 52.0	-27.05	(-51.09, 3.47)	0.0810
	Placebo (N=20)	20	-15.38	42.712	-37.51	-26.94	-4.45	-56.1, 145.4			
18-55 years	10 mg/kg (N=22)	22	-18.99	35.487	-48.57	-18.16	3.03	-85.7, 46.3	-2.31	(-22.90, 17.98)	0.8648
	20 mg/kg (N=22)	22	-12.49	110.624	-80.07	-44.65	-10.11	-95.8, 381.8	-29.35	(-50.30, -0.99)	0.0421
	Placebo (N=23)	23	3.51	107.447	-38.62	-8.90	1.06	-62.8, 481.7			

Figure 8.4.1.5.1-2 Subgroup Analyses: Percentage Change from Baseline in Drop Seizure Frequency (10 mg/kg/day vs. placebo) (ITT Analysis Set)

Subgroup	Item	N		Difference (95% CI)	P-value
Age Group	2-5 years	17		-22.68 (-56.60, 19.18)	0.1629
	6-11 years	48		-28.92 (-49.07, -2.19)	0.0346
	12-17 years	39		-26.44 (-44.30, -7.62)	0.0110
	18-55 years	45		-2.31 (-22.90, 17.98)	0.8648

### 6.2.5. Stratégies comparées

Les stratégies thérapeutiques prises en compte sont :

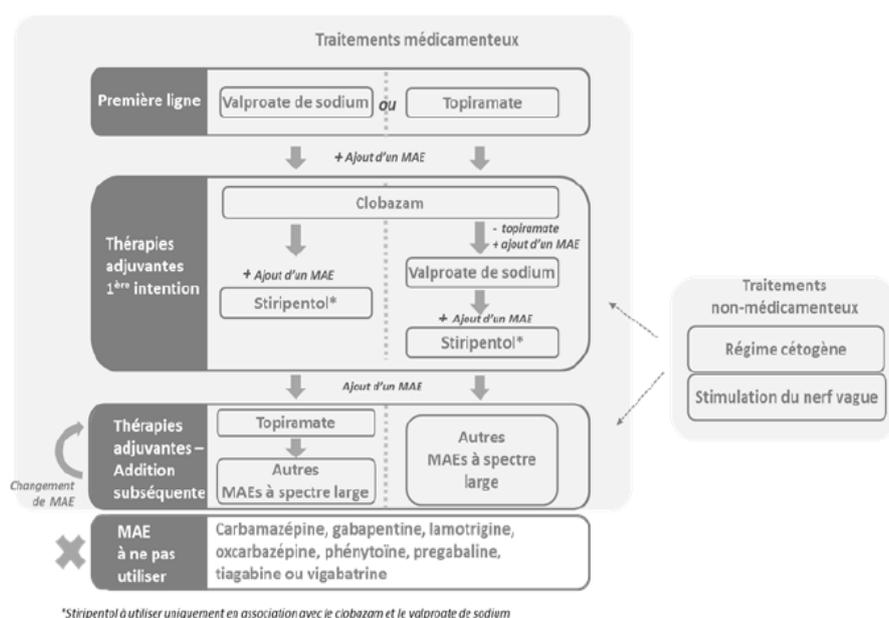
- Le cannabidiol en association à la thérapie conventionnelle incluant le clobazam ;
- La thérapie conventionnelle incluant le clobazam.

La prise en charge des patients pharmaco-résistants atteints du SD ou du SLG ne suit pas un algorithme de traitement prédéfini mais un ensemble d'options de traitements disponibles, ce qui conduit à une grande hétérogénéité des traitements administrés.

Chez les patients atteints du SD, la seule recommandation existante provient du NICE et recommande des médicaments antiépileptiques (MAE) également recommandés comme traitements fréquemment prescrits au long cours par Orphanet. En France, le schéma de traitement serait :

- Valproate de sodium ou topiramate
- Valproate de sodium ou topiramate + clobazam
- Valproate de sodium ou topiramate + clobazam + stiripentol

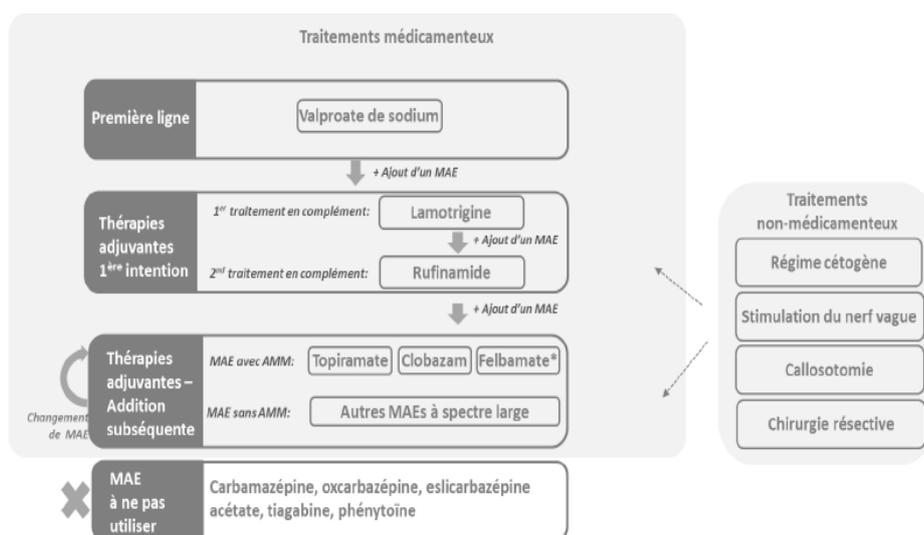
**Figure 4. Schéma de traitement des patients atteints de SD**



*Note : D'après les informations relayées par Orphanet [27, 28], en se basant sur le RCP de chaque MAE et en accord avec les directions de traitement du NICE [26]*

Abréviations : MAE: médicament antiépileptique

Chez les patients atteints du SLG, il existe un algorithme thérapeutique publié à la suite d'une conférence d'experts. Le valproate de sodium est recommandé comme traitement de première intention (sauf pour les femmes susceptibles d'être enceintes). En cas d'échec, le lamotrigine devrait être ajouté en complément du traitement. Si après l'ajout du lamotrigine, le contrôle des crises n'est toujours pas satisfaisant, l'ajout du rufinamide devra être envisagé. En cas d'échec de cette trithérapie, le choix d'un MAE en remplacement de le rufinamide ou en complément doit être discuté (clobazam, topiramate, et felbamate).

**Figure 5. Mesures thérapeutiques chez les patients atteints du SLG**

\*MAE à utiliser après examen du rapport bénéfice/risque

Note : En se basant sur le RCP de chaque MAE et en accord avec le récent algorithme de traitement pour le traitement du SLG de Cross et al. 2017 [29]

Abréviations: MAE: médicament antiépileptique

Epidyolex intervient après l'échec de deux médicaments antiépileptiques en monothérapie ou en association. Il s'ajoute à la combinaison de thérapies préalablement testées, incluant le clobazam. Les prises en charge étant hétérogènes et en l'absence de recommandation en France, la composition de la thérapie conventionnelle se fonde sur les données disponibles dans les essais cliniques portant sur le SD (GWPCARE2) et le SLG (GWPCARE3), en distinguant les patients de moins de 12 ans et de plus de 12 ans.

Les hypothèses suivantes sont formulées pour déterminer la composition de la thérapie conventionnelle :

- La composition de la thérapie conventionnelle a un impact uniquement sur les coûts de traitement et pas sur l'efficacité, puisque les données cliniques introduites dans la modélisation proviennent des essais cliniques et ne sont pas ajustées en fonction de la composition de la thérapie conventionnelle.
- La composition de la thérapie conventionnelle se fonde sur les traitements pris par l'ensemble de la population dans les essais GWPCARE2 pour le SD et GWPCARE3 pour le SLG, en excluant les médicaments dont le seuil d'utilisation est inférieur à 10% et ceux ne disposant pas d'AMM en France.
- Il est supposé que la composition de la thérapie conventionnelle est stable tout au long de l'horizon temporel.

**Tableau 1. Composition de la thérapie conventionnelle chez les patients atteints d'un SD (Source : rapport technique de l'industriel, Essai GWPCARE2. Novembre 2019)**

Médicaments	Proportion de patients traités par médicament	
	Patients de moins de 12 ans	Patients de plus de 12 ans
Clobazam	100%	100%
Valproate de sodium	68,6%	59,4%
Stiripentol	40%	51,6%

Topiramate	17,1%	31,3%
Levetiracetam	21,4%	20,3%

**Tableau 2. Composition de la thérapie conventionnelle chez les patients atteints d'un SLG (Source : rapport technique de l'industriel, Essai GWPCARE3. Novembre 2019)**

Médicaments	Proportion de patients traités par médicament	
	Patients de moins de 12 ans	Patients de plus de 12 ans
Clobazam	100%	100%
Levetiracetam	39,2%	29,9%
Lamotrigine	21,6%	41,2%
Rufinamide	24,7%	29,9%
Valproate de sodium	25,8%	28,9%
Zonisamide	16,5%	13,4%
Topiramate	14,4%	13,4%
Felbamate	11,3%	9,3%
Lacosamide	7,2%	15,5%

Justification d'exclusion de certains comparateurs :

Certaines thérapies non médicamenteuses sont utilisées pour le traitement du SD et du SLG. Dans les dernières recommandations de la HAS pour la prise en charge des épilepsies sévères, il est conseillé d'associer une intervention chirurgicale et/ou un régime cétogène au traitement médicamenteux.

Ces thérapies non médicamenteuses ne sont pas pris en compte du fait qu'elles concernent un faible pourcentage de patients :

- Les interventions chirurgicales, notamment la stimulation du nerf vague, concernent une partie marginale des patients atteints du SLG, et ne concerne pas les patients atteints du SD.
- Concernant le régime cétogène, il a une adhérence faible, est difficilement supportable à long terme et pose des problèmes d'effets indésirables et de complications à long terme (fractures osseuses, calculs rénaux et diminution de la croissance).

**Tableau 3 : Alternatives thérapeutiques retenues en analyse de référence (Source : rapport technique de l'industriel. Novembre 2019)**

Options thérapeutiques	Statut	Utilisation dans les syndromes		SMR/ASMR	Inclusion	
		SD	SLG		SD	SLG
<b>Clobazam</b>	21/09/2016 primo-inscription	Oui	Oui, spécifiant la prise en charge du SLG	Important/V	Oui	Oui
<b>Valproate de sodium</b>	08/06/2016 renouvellement	Oui	Oui, spécifiant la prise en charge du SLG	Important/IV	Oui	Oui
<b>Stiripentol</b>	19/07/2017 renouvellement	Oui, spécifiant la prise en charge du SD	Non	Important/III	Oui	Non
<b>Topiramate</b>	27/09/2017 renouvellement	Oui	Oui, spécifiant la prise en charge du SLG	Important/III	Oui	Oui
<b>Rufinamide</b>	20/05/2015 renouvellement	Non	Oui, spécifiant la prise en charge du SLG	Important/IV	Non	Oui
<b>Lévétiravétam</b>	17/04/2013 renouvellement	Oui	Oui	Important/III	Oui	Oui
<b>Lamotrigine</b>	02/10/2013 renouvellement	A éviter	Oui, spécifiant la prise en charge du SLG	Important/V	Non	Oui
<b>Clonazépam</b>	05/07/2017 renouvellement	En urgence	Oui, spécifiant la prise en charge du SLG	Important/V	Non	Non
<b>Felbamate</b>	-	Non	Oui, spécifiant la prise en charge du SLG	Non pris en charge	Non	Oui
<b>Lacosamide</b>	21/11/2018 extension	Oui	Oui	Important/IV	Non	Oui
<b>Zonisamide</b>	19/07/2017 renouvellement	Oui	Oui	Important/IV	Non	Oui

**Représentativité de la TC par rapport à la pratique française**

D'après une enquête réalisée en France auprès de 40 neurologues prenant en charge des patients atteints d'un SD ou d'un SLG et traités par clobazam, la TC est composée de :

- Dans le SD : clobazam (100%), valproate (100%), stiripentol (46% chez les moins de 12 ans, 47% chez les plus de 12 ans) et topiramate (31% chez les moins de 12 ans, 36% chez les plus de 12 ans) ;
- Dans le SLG : clobazam (100%), valproate (59% chez les moins de 12 ans, 48% chez les plus de 12 ans) et rufinamide (26% chez les moins de 12 ans, 30% chez les plus de 12 ans).

**Analyse de la HAS**

La composition de la thérapie conventionnelle (TC) se fonde sur les traitements pris par l'ensemble de la population dans les essais GWPCARE2 pour le SD et GWPCARE3 pour le SLG, en excluant les médicaments dont le seuil d'utilisation

est inférieur à 10% et ceux ne disposant pas d'AMM en France, en distinguant les patients de moins de 12 ans et ceux de plus de 12 ans.

La méthode de sélection des médicaments composant la thérapie conventionnelle (TC) est clairement présentée. L'exclusion de certains médicaments est justifiée.

Des hypothèses sous-tendent la composition de la TC :

- la composition de la TC a un impact uniquement sur les coûts ;
- la composition de la TC est stable tout au long de l'horizon temporel ;
- la composition de la TC se fonde sur les prescriptions observées sur 3 mois dans les essais cliniques. Une répartition des traitements provenant d'une enquête française est testée en analyse de sensibilité ; l'impact sur les résultats d'efficience est faible.

#### Composition de la thérapie conventionnelle

La composition de la thérapie conventionnelle diffère en fonction de la classe d'âge. Ces différences de répartition des traitements pour les 2-11 ans et 12-55 ans sont prises en compte dans le modèle. En revanche, les proportions prises en compte par groupe d'âge pour certains traitements (en distinguant les 2-11 ans et les 12-55 ans) sont questionnables au vu des proportions indiquées dans les réponses à l'échange technique (tableau 16, 17, 18 et 19) qui distinguent les groupes d'âge 2-5 ans, 6-11 ans, 12-17 ans et 18-55 ans. Ces incohérences sont principalement retrouvées pour les traitements levetiracetam, lamotrigine, valproate, zonisamide, topiramate.

Quelques exemples d'incohérence retrouvées :

- dans le SLG, essai GWPCARE3 : le levetiracetam est pris par 22,2% des patients de 2-5 ans et par 25,9% des patients de 6-11 ans. L'industriel applique une proportion de 39% pour la population des 2-11 ans pour ce traitement.
- dans le SLG, essai GWPCARE3 : le levetiracetam est pris par 42,1% des patients de 12-17 ans et par 31,6% des patients de 19-55 ans. L'industriel applique une proportion de 30% pour la population des 2-11 ans pour ce traitement.
- dans le SD, essai GWPCARE2 : le topiramate est pris par 11,5% des patients de 2-5 ans et par 16,6% des patients de 6-11 ans. L'industriel applique une proportion de 17% pour la population des 2-11 ans pour ce traitement.
- dans le SLG, essai GWPCARE2 : le topiramate est pris par 40,9% des patients de 12-17 ans et par 0% des patients de 19-55 ans. L'industriel applique une proportion de 31% pour la population des 2-11 ans pour ce traitement.

La composition de la thérapie conventionnelle diffère également selon le bras de traitement des essais GWPCARE2 et GWPCARE3. Ces différences de répartition ne sont pas prises en compte puisque la thérapie conventionnelle considérée se fonde sur les données groupées de deux bras. Ce choix a un impact sur les coûts entre les deux bras, impact qui n'est pas mesurable, notamment sur les résultats d'efficience.

L'impact de ces incohérences pour établir la composition de la thérapie conventionnelle et la non distinction des répartitions par bras de traitement a un impact non mesurable uniquement sur les coûts. Cependant, cet impact sur les résultats d'efficience est supposé limité, compte tenu du fait que le coût de la thérapie conventionnelle représente une faible part des coûts associés aux traitements médicamenteux (environ 10%).

#### Exclusion des thérapies non médicamenteuses

Les alternatives non médicamenteuses (stimulation du nerf vague et régime céto-gène) ne sont pas prises en compte dans la thérapie conventionnelle. L'industriel justifie ce choix par le fait que ces thérapies concernent un faible pourcentage de patients et qu'elles posent des problèmes d'adhérence et de complications. Cependant, les pourcentages de patients dans les essais GWPCARE2 et GWP-CARE3 ayant recours à ces thérapies ne sont pas si faibles :

- dans GWPCARE2, pour les patients avec un SD : 10,6% ont recours à un régime céto-gène, 14,1% à une stimulation du nerf vague (total sur les deux bras CBD et placebo, proportion équilibrée entre les deux bras) ;

- dans GWPCARE3, pour les patients avec un SLG : 10,8% ont recours à un régime céto-gène, 25,7% à une stimulation du nerf vague (total sur les deux bras CBD et placebo, proportions plus importantes dans le bras CBD que dans le bras placebo).

Au vu des proportions de patients concernés et des proportions non équilibrées entre les deux bras CBD et placebo, notamment pour le SLG, l'impact de ces thérapies sur les coûts de traitement de la thérapie conventionnelle aurait dû être pris en compte, sachant que l'efficacité de ces thérapies est captée par l'utilisation des données individuelles des essais GWPCARE2 et GWPCARE3. L'impact sur les résultats d'efficience est attendu être limité.

#### Non prise en compte d'autres traitements médicamenteux

Il est attendu que le fenfluramine soit une alternative au cannabidiol, mais l'AMM n'a pas encore été délivrée dans cette indication. Il est en cours d'évaluation par la FDA.

## 6.3. Modélisation

### 6.3.1. Population simulée

#### *Description de la population simulée*

##### Dans la population SD

La population simulée SD correspond aux patients inclus dans l'essai GWPCARE2 et traités par clobazam dans le bras CBD 10 mg/kg/jour et dans le bras placebo. Il s'agit d'un sous-groupe de patients et non de la population ITT de l'essai GWPCARE2.

Dans l'essai GWPCARE2, les patients sous clobazam représentent 64% de la population ITT qui a été randomisée : 68% dans le bras traitement CBD 10mg/kg/jour, 60% dans le bras traitement CBD 20mg/kg/jour et 63% dans le bras placebo. 198 patients ont été inclus dans l'essai GWPCARE2, aucun centre français n'a participé à l'essai GWPCARE2.

L'essai était stratifié pour la randomisation par groupe d'âge : de 2 à 5 ans, de 6 à 12 ans, de 13 à moins de 18 ans. La répartition des patients dans les groupes d'âge, l'âge moyen et le poids moyen par groupe d'âge dans l'essai (population ITT) et dans la population simulée (population traitée par clobazam) de la modélisation sont présentés dans le tableau ci-dessous. La proportion de patients adultes (plus de 18 ans) est fixée, à partir d'avis d'experts français, à 50%. La répartition des patients de moins de 18 ans provient de celle observée dans l'essai GWPCARE2 chez les patients traités par clobazam.

**Tableau 4. Caractéristiques de la population simulée à l'entrée dans la modélisation- Population SD**

	2 – 5 ans	6 - 12 ans	13 – 18 ans	Plus de 18 ans
<b>GWPCARE2 Pop ITT (CBD 10 mg/kg/jour)</b>				
Répartition	28,1%	43,8%	28,1%	0%
Age moyen	9,2 ans			
Poids moyen	32,8 kg			
Nombre de crises convulsives à l'initiation / mois	13,5			
<b>GWPCARE2 sous-groupe clobazam (CBD 10 mg/kg/jour)</b>				
Répartition	28,9%	46,7%	24,4%	0%
Age moyen	9,1 ans			
Poids moyen	33,5 kg			
Nombre de crises convulsives à l'initiation / mois	13,1			
<b>GWPCARE2 Pop ITT (placebo)</b>				
Répartition	27,7%	38,5%	32,3%	1,5%
Age moyen	9,6 ans			
Poids moyen	34,2 kg			
Nombre de crises convulsives à l'initiation / mois	16,6			
<b>GWPCARE2 sous-groupe clobazam (placebo)</b>				
Répartition	31,7%	36,6%	29,3%	2,4%
Age moyen	9,2 ans			
Poids moyen	33,4 kg			
Nombre de crises convulsives à l'initiation / mois	17,7			
<b>Population simulée SD (sous clobazam, total des deux bras)</b>				
Répartition	15,48%	21,43%	13,10%	50%
Age moyen	4,34 ans	8,60 ans	15,07 ans	18,07 ans
Poids moyen	18,71 kg	30,87 kg	53,31 kg	53,31kg

**Dans la population SLG**

La population simulée SLG correspond aux patients inclus dans l'essai GWPCARE3 et traités par clobazam dans le bras CBD 10mg/kg/jour et dans le bras placebo. Il s'agit d'un sous-groupe de patients et non de la population ITT.

Dans l'essai GWPCARE3, les patients sous clobazam représentent 49% de la population ITT qui a été randomisée : 51% dans le bras traitement CBD 10mg/kg/jour, 47% dans le bras traitement CBD 20mg/kg/jour et 49% dans le bras placebo. 225 patients ont été inclus dans l'essai GWPCARE3, dont 1 patient français (dans 1 centre).

L'essai était stratifié pour la randomisation par groupe d'âge : de 2 à moins 6 ans, de 6 à moins de 12 ans, de 12 à moins de 18 ans, de 18 à moins de 56 ans. La répartition des patients dans les groupes d'âge, l'âge moyen et le poids moyen par groupe d'âge dans les deux essais et dans la population simulée de la modélisation sont présentés dans le tableau ci-dessous. La proportion de patients adultes (plus de 18 ans) est fixée, à partir d'avis d'experts français, à 50%. La répartition des patients de moins de 18 ans provient de celle observée dans l'essai GWPCARE2 chez les patients traités par clobazam.

**Tableau 5. Caractéristiques de la population simulée à l'entrée dans la modélisation- Population SLG**

	2 – 5 ans	6 - 12 ans	13 – 18 ans	18 – 55 ans
<b>GWPCARE3 Pop ITT (CBD 10 mg/kg/jour)</b>				
Répartition	12,7%	31,7%	27%	23,6%
Age moyen	15,4 ans			
Poids moyen	44,3 kg			

Nombre de crises avec chute à l'initiation / mois	86,9			
<b>GWPCARE3 sous-groupe clobazam (CBD 10 mg/kg/jour)</b>				
Répartition	10,8%	37,8%	18,9%	32,4%
Age moyen	14,7 ans			
Poids moyen	42 kg			
Nombre de crises avec chute à l'initiation / mois	87			
<b>GWPCARE3 Pop ITT (placebo)</b>				
Répartition	12,3%	32,9%	26%	28,8%
Age moyen	15,3 ans			
Poids moyen	45,7 kg			
Nombre de crises avec chute à l'initiation / mois	80,3			
<b>GWPCARE3 sous-groupe clobazam (placebo)</b>				
Répartition	13,5%	35,1%	32,4%	18,9%
Age moyen	13 ans			
Poids moyen	41,7 kg			
Nombre de crises avec chute à l'initiation / mois	76,3			
<b>Population simulée SLG (sous clobazam, total des deux bras)</b>				
Répartition	8,18%	24,55%	17,27%	50%
Age moyen	4,99 ans	9,30 ans	14,05 ans	24,29 ans
Poids moyen	19,70 kg	29,57 kg	50,98 kg	60,58 kg

Les autres variables cliniques à l'initiation de la modélisation (nombre de crises par mois, nombre de jours sans crises par mois, variation du nombre de crises, taux d'arrêt du traitement) sont appliquées en distinguant uniquement deux classes d'âge : les moins de 12 ans et les plus de 12 ans.

#### *Analyse de la représentativité de la population simulée*

Aucune donnée française n'est disponible pour étudier la représentativité de la population simulée par rapport aux patients à traiter en France. Sur avis d'experts français, il semble que les proportions des enfants et des adultes inclus dans les essais ne correspondent pas aux patients traités en France. La proportion de 50 / 50 est prise en compte dans la population simulée afin de représenter les patients français.

#### **Analyse de la HAS**

Les caractéristiques des populations simulées et les données cliniques introduites dans la modélisation proviennent de sous-groupes de patients traités par clobazam dans les essais cliniques de phase III GWPCARE2 et GWPCARE3 ; les caractéristiques de la population en ITT et les résultats qui y sont associés ne sont pas utilisés.

La prise en compte des sous-groupes sous clobazam et non la population en ITT amène à rompre les bénéfices de la randomisation.

#### Sous-groupe de patients traités par clobazam : impact attendu de ce choix

Concernant la répartition des patients par classe d'âge, aucune différence importante est notée entre la population ITT et les sous-groupes de patients traités par clobazam, dans chacun des deux bras. En revanche, il n'est pas possible de savoir si des différences existent dans les caractéristiques des patients traités par clobazam par rapport à la population ITT en fonction de la classe d'âge ; l'industriel ayant présenté les caractéristiques des patients sous clobazam versus la population ITT, quel que soit l'âge : peu de différences sont notés entre les patients sous clobazam et la population ITT, excepté pour les patients avec un SLG traités par clobazam et placebo où les patients semblent plus jeunes et faisant moins de crises par mois. Mais ces différences sont légères et auront probablement un faible impact sur les résultats.

Par ailleurs, le clobazam ne constitue pas un facteur modificateur de l'effet traitement : l'effet traitement varie entre le sous-groupe sans clobazam / avec clobazam en faveur du groupe avec clobazam ; cependant le test d'interaction, testant la différence entre le HR de CBD 10mg/kg/jour versus placebo sans clobazam et le HR de CBD 10mg/kg/jour versus placebo avec clobazam, n'est pas statistiquement significatif.

#### Caractéristiques de la population simulée

En lien avec la requalification de l'objectif de l'évaluation pour les patients atteints d'un SD, il n'apparaît pas pertinent de considérer le groupe d'âge des plus de 18 ans, alors qu'aucune donnée n'est disponible sur ce sous-groupe.

### **6.3.2. Structure du modèle**

#### **► Type de modèle et états modélisés**

Le modèle développé pour l'évaluation médico-économique est un modèle de Markov à 5 états de santé principaux, qui permettent de capturer les coûts et conséquences associés aux crises.

#### *Dans la population SD*

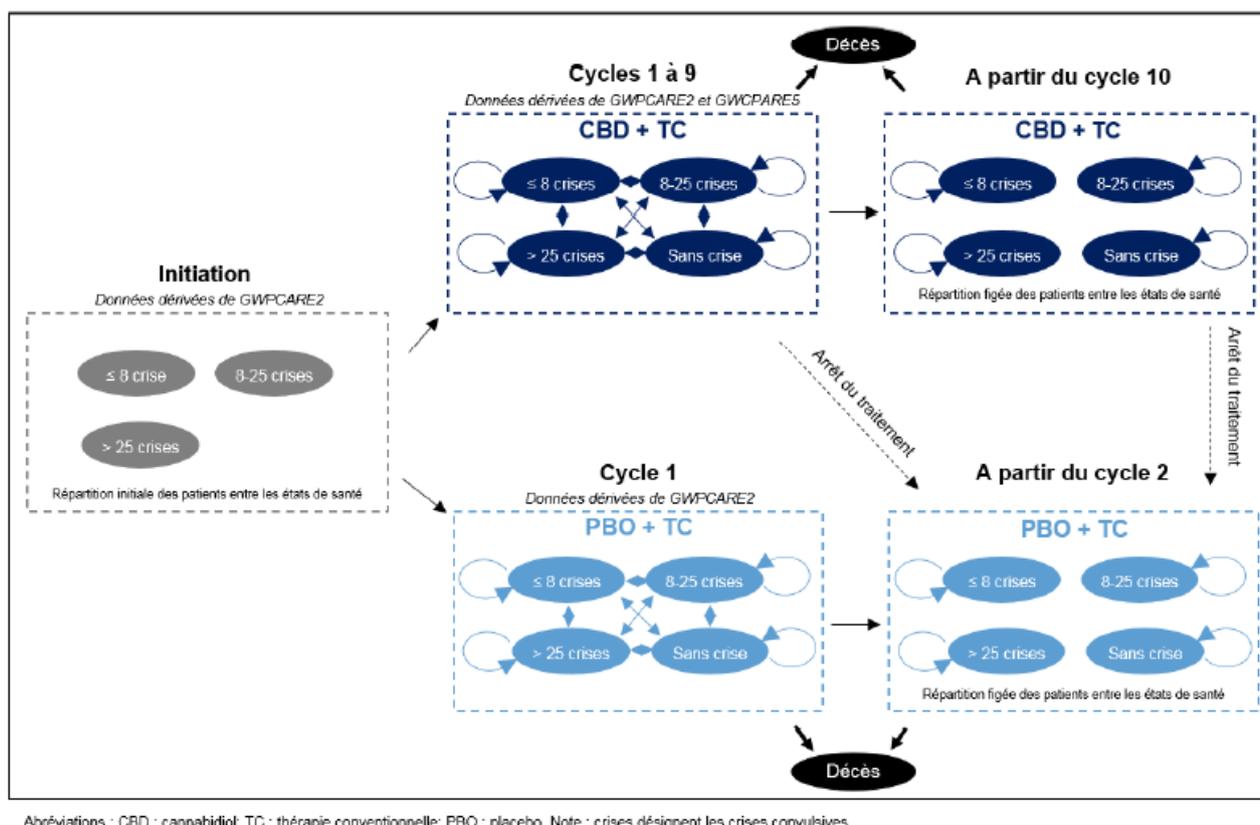
Les 5 états de santé principaux se définissent par la fréquence des crises convulsives dans le cadre du SD ; à savoir les crises tonico-cloniques, toniques, atoniques et cloniques. Ces crises sont celles qui surviennent le plus chez ces patients et elles peuvent être identifiées avec précision. Les classes de fréquences de crises par mois (28 jours) sont définies à partir des données des essais GWP-CARE1 et GWPCARE2 afin d'avoir des classes homogènes :

- N'avoir aucune crise par mois ;
- Avoir  $\leq 8$  crises par mois ;
- Avoir entre  $> 8$  et  $\leq 25$  crises par mois ;
- Avoir  $> 25$  crises par mois ;
- Décès.

Pour chaque classe de fréquences de crises, le nombre de jours sans crise est pris en compte à partir des données des essais GWPCARE1 et GWPCARE2 ; ce critère permet de prendre en compte la répartition des crises au cours de la période. Ces sous-états se définissent de la façon suivante :

- Avoir  $\leq 18$  jours sans crise par mois ;
- Avoir entre  $> 18$  et  $\leq 24$  jours sans crise par mois ;
- Avoir  $> 24$  jours sans crise par mois.

Figure 6. Structure du modèle dans la population SD (Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2019)



A l'initiation du modèle, les patients sont répartis dans les états de santé du modèle et les sous-états en appliquant la répartition observée selon ces classes dans l'essai GWPCARE2 à partir des données groupées des deux bras de traitement CBD 10mg/kg/jour et placebo.

A chaque cycle, les patients peuvent évoluer d'état de santé, rester dans le même état ou décéder.

#### *Dans la population SLG*

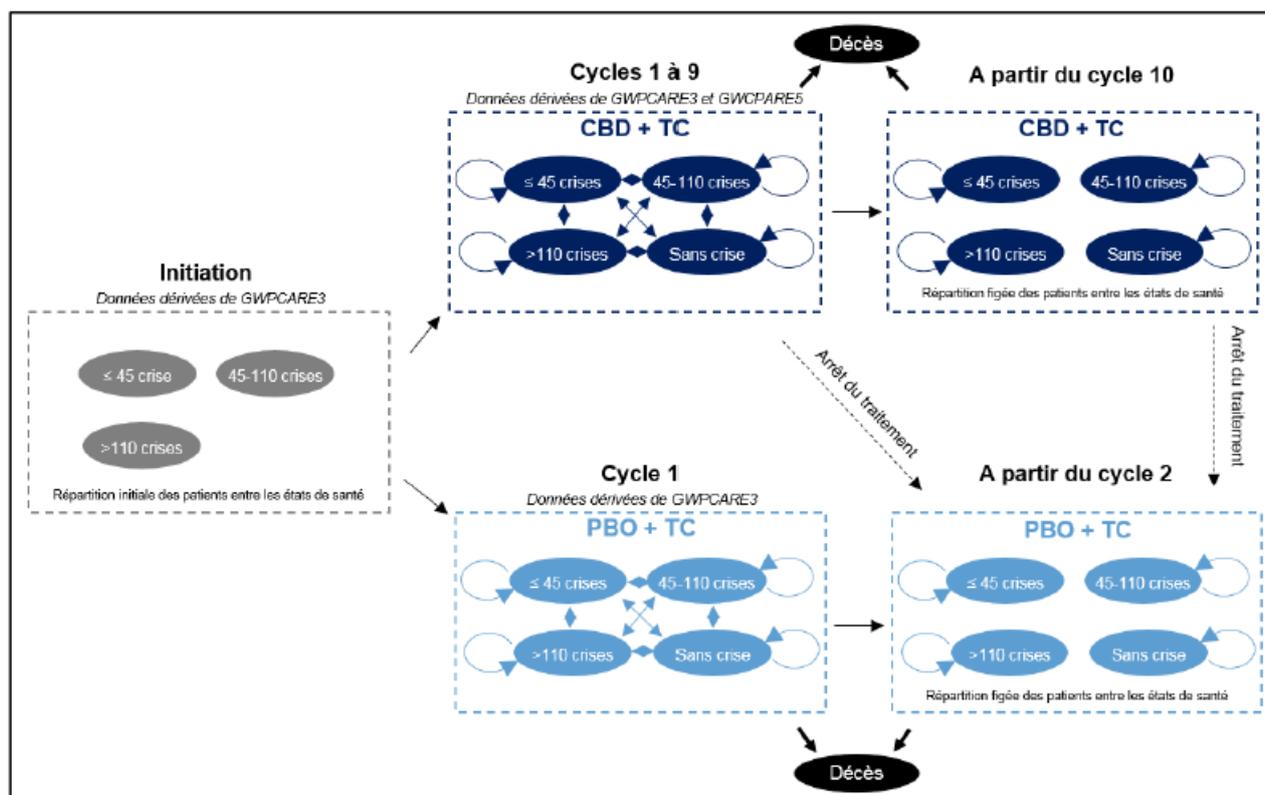
Les 5 états de santé principaux se définissent par la fréquence des crises avec chute dans le cadre du SLG. Ces crises sont fréquentes dans le SLG et sont souvent graves ; elles sont responsables de blessures associées aux chutes. Les classes de fréquences de crises par mois (28 jours) sont définies à partir des données des essais GWPCARE3 et GWPCARE4 afin d'avoir des classes homogènes :

- N'avoir aucune crise par mois ;
- Avoir  $\leq 45$  crises par mois ;
- Avoir entre  $> 45$  et  $\leq 110$  crises par mois ;
- Avoir  $> 110$  crises par mois ;
- Décès.

Pour chaque classe de fréquences de crises, le nombre de jours sans crise est pris en compte à partir des données des essais GWPCARE3 et GWPCARE4 ; ce critère permet de prendre en compte la répartition des crises au cours de la période. Ces sous-états se définissent de la façon suivante :

- Avoir  $\leq 3$  jours sans crise par mois ;
- Avoir entre  $> 3$  et  $\leq 15$  jours sans crise par mois ;
- Avoir  $> 15$  jours sans crise par mois.

Figure 7. Structure du modèle dans la population SLG (Source : rapport technique de l'industriel, Novembre 2019)



Abréviations : CBD : cannabidiol, TC : thérapie conventionnelle, PBO : placebo. Note : crises désignent les crises avec chute

A l'initiation du modèle, les patients sont répartis dans les états de santé du modèle et les sous-états en appliquant la répartition observée selon ces classes dans l'essai GWPCARE3 à partir des données groupées des deux bras de traitement CBD 10mg/kg/jour et placebo.

A chaque cycle, les patients peuvent évoluer d'état de santé, rester dans le même état ou décéder.

#### *Justification du type de modèle et du critère retenu pour définir les états de santé*

Tous les modèles développés portant sur le SD ou le SLG sont des modèles de Markov ; ce type de modèle permet de modéliser l'évolution de la maladie et l'impact des traitements sur cette évolution. En revanche, les modèles publiés utilisent le pourcentage de réduction de la fréquence des crises par rapport à l'initiation. Les auteurs font le choix d'utiliser un autre critère prenant en compte la fréquence des crises et leur variation, ainsi que le nombre de jours sans crise ; la fréquence des crises et le nombre de jours sans crise ayant un impact sur l'état de santé du patient.

#### ► **Événements intercurrents du modèle : les événements indésirables**

##### *Les événements indésirables*

Les événements indésirables pris en compte sont les événements survenant durant les essais cliniques, soit les 9 premiers cycles de la modélisation. Ils ont un impact sur les coûts et la qualité de vie (décrément d'utilité).

La survenue d'un événement indésirable nécessite une hospitalisation.

##### *Les arrêts de traitement*

Les patients peuvent arrêter le cannabidiol quel que soit leur état de santé et à chaque cycle, principalement pour des raisons de perte ou manque d'efficacité. Les patients arrêtant le traitement restent dans leur état de santé et ont les probabilités de transition du bras placebo au cycle suivant.

### ► Principales hypothèses simplificatrices

- a) Au-delà d'un moment fixe, l'état de santé du patient n'évolue plus, et ce sur toute la durée de la simulation :
- Au-delà du 9<sup>ème</sup> cycle dans le bras cannabidiol, les patients n'évoluent plus d'état de santé, en raison de l'absence de données pour renseigner ces probabilités. Ainsi plus aucun effet traitement est pris en compte ce qui implique une absence de perte d'efficacité du traitement sur le reste de l'horizon temporel.
  - Dès le 2<sup>ème</sup> cycle dans le bras placebo, les patients n'évoluent plus d'état de santé, en raison de l'absence de données pour renseigner ces probabilités.
- b) Les patients peuvent évoluer d'état de santé une seule fois par cycle de 3 mois.

#### Analyse de la HAS

##### Type de modèle

Le choix d'un modèle de Markov est acceptable pour modéliser la pathologie et l'impact des traitements sur l'évolution de celle-ci.

##### Description des états du modèle

Le critère retenu pour définir les états de santé est la fréquence des crises par mois. Les modèles publiés utilisent un autre critère : le pourcentage de réduction de la fréquence des crises par rapport à l'initiation.

Selon l'industriel, considérer dans un même état de santé des patients ayant la même réduction du nombre de crises mais une fréquence de crises différente ne permet pas de capturer de façon adaptée la qualité de vie et les coûts. Ce choix apparaît en effet adapté à la pathologie et permet de modéliser de façon plus précise l'évolution de la pathologie et les impacts des traitements sur la qualité de vie et les coûts. Cependant, ce choix de critère a des limites et amène de l'incertitude pour les raisons suivantes :

- l'évolution de la fréquence des crises ne constitue pas le critère principal d'efficacité dans les essais cliniques ;
- toutes les modélisations publiées utilisent comme critère principal le pourcentage de réduction de la fréquence des crises, ce qui ne permet pas de valider les sorties du modèle ;
- la difficulté ou même l'impossibilité d'explorer l'incertitude notamment sur l'extrapolation des données cliniques à long terme.

L'industriel a fait le choix de développer un modèle qui se veut être plus précis que ce qui est fait habituellement pour capter les coûts et la qualité de vie associés à l'évolution de la maladie. La volonté de développer un modèle reflétant de façon précise une maladie est cependant à mettre en balance avec l'incertitude apportée par ce choix, notamment dans le cas présent avec l'absence d'étude évaluant la qualité de vie associée à ces états de santé.

Par ailleurs, au vu du peu de mouvements des patients entre les états de santé, il n'est pas certain que les états de santé ainsi définis soient sensibles et que suffisamment de données soient observées pour capter les résultats de santé avec le degré de finesse annoncé par l'industriel.

##### Éléments non pris en compte pour définir les états de santé du modèle

Par ailleurs, la modélisation proposée ne permet pas de prendre en compte des éléments importants pour la qualité de vie du patient atteint d'un SD ou d'un SLG :

la durée de la crise et l'évolution du handicap liée aux syndromes. Cependant, ces deux éléments sont censés être captés dans l'estimation de la qualité de vie associée aux crises.

Enfin, les autres types de crise ne sont pas pris en compte ; elles peuvent pourtant être fréquentes et avoir un impact sur la qualité de vie. Suite à l'échange technique, l'industriel a testé un scénario prenant en compte les crises non convulsives pour le SD et les crises n'entraînant pas de chute ; cependant, les résultats ne sont pas présentés. L'impact de ne pas prendre en compte les autres types de crise n'est ainsi pas connu ; ce choix peut être considéré comme conservateur sachant que les fréquences de crises non convulsives ou n'entraînant pas de chute sont en lien avec les fréquences de crises convulsives ou entraînant une chute.

*Définition des bornes des classes de fréquences de crises :*

Les bornes des classes de fréquences de crises se fondent sur les données observées dans les essais afin d'obtenir des classes de fréquences homogènes en termes d'effectifs. Cette définition ne suit aucun rationnel clinique et les classes ainsi définies sont larges. Dans le cadre de l'échange technique, l'industriel a indiqué qu'il n'y avait pas de consensus clinique pour définir la sévérité du SD et du SLG, ni des classes de fréquences de crises établies. Selon l'industriel, il est attendu qu'une définition plus restreinte des classes ait peu d'impact sur les résultats. Cependant, le choix pour définir les classes de fréquence de crises peut être en faveur du produit évalué et n'est pas testé en analyse de sensibilité.

Au vu du peu de mouvements observés des patients entre les états de santé, il n'est pas certain que l'étendue des classes de fréquences de crises choisie par l'industriel permettent de capter de façon fine les résultats de santé.

Par ailleurs, dans la population SLG, le choix d'avoir défini les états de santé les moins sévères en utilisant les bornes de 0 à 45 crises ne semble pas justifié par rapport aux données d'utilité utilisées. En effet, dans Verdian et al. 2008, qui évalue l'utilité des patients atteints du SLG et est utilisé pour valoriser les états de santé dans l'analyse de référence de la modélisation, les états de santé sont définis de la manière suivante :

- HS3 : réduction entre 50 et 75%, soit environ en moyenne entre 25 et 50 crises/mois (vs. entre 0 et 45 crises dans le modèle);
- HS4 : réduction >75% soit en environ en moyenne entre 0 et 25 crises/mois (vs. 0 crise dans le modèle). [Cf. Section Mesure et Valorisation des états de santé].

De plus, selon les données fournies par l'industriel chez les patients atteints de SLG, bien que la proportion de patients ayant moins de 45 crises par mois après 12 semaines soit supérieure dans le bras CBD vs. Placebo (51% vs. 35%), le nombre de crises moyen et médian est inférieur chez les patients recevant le placebo (médiane de 27 crises/mois avec cannabidiol vs. 16 crises par mois placebo (cf. Tableaux ci-dessous).

Les patients sous placebo dans l'état «  $\leq 45$  crises » sont donc en moyenne moins sévère que les patients sous cannabidiol, mais cela n'est pas capturé par la « découpe » des états de santé choisi par l'industriel, ce qui favorise le produit évalué et n'est pas discuté par l'industriel. Ceci est également vrai pour les patients avec plus de 110 crises, à savoir que les patients sous cannabidiol ont en moyenne 839 crises/mois vs. 514 pour placebo.

Par exemple, dans le cas du SLG, des états de santé définis avec les bornes 0-25 crises et 25-50 crises auraient permis de mieux correspondre aux données d'utilité, de mieux discriminer l'effet relatif du traitement en fonction du nombre de crises mensuel, et aurait été plus conservateur. L'industriel précise qu'il a choisi

les bornes utilisées pour définir les états de santé en fonction des terciles des fréquences de crises observées sur la population ITT des essais cliniques. Il affirme que les faibles effectifs qu'auraient engendré des bornes plus faibles à 45 crises n'auraient pas permis de garantir la puissance suffisante pour conduire les analyses, cependant il ne fournit aucune donnée pour confirmer cela.

Modèle - Cycle 1 SLG	CBD 10 mg/kg/j			
	Effectif		Moyenne	Médiane
	N	%	Nb crises	Nb crises
Sans crise	0	0%	0	0
≤ 45 crises	19	51%	<u>24</u>	<u>27</u>
>45 - ≤ 110 crises	11	30%	69	69
> 110 crises	7	19%	<u>839</u>	<u>171</u>
Total	37	100%	192	43

Modèle - Cycle 1 SLG	Placebo			
	Effectif		Moyenne	Médiane
	N	%	Nb crises	Nb crises
Sans crise	0	0%	0	0
≤ 45 crises	13	35%	<u>19</u>	<u>16</u>
>45 - ≤ 110 crises	16	43%	73	71
> 110 crises	8	22%	<u>514</u>	<u>153</u>
Total	37	100%	149	65

Définition des sous-états de santé : le nombre de jours sans crise

Ces sous-états n'ont pas d'impact sur le changement d'état de santé, ni sur les taux d'arrêts de traitement, ni sur les coûts, ni sur la qualité de vie (compte tenu de l'absence d'estimation de la qualité de vie des patients dans ces sous-états de santé avec une méthode appropriée).

### 6.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle

#### *Durée de simulation*

La durée de simulation correspond à l'horizon temporel. Elle est fixée à 15 ans dans l'analyse de référence.

En analyse de sensibilité, des durées de simulation alternatives (2, ans, 5 ans, 10 ans, 20 ans, 30 ans et 50 ans) sont testées.

#### *Durée des cycles du modèle*

La durée d'un cycle dans le modèle est de 3 mois.

#### *Hypothèses d'extrapolation des données disponibles*

Pour le bras cannabidiol, la répartition des volumes de patients dans les différentes classes de fréquence de crises est observée dans les essais cliniques GWPCARE2 et GWPCARE3 dans la population SD et SLG respectivement pour le 1<sup>er</sup> cycle, puis à partir de l'étude d'extension GWPCARE5 jusqu'au 9<sup>ème</sup> cycle. Au-delà de cette période, la dernière répartition observée à 27 mois est

appliquée sur toute la durée de simulation restante, ce qui implique de ne pas prendre en compte une baisse potentielle de l'efficacité du traitement sur toute la durée de simulation restante.

Cette hypothèse de maintien dans le dernier état de santé est appliquée au-delà du 1<sup>er</sup> cycle pour les patients sous placebo.

Pour prendre en compte la possible évolution de la pathologie au-delà de 27 mois, des arrêts de traitement sont appliqués.

### **Analyse de la HAS**

#### La durée de simulation

Une durée de simulation de 15 ans est adaptée.

#### La durée des cycles

La durée des cycles de 3 mois est discutable compte tenu des données disponibles et du critère retenu pour définir les états de santé qui considèrent un nombre de crise par mois. Ce choix amène à ne modéliser pour un patient qu'un seul changement possible par cycle. Des durées de cycle plus courtes auraient permis d'utiliser toutes les données observées des deux essais GWPCARE2 et GWPCARE3 et pas uniquement sur un seul cycle du modèle, sachant que des visites étaient prévus dans les deux essais tous les 14 jours.

Suite à l'échange technique, l'industriel n'a pas appuyé son choix en analysant les données des essais GWPCARE2 et GWPCARE3 en montrant le pourcentage de patients qui changeaient plus d'une fois de classe de fréquences de crises et le moment de ce changement.

#### Les méthodes d'extrapolation

L'industriel fait l'hypothèse qu'au-delà du 9<sup>ème</sup> cycle, soit au-delà de 27 mois, l'état de santé du patient se maintient : il n'y a plus d'effet traitement, mais il n'y a pas de potentielles baisses d'efficacité non plus. Des taux d'arrêt du traitement sont appliqués sur tout l'horizon temporel, notamment à 12 mois si la baisse de la fréquence des crises n'est pas suffisante, ce qui permet de prendre en compte l'arrêt du traitement en raison d'une efficacité insuffisante. En revanche, la possibilité d'une baisse d'efficacité, entraînant une augmentation du nombre de crises sans pour autant arrêter le traitement, n'est pas prise en compte.

### **6.3.4. Estimation de la proportion de patients dans les états du modèle**

#### **► Sources de données**

L'efficacité et la tolérance du cannabidiol (CBD) dans le traitement des crises associées au SD ou au SLG ont été démontrées dans quatre ERC de Phase 3, multicentriques, en double aveugle, contrôlés versus placebo : GWPCARE1 et GWPCARE2 pour le SD, et GWPCARE3 et GWPCARE4 pour le SLG.

Dans le cadre de la modélisation, les résultats des essais GWPCARE2, GWPCARE3 et GWPCARE5 ont été utilisés car ils utilisaient la dose recommandée du cannabidiol de 10 mg/kg/jour. Les essais GWPCARE1 et GWPCARE4 comparaient uniquement le cannabidiol à un dosage de 20 mg/kg/jour au placebo.

### Essai GWPCARE2

Il s'agit d'un essai de phase 3, de supériorité, multicentrique, contrôlé, randomisé, en double aveugle, en groupes parallèles, comparatif versus placebo, stratifié par groupes d'âge. Les groupes de stratification pour la randomisation étaient les suivants : de 2 à 5 ans, de 6 à 12 ans, de 13 à moins de 18 ans.

L'étude a été conduite dans 38 centres dans 6 pays (aucun centre en France).

Les patients inclus dans cet essai avaient entre 2 et 18 ans. 199 répondaient aux critères d'inclusion/non inclusion et ont été randomisés pour recevoir soit 10 mg/kg/jour de CBD, soit 20 mg/kg/jour de CBD, soit un placebo, en plus de leur thérapie conventionnelle. Sur les 199 patients inclus dans l'ERC GWPCARE2, 126 prenaient du clobazam lors de la randomisation.

Le critère principal était la variation médiane par rapport à l'inclusion de la fréquence des crises convulsives sur 28 jours évaluée (population ITT).

**Tableau 6. Résultats du critère de jugement principal de l'ERC GWPCARE2 (Nombre de crises convulsives par mois)**

		Patients ITT (n=198)			Patients sous clobazam en début d'essai (n=126)		
		CBD 10 mg/kg/jour (N=66)	CBD 20 mg/kg/jour (N=67)	Pla-cebo (N=65)	CBD 10 mg/kg/jour (N=45)	CBD 20 mg/kg/jour (N=40)	Pla-cebo (N=41)
<b>Au début de la randomisation</b>	<b>Médiane Min. – Max.</b>	13,5 0,0 - 467,0	9,0 3,9 - 661,2	16,6 3,0 - 770,5	13,1 4,0 - 238,4	9,6 3,9 - 661,2	17,7 3,0 - 401,0
<b>À la fin de la période de traitement</b>	<b>Médiane Min. – Max.</b>	6,30 0,0 - 411,8	4,86 0,0 - 303,7	14,0 0,0 - 421,5	NR	NR	NR
<b>Variation</b>	<b>Médiane (écart inter-quartile)</b>	-48,7% (-57,6% ; -37,9%)	-45,7% (-55,2% ; -34,2%)	-26,9 % (-39,4% ; 11,9%)	-60,9%	-56,8%	-37,6%
<b>Différence*</b>	<b>Médiane* IC95% (va- leur de p)</b>	-29,8% -46,2% à -8,4% (p = 0,0095)	-25,7% -43,2% à -2,9% (p = 0,0299)		-37,4% -54,5% à -13,9%, (p=0,0042)	-30,8% -50,4% à -3,6% (p = 0,03)	

### Essai GWPCARE3

Il s'agit d'un essai de phase 3, de supériorité, multicentrique, contrôlé, randomisé, en double aveugle, en groupes parallèles, comparatif versus placebo, stratifié par groupes d'âge. Les groupes de stratification pour la randomisation étaient les suivants : de 2 à moins de 6 ans, de 6 à moins de 12 ans, de 12 à moins de 18 ans, de 18 à moins de 56 ans.

L'étude a été conduite dans 30 centres, 29 ont randomisé des patients dans 4 pays (dont 1 centre en France ayant inclus 1 patient).

Les patients inclus dans cet essai avaient entre 2 et 55 ans. 225 patients ont été randomisés dans l'essai GWPCARE3, dont 110 prenaient du clobazam au moment de la randomisation.

Le critère principal était la variation médiane par rapport à l'inclusion de la fréquence des crises convulsives sur 28 jours évaluée (population ITT).

Tableau 7. Résultats du critère de jugement principal de l'ERC GWPCARE3 (Crises avec chute par mois)

		Patients ITT (N=225)			Patients sous clobazam en début d'essai (N=110)		
		CBD 10 mg/kg/jour (N=73)	CBD 20 mg/kg/jour (N=76)	Pla-cebo (N=76)	CBD 10 mg/kg/jour (N=37)	CBD 20 mg/kg/jour (N=36)	Pla-cebo (N=37)
<b>Au début de la randomisation</b>	<b>Médiane Min. – Max.</b>	86,9 14,0 - 749,4	85,5 13,0 - 1092,0	80,3 8,7 - 1278,3	87,0 14,0 - 7494,0	69,0 13,5 - 682,3	76,3 8,7 - 1278,3
<b>A la fin de la période de traitement</b>	<b>Médiane Min. – Max.</b>	50,0 0,3 - 3041,8	44,9 0,3 - 1393,8	72,7 1,6 - 2527,2	NR	NR	NR
<b>Variation</b>	<b>Médiane (écart inter-quartile).</b>	-37,2% (-63,8% ; -5,6%)	-41,9% (72,4% ; -1,3%)	-17,2% (-37,1% ; 0,9)	-45,6% (NR)	-64,3% (NR)	-22,7% (NR)
<b>Différence</b>	<b>Médiane* IC95% (va- leur de p)</b>	-19,2% -31,2% à -7,7% (p=0,0016)	-21,6% -34,8% à -6,7% (p=0,0047)		-29,6% -49,2% à -2,4% (p=0,0355)	-53,8% -66,8% à -35,7% (p<0,0001)	

#### Essai d'extension GWPCARE5

L'essai GWPCARE5 est un essai d'extension en ouvert, non contrôlé avec un seul bras (non comparatif) dont l'objectif est d'étudier la tolérance du CBD chez les enfants et les jeunes adultes atteints du SD ou du SLG pharmacorésistants. Tous les patients qui souhaitaient poursuivre le traitement CBD parmi les populations incluses dans les essais de Phase 2 et de Phase 3 à double insu sur SD et SLG pouvaient intégrer l'étude d'extension.

Seuls des résultats intermédiaires sont disponibles pour cette étude.

Tableau 8. Résultats d'efficacité de l'étude GWPCARE5 : crises convulsives (SD) et crises avec chute (SLG)

		SD Crises convulsives		SLG Crises avec chute	
		Population totale (N=315)	Population sous clobazam (N=195)	Population totale (N=366)	Population sous clobazam (N=199)
<b>Lors de la randomisation</b>	<b>N</b>	291	195	366	199
	<b>Médiane</b>	12,4	13,0	80,0	76,3
	<b>Min ; Max</b>	0,0 ; 770,5	3,0 ; 770,48	9,0 ; 7494,0	9,0 ; 7494,0
<b>À la fin de 48 semaines (d120)</b>	<b>N</b>	214	195	299	168
	<b>Médiane</b>	6,6	5,6	32,0	29,7
	<b>Min Max</b>	0,0 ; 1720,0	0,0 ; 1720,0	0 ; 1893,0	0 ; 1893,0
	<b>Changement par rapport à la randomisation (Écart interquartile)</b>	-44,9 (-76,7 ; -9,1)	-57,6 (-81,6 ; -22,6)	-44,9 (-76,7 ; -9,1)	-62,4 (-90,0 ; -26,1)
	<b>Nombre de patients sans crises</b>	17	15	20	13
	<b>N</b>	4	3	15	13
	<b>Médiane</b>	2,4	2,0	44,0	44,0

À la fin de semaine 192 pour SD et 180 pour SLG	Min Max	0,0 ; 4,0	0,0 ; 2,8	0,0 ; 1027,7	-	0,0 ; 1027,7	-
	Changement par rapport à la randomisation (Écart interquartile)	-54,2 (-83,1 ; -10,1)	-91,7 (-100,0 ; -81,3)	-52,9 (-75,5 ; -12,4)		-50,7 (-58,8 ; -12,4)	
	Nombre de patients sans crises	1	1	1		NR	

► Répartition initiale des patients dans les états de santé du modèle

Les répartitions initiales des patients dans les différents états de santé et sous-états proviennent des répartitions observées à l'initiation dans l'essai GWPCARE2 pour la population SD et l'essai GWP-CARE3 pour la population SLG.

Aucun patient ne débute dans l'état « aucune crise par mois ».

Tableau 9. Répartition des patients dans les états de santé et sous-états à l'initiation de la modélisation – Population SD (Source : rapport technique industriel. Janvier 2020)

Etat de santé	Sous-état de santé : nombre de jours sans crise convulsive / mois	< 12 ans	≥12 ans
Avoir ≤ 8 crises convulsives / mois		<b>41,94%</b>	<b>34,78%</b>
	Avoir ≤ 18 jours sans crise	0%	0%
	Avoir entre > 18 et ≤ 24 jours sans crise	73,08%	87,50%
	Avoir > 24 jours sans crise	26,92%	12,50%
Avoir entre > 8 et ≤ 25 crises convulsives / mois		<b>27,42%</b>	<b>30,43%</b>
	Avoir ≤ 18 jours sans crise	47,06%	28,57%
	Avoir entre > 18 et ≤ 24 jours sans crise	47,06%	71,43%
	Avoir > 24 jours sans crise	5,88%	0%
Avoir >25 crises convulsives / mois		<b>30,65%</b>	<b>34,78%</b>
	Avoir ≤ 18 jours sans crise	100%	87,50%
	Avoir entre > 18 et ≤ 24 jours sans crise	0%	12,50%
	Avoir > 24 jours sans crise	0%	0%

Tableau 10. Répartition des patients dans les états de santé et sous-états à l'initiation de la modélisation – Population SLG (Source : rapport technique industriel. Janvier 2020)

Etat de santé	Sous-état de santé : nombre de jours sans crise convulsive / mois	< 12 ans	≥12 ans
Avoir ≤ 45 crises avec chute / mois		<b>19,44%</b>	<b>28,95%</b>
	Avoir ≤ 3 jours sans crise	14,29%	9,09%
	Avoir entre > 3 et ≤ 15 jours sans crise	0%	63,64%
	Avoir > 15 jours sans crise	85,71%	27,27%
Avoir entre > 45 et ≤ 110 crises avec chute / mois		<b>36,11%</b>	<b>44,74%</b>
	Avoir ≤ 3 jours sans crise	92,31%	64,71%
	Avoir entre > 3 et ≤ 15 jours sans crise	7,69%	29,41%
	Avoir > 15 jours sans crise	0%	5,88%
Avoir >110 crises avec chute / mois		<b>44,44%</b>	<b>26,32%</b>
	Avoir ≤ 3 jours sans crise	93,75%	100%
	Avoir entre > 3 et ≤ 15 jours sans crise	6,25%	0%
	Avoir > 15 jours sans crise	0%	0%

## ► Estimation des probabilités de transition

### Répartition des patients dans les états de santé

Dans le bras où le cannabidiol est introduit, les mouvements des patients d'un état de santé à un autre sont observés et appliqués dans la modélisation :

- Pour le cycle 1, à partir des mouvements observés dans les bras de traitement cannabidiol 10 mg/kg/jour des essais GWPCARE2 et GWPCARE3 pour la population SD et SLG respectivement. Les probabilités de transition de chaque état de santé vers les autres états de santé sont estimées en considérant la répartition des patients à l'initiation et en regardant leur devenir à la fin de l'essai.
- Du cycle 2 au cycle 9, à partir des mouvements de patients observés dans l'essai d'extension GWPCARE5. Les probabilités de transition de chaque état de santé vers les autres états de santé sont estimées en considérant la répartition des patients à chaque cycle et en regardant leur devenir tous les 3 mois.
- Au-delà du 9<sup>ème</sup> cycle, les patients restent dans l'état de santé observé à la fin du 9<sup>ème</sup> cycle.

Dans le bras placebo, les mouvements des patients d'un état de santé à un autre sont observés et appliqués dans la modélisation :

- Pour le cycle 1, à partir des mouvements observés dans les bras placebo des essais GWPCARE2 et GWPCARE3 pour la population SD et SLG respectivement. Les probabilités de transition de chaque état de santé vers les autres états de santé sont estimées en considérant la répartition des patients à l'initiation et en regardant leur devenir à la fin de l'essai.
- Au-delà du 1<sup>er</sup> cycle, les patients restent dans l'état de santé observé à la fin du 1<sup>er</sup> cycle.

### Répartition des patients dans les sous-états de santé

La répartition des patients dans les sous-états de santé du modèle prenant en compte le nombre de jours sans crise, par classe de fréquences de crises par mois, est prise en compte à l'initiation des essais GWPCARE2 et GWPCARE3 et à la fin de ces essais. La variation de cette répartition est différente selon le bras de traitement cannabidiol ou placebo et permet de prendre en compte l'effet des traitements sur la répartition du moment des crises dans le mois.

Au-delà du 1<sup>er</sup> cycle, cette même répartition est appliquée sur toute la durée de la simulation.

**Tableau 11. Répartition des patients par sous-états de santé à la fin du 1<sup>er</sup> cycle – Population SD (Source : rapport technique industriel. Novembre 2019)**

Bras d'intervention	Etat de santé	< 12 ans			≥12 ans		
		Nombre de jours sans crises convulsives			Nombre de jours sans crises convulsives		
Cannabidiol 10mg/kg/jour + TC	Sans crise convulsive	0%	0%	100%	0%	0%	100%
	Avoir ≤ 8 crises convulsives / mois	0%	13,04%	86,96%	0%	25%	75%
	Avoir entre > 8 et ≤ 25 crises convulsives / mois	33,33%	50%	16,67%	0%	100%	0%
	Avoir >25 crises convulsives / mois	75%	25%	0%	100%	0%	0%
Placebo + TC	Sans crise convulsive	0%	0%	100%	0%	0%	100%
	Avoir ≤ 8 crises convulsives / mois	0%	38,46%	61,54%	0%	42,86%	57,14%

	Avoir entre > 8 et ≤ 25 crises convulsives / mois	50%	50%	0%	25%	75%	0%
	Avoir >25 crises convulsives / mois	80%	20%	0%	50%	50%	0%

**Tableau 12. Répartition des patients par sous-états de santé à la fin du 1<sup>er</sup> cycle – Population SLG (Source : rapport technique industriel. Novembre 2019)**

Bras d'intervention	Etat de santé	< 12 ans			≥12 ans		
		Nombre de jours sans crises convulsives			Nombre de jours sans crises convulsives		
<b>Cannabidiol 10mg/kg/jour + TC</b>	Sans crise avec chute	0%	0%	100%	0%	0%	100%
	Avoir ≤ 45 crises avec chute / mois	0%	50%	50%	0%	45,45%	54,55%
	Avoir entre > 45 et ≤ 110 crises avec chute / mois	20%	60%	20%	0%	83,33%	16,67%
	Avoir >110 crises avec chute / mois	80%	0%	20%	50%	50%	0%
<b>Placebo + TC</b>	Sans crise avec chute	0%	0%	100%	0%	0%	100%
	Avoir ≤ 45 crises avec chute / mois	0%	33,33%	66,67%	0%	57,14%	42,86%
	Avoir entre > 45 et ≤ 110 crises avec chute / mois	66,67%	16,67%	16,67%	30%	70%	0%
	Avoir >110 crises avec chute / mois	100%	0%	0%	100%	0%	0%

### Taux de mortalité

Les patients atteints de SD ou SLG ont un risque de mortalité plus élevé que la population générale, en raison :

- Du risque de mort subite et inexpliquée en épilepsie (MSIE). La MSIE est une mort soudaine et inattendue dont la cause est inexpliquée mais pour laquelle un lien avec la survenue d'une crise est envisagée.
- Du risque de décès non-MSIE associé aux conséquences directes et indirectes de l'épilepsie (status epilepticus – soit une crise convulsive de 30 minutes ou plus-, noyade, asphyxie).

Les taux de mortalité MSIE et non-MSIE proviennent des données de la littérature ; le nombre d'événements étant trop faibles dans les essais cliniques pour pouvoir les exploiter et les utiliser pour la modélisation.

Une étude de Cooper et al (2016) a permis de renseigner les taux de mortalité MSIE et non MSIE des patients atteints d'un SD. En l'absence de donnée pour renseigner les taux de mortalité des patients SLG, les résultats de cette même étude sont appliqués aux patients d'un SLG.

L'étude de Cooper et al <sup>4</sup>consiste en une analyse des 100 premiers patients atteints de SD inclus dans la cohorte *Epilepsie Genetics Research Program*. Il s'agit principalement de patients australiens (61%) qui ont été suivis sur une période médiane de 10 ans. Sur ces 100 patients, 17 décès ont été observés chez des patients de 1 à 20 ans, dont 10 décès étaient associés à des MSIE.

Le taux de mortalité de la cohorte et le taux de mortalité spécifique MSIE calculé par les auteurs est respectivement de 15,84 et 9,32 décès pour 1 000 personnes – années.

<sup>4</sup> Cooper MS, et al., Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res.*, 2016. 128: p. 43-47.

Les auteurs estiment ainsi des probabilités de décès MSIE et non-MSIE de 0,23% et 0,16%, qui sont appliquées pour toutes les fréquences de crises, quel que soit l'âge et le type de syndrome.

Pour estimer la probabilité de décès MSIE et non-MSIE des patients ayant aucune crise par mois, les auteurs utilisent la publication de Trinkka et al (2013)<sup>5</sup> qui estime un risque relatif de décès des patients n'ayant pas de crise par rapport à ceux qui ont des crises à 0,42. Ce risque relatif est appliqué à la probabilité de décès des états de santé avec crises.

**Tableau 13. Probabilités de décès- Population SD et SLG (Source : rapport technique industriel. Novembre 2019)**

	<12 ans		>12 ans		Source
	MSIE	Non MSIE	MSIE	Non MSIE	
Aucune crise par mois	0,10%	0,07%	0,10%	0,07%	Application d'un RR de décès (pas de crises versus avoir des crises) = 0,42 Trinka et al (2013)
Autres classes de fréquences de crises par mois	0,23%	0,16%	0,23%	0,16%	Cooper et al (2016)

La mortalité toutes causes est ajustée sur l'âge et est appliquée à chaque cycle. Elle provient des tables de mortalité de l'INSEE de l'année 2017.

### Analyse HAS

#### Méthode d'estimation des répartitions initiales et des probabilités de transition avec un âge pivot de 12 ans

Compte tenu de l'identification de deux sous-populations pertinentes (enfants de moins de 18 ans / adultes de plus de 18 ans), la coupure à 12 ans pour estimer les répartitions initiales et les probabilités de transition ne semble pas justifié et présente des limites pour évaluer l'efficience dans les sous-populations pertinentes, notamment dans la population SLG. Aucun argument n'est présenté par l'industriel, à part qu'il s'agissait d'un choix de départ au moment de la création du modèle.

Dans la population SLG, cette coupure à 12 ans implique :

- pour la cohorte enfants (2-17 ans) d'utiliser les données d'efficacité estimées chez les 2-11 ans et 12-55 ans ;
- pour la cohorte adulte (18-55 ans) d'utiliser les données d'efficacité estimées chez les 12-55 ans.

L'argument d'un faible effectif pour justifier d'un âge pivot de 12 ans par rapport à 18 ans pour l'estimation des données d'efficacité, n'est pas suffisant.

Les effectifs par groupe d'âge dans l'essai d'extension GWPCARE5 (utilisé pour dériver les probabilités de transition entre les cycles 2 à 9) chez les patients atteints du SLG étaient les suivants :

Avec l'approche choisie par l'industriel :

- 2-12 ans : 42 patients
- 12-55 ans : 55 patients

Vs.

<sup>5</sup> Trinkka E, et al., Cause-specific mortality among patients with epilepsy: Results from a 30-year cohort study. *Epilepsia.*, 2013. 54(3): p. 495-501.

En distinguant enfants et adultes :

- 2-17 ans : 64 patients
- 18-55 ans : 33 patients

À la suite de l'échange technique, l'industriel n'a pas fourni les données d'efficacité chez les 2-17 ans et les 18-55 ans et n'a pas discuté les différences de profil clinique et d'efficacité entre les 12-17 ans (adolescents) et les 18-55 ans (adultes). L'industriel n'a par ailleurs pas fourni les effectifs qu'impliquerait une analyse distinguant les 2-17 ans et les 18-55 ans et n'a pas démontré la non faisabilité d'une telle analyse.

Or, il apparaît dans le CSR de l'essai GWPCARE3 dans la population SLG (cf. analyse critique sur la population d'analyse) que des différences d'effet traitement existent entre les adolescents (12-17 ans) et les adultes (18-55 ans) : aucun différentiel significatif d'efficacité par rapport au placebo n'est mis en évidence chez les adultes, contrairement aux adolescents. Le choix de l'industriel de « pooler » les données des 12-17 ans et des 18-55 ans pour dériver les probabilités de transition des adultes a pour effet de favoriser le cannabidiol et de ne pas prendre en compte l'efficacité non démontrée chez les adultes. L'incertitude autour de cette hypothèse n'est pas explorée.

#### Répartition initiale des patients dans les états de santé

Les répartitions initiales des patients dans les états et sous-états de santé du modèle proviennent des données groupées des bras CBD 10mg/kg/jour et placebo des essais GWPCARE2 et GWPCARE3 pour le SD et le SLG respectivement. Bien que des différences numériques de répartition entre les deux bras de traitement sont notées, aucune différence statistique significative n'a été mise en évidence.

Par exemple :

- Chez les 2-11 ans dans le SD, 20,7% des patients du bras CBD 10mg/kg/jour ont plus de 25 crises par mois, versus 42,9% dans le bras placebo.
- Chez les 12-55 ans dans le SD, 50% des patients du bras CBD 10mg/kg/jour ont plus de 25 crises par mois, versus 23,1% dans le bras placebo.
- Chez les 2-11 ans dans le SLG, 50% des patients du bras CBD 10mg/kg/jour ont plus de 110 crises par mois, versus 42,9% dans le bras placebo.

#### Evolution des patients dans les états de santé

##### >Au 1<sup>er</sup> cycle

L'application des données observées dans les essais cliniques GWPCARE2 et GWPCARE3 dans les bras CBD 10mg/kg/jour et placebo permet de modéliser les données disponibles sur ce 1<sup>er</sup> cycle du modèle.

Cependant, le fait de considérer les essais cliniques GWPCARE2 et GWPCARE3 uniquement à l'initiation et à la fin de l'essai (cycle de 3 mois) implique que les éventuels mouvements entre l'initiation et la fin de l'essai ne sont pas pris en compte. Il a été demandé au cours de l'échange technique de discuter ce point à partir des mouvements observés dans les essais, ce qui n'a pas été fait.

##### >du cycle 2 au cycle 9

Au-delà du cycle 2 et jusqu'au cycle 9, les mouvements des patients inclus dans l'essai d'extension GWPCARE5 sont pris en compte pour estimer les probabilités de transition d'un état à un autre pour le bras CBD. L'essai GWPCARE5 inclus les

patients des essais de phase 2 et 3 à double insu sur SD et SLG souhaitant poursuivre le traitement par CBD sur une durée de 3 ans. Il s'agit d'un essai en ouvert, multicentrique, non contrôlé et non comparatif ; seuls des résultats intermédiaires à 2 ans étaient disponibles au moment de la soumission.

L'utilisation des données de cet essai présente les limites suivantes :

- Tous les patients qui souhaitent poursuivre le traitement CBD parmi les populations incluses dans les essais de Phase 2 et de Phase 3 à double insu sur SD et SLG sont inclus dans l'étude d'extension GWPCARE5. Des patients ayant reçu le CBD 10mg/mg/jour, CBD 20mg/mg/jour ou le placebo sont donc inclus dans cet essai. Les informations fournies par l'industriel indiquent que les données utilisées de cet essai pour estimer les mouvements des patients distinguent le SD et le SLG. En revanche, les informations ne sont pas suffisantes pour savoir si seuls les patients traités par clobazam sont pris en compte et si seuls les patients ayant reçu du CBD à 10mg/kg/jour et provenant des essais GWPCARE2 et GWPCARE3 sont pris en compte.

- Seuls des résultats intermédiaires à 2 ans étaient disponibles au moment de la soumission, alors qu'il s'agit de la principale source pour estimer l'efficacité du cannabidiol dans la modélisation (du cycle 2 au cycle 9).

- Il s'agit d'un essai non comparatif. Les répartitions des états de santé des patients sous placebo sont considérées comme stable dès la fin du 1<sup>er</sup> cycle.

- L'objectif principal de cet essai était d'étudier la tolérance du CBD chez les enfants et les jeunes adultes atteints du SD ou du SLG pharmaco-résistants.

Pour le bras placebo, à défaut de données (essai GWPCARE5 non comparatif), les patients restent dans le même état de santé que celui observé à la fin du 1<sup>er</sup> cycle à partir des données observées dans les essais GWPCARE2 pour le SD et GWPCARE3 pour le SLG, et ce sur tout l'horizon temporel.

On peut noter dans les essais cliniques GWPCARE2 et GWPCARE3 que l'effet traitement dans le bras placebo n'est pas similaire dans les deux essais : la réduction du nombre de crise par mois par rapport à l'initiation est de -37,6% dans l'essai GWPCARE2 pour le SD et de -22,7% dans l'essai GWPCARE3 pour le SLG. Cet effet est également relevé dans la modélisation lorsque le nombre moyen ou médian de crises par classe de fréquence de crises est mesuré. Pour les cycles suivants, en l'absence de données, une incertitude persiste sur un éventuel effet supplémentaire dans bras de traitement placebo + thérapie conventionnelle, notamment pour la population SLG. Une analyse de sensibilité considérant un gain d'efficacité pour le bras placebo entre le cycle 2 et le cycle 3 dans la population SLG a été demandée en échange technique ; l'industriel n'a pas souhaité réaliser cette analyse considérant que l'effet placebo se stabilisait dès les 5 premières semaines dans les essais de phase III.

#### >au-delà du 9<sup>ème</sup> cycle

L'hypothèse de maintien des patients traités par cannabidiol dans le dernier état de santé observé à la fin du 9<sup>ème</sup> cycle apparaît raisonnable :

- compte tenu de la stabilité observée dans les répartitions des patients dans l'essai GWPCARE5 : à partir du cycle 7 dans la population SD et du cycle 8 dans la population SLG, plus de 80% des patients restent dans leur état de santé et ne bougent plus. Même dans les cycles précédents, les patients bougent finalement peu d'état de santé.

- que cette hypothèse traduit une absence de perte d'efficacité du traitement sur l'horizon temporel ; elle n'implique pas un maintien de l'effet traitement puisqu'aucune amélioration d'état de santé n'est appliquée au-delà du cycle 9.

### Répartition des patients dans les sous-états de santé

La prise en compte de la variation des répartitions du nombre de jours sans crise entre l'initiation du traitement et la fin des essais (3 mois, soit à la fin du 1<sup>er</sup> cycle) permet de prendre en compte l'impact du cannabidiol sur la répartition des crises dans le mois, avec des proportions de patients ayant plus de jours sans crises, et ce quel que soit la classe de fréquences de crises, par rapport à l'initiation. Cet effet est appliqué sur tout l'horizon temporel alors qu'il est observé sur une très courte période et il est possible que cette « meilleure » répartition soit dû au hasard. D'ailleurs, une amélioration est également notée dans le bras placebo, avec une amélioration du nombre de jours sans crise, pour la plupart des classes de fréquences de crises.

Un scénario annulant cet effet en faveur du bras cannabidiol a été demandé dans le cadre de l'échange technique mais n'a pas été fait.

### Taux de mortalité

Les mêmes probabilités de décès sont appliquées quel que soit l'âge (moins de 12 ans / plus de 12 ans) alors que ces probabilités de décès sont estimées à partir de l'étude de Cooper et al chez de jeunes patients (décès observés chez des patients de 0 à 20 ans) et qu'il est connu que le risque de mortalité est plus élevé chez les patients épileptiques jeunes et dans les premières années qui suivent l'apparition du syndrome. En l'absence d'autres données, l'industriel applique les mêmes probabilités.

Par ailleurs, la probabilité de décès MSIE et non MSIE est identique quelle que soit la fréquence des crises alors qu'il est attendu que la probabilité de décès soit corrélée à la fréquence des crises : dans l'étude IDEAL (International Dravet Syndrome Epilepsy Action League), 61% des décès sont dus à la MSIE ; les principaux facteurs de risque de la MSIE étant la fréquence élevée et la gravité des crises convulsives. Dans le cadre d'une analyse de scénario, l'industriel prend en compte une corrélation entre la mortalité et la fréquence des crises (application d'un risque relatif qui augmente la mortalité avec la fréquence des crises) : l'impact sur les résultats d'efficacité est faible.

Enfin, pour estimer la probabilité de décès des patients sans crise, un risque relatif de décès des patients sans crises par rapport à ceux ayant des crises est appliqué, à partir de l'étude de Trinka et al (2013). Dans cette étude, le risque relatif de 0,42 correspond aux patients ayant une ancienneté de diagnostic de 2 ans, donc probablement des patients très jeunes. De plus, dans cette publication, la différence de probabilité de décès entre ceux n'ayant pas de crise et ceux en ayant a tendance à diminuer avec l'âge. Dans le cadre d'une analyse de scénario, l'industriel teste un risque relatif atténué des patients de plus de 12 ans sans crises par rapport à ceux ayant des crises (RR de 0,71) : l'impact sur les résultats d'efficacité est faible.

## ► Intégration dans le modèle

Tableau 14. Matrice de transition, population SD (Annexes du rapport technique de l'industriel, Novembre 2019)

		Transitions vers								
		<12 ans				≥12 ans				
		SC	≤ 8	8-25	> 25	SC	≤ 8	8-25	> 25	
Cycle 1	CBD 10mg + TC	SC	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%
		≤ 8	6,25%	93,75%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%
		8-25	0,00%	63,64%	27,27%	9,09%	33,33%	66,67%	0,00%	0,00%
		> 25	0,00%	14,29%	42,86%	42,86%	0,00%	0,00%	60,00%	40,00%
PBO + TC	SC	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
	≤ 8	10,00%	90,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	
	8-25	0,00%	66,67%	33,33%	0,00%	0,00%	25,00%	75,00%	0,00%	
	> 25	0,00%	0,00%	16,67%	83,33%	0,00%	0,00%	33,33%	66,67%	
Cycle 2	CBD + TC	SC	50,00%	50,00%	0,00%	0,00%	50,00%	50,00%	0,00%	0,00%
		≤ 8	4,88%	80,49%	14,63%	0,00%	0,00%	93,33%	6,67%	0,00%
		8-25	0,00%	27,27%	72,73%	0,00%	0,00%	16,67%	33,33%	50,00%
		> 25	0,00%	28,57%	0,00%	71,43%	0,00%	0,00%	20,00%	80,00%
PBO + TC	SC	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
	≤ 8	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	
	8-25	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	
	> 25	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,0%	
Cycle 3	CBD + TC	SC	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%
		≤ 8	5,00%	82,50%	12,50%	0,00%	12,50%	75,00%	12,50%	0,00%
		8-25	7,14%	57,14%	21,43%	14,29%	0,00%	25,00%	75,00%	0,00%
		> 25	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	28,57%	71,43%
PBO + TC	SC	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
	≤ 8	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	
	8-25	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	
	> 25	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,0%	
Cycle 4	CBD + TC	SC	57,14%	42,86%	0,00%	0,00%	50,00%	50,00%	0,00%	0,00%
		≤ 8	0,00%	90,24%	9,76%	0,00%	7,14%	92,86%	0,00%	0,00%
		8-25	0,00%	25,00%	62,50%	12,50%	0,00%	28,57%	42,86%	28,57%
		> 25	0,00%	0,00%	28,57%	71,43%	0,00%	0,00%	20,00%	80,00%
PBO + TC	SC	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
	≤ 8	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	
	8-25	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	
	> 25	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,0%	
Cycle 5	CBD + TC	SC	75,00%	25,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%
		≤ 8	11,90%	83,33%	4,76%	0,00%	6,25%	87,50%	6,25%	0,00%
		8-25	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	25,00%	50,00%	25,00%
		> 25	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,0%
PBO + TC	SC	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
	≤ 8	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	
	8-25	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	
	> 25	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,0%	
C	CBD + TC	SC	62,50%	37,50%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%
		≤ 8	5,56%	88,89%	2,78%	2,78%	6,67%	86,67%	6,67%	0,00%

		Transitions vers									
		<12 ans				≥12 ans					
		SC	≤ 8	8-25	> 25	SC	≤ 8	8-25	> 25		
Cycle 7	PBO+ TC	8-25	0,00%	15,38%	84,62%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%		
		> 25	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	28,57%	71,43%	
		SC	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
		≤ 8	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	
	CBD + TC	8-25	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	
		> 25	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,0%	
		SC	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
		≤ 8	5,41%	94,59%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	
	PBO+ TC	8-25	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	
		> 25	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,0%	
		SC	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
		≤ 8	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	
Cycle 8	PBO+ TC	8-25	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%		
		> 25	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,0%	
		SC	88,89%	11,11%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
		≤ 8	2,86%	97,14%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	
	CBD + TC	8-25	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	16,67%	66,67%	16,67%	
		> 25	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,0%	
		SC	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
		≤ 8	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	
	Cycle 9	PBO+ TC	8-25	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	
			> 25	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,0%
			SC	88,89%	11,11%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%
			≤ 8	8,57%	91,43%	0,00%	0,00%	7,14%	92,86%	0,00%	0,00%
CBD + TC		8-25	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	
		> 25	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,0%	
		SC	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
		≤ 8	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	
Après le Cycle 9		PBO+ TC	8-25	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	
			> 25	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,0%
			SC	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%
			≤ 8	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%
	CBD + TC	8-25	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	
		> 25	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,0%	
		SC	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
		≤ 8	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	

Abréviations : CBD, cannabidiol ; SC, sans-crise ; PBO, placebo ; TC, thérapie conventionnelle.

NB : la posologie du CBD est en kg/jour

Tableau 15. Matrice de transition, population SLG (Annexes du rapport technique de l'industriel, Novembre 2019)

		Transitions vers								
		<12 ans				≥12 ans				
		SC	≤ 45	45 – 110	> 110	SC	≤ 45	45 – 110	> 110	
Cycle 1	CBD 10mg +TC	SC	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%
		≤ 45	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%
		45-110	0,00%	60,00%	40,00%	0,00%	0,00%	50,00%	50,00%	0,00%
		> 110	0,00%	11,11%	33,33%	55,56%	0,00%	33,33%	33,33%	33,33%
	TC	SC	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%
		≤ 45	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	83,33%	16,67%	0,00%
45-110		0,00%	37,50%	62,50%	0,00%	0,00%	22,22%	77,78%	0,00%	
Cycle 2	CBD +TC	SC	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%
		≤ 45	8,00%	80,00%	12,00%	0,00%	8,11%	75,68%	13,51%	2,70%
		45-110	0,00%	22,22%	77,78%	0,00%	0,00%	18,18%	63,64%	18,18%
	PBO+ TC	SC	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%
		≤ 45	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%
		45-110	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%
Cycle 3	CBD +TC	SC	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%
		≤ 45	4,55%	90,91%	4,55%	0,00%	6,45%	87,10%	6,45%	0,00%
		45-110	8,33%	16,67%	66,67%	8,33%	0,00%	25,00%	66,67%	8,33%
	PBO+ TC	SC	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%
		≤ 45	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%
		45-110	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%
Cycle 4	CBD +TC	SC	75,00%	25,00%	0,00%	0,00%	80,00%	20,00%	0,00%	0,00%
		≤ 45	4,55%	90,91%	4,55%	0,00%	3,23%	83,87%	9,68%	3,23%
		45-110	0,00%	0,00%	88,89%	11,11%	0,00%	14,29%	78,57%	7,14%
	PBO+ TC	SC	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%
		≤ 45	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%
		45-110	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%
Cycle 5	CBD +TC	SC	75,00%	25,00%	0,00%	0,00%	60,00%	40,00%	0,00%	0,00%
		≤ 45	0,00%	90,48%	9,52%	0,00%	0,00%	96,55%	3,45%	0,00%
		45-110	0,00%	22,22%	66,67%	11,11%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%
	PBO+ TC	SC	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%
		≤ 45	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%
		45-110	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%
Cycle 6	CBD +TC	SC	33,33%	66,67%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%
		≤ 45	4,55%	90,91%	0,00%	4,55%	12,90%	80,65%	6,45%	0,00%
		45-110	0,00%	11,11%	88,89%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%
	PBO+ TC	SC	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%
		≤ 45	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%
		45-110	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%
Cycl	CBD +TC	SC	50,00%	50,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%
		≤ 45	8,70%	82,61%	4,35%	4,35%	0,00%	96,00%	4,00%	0,00%

		Transitions vers									
		<12 ans				≥12 ans					
		SC	≤ 45	45 – 110	> 110	SC	≤ 45	45 – 110	> 110		
Cycle 8	PBO+ TC	45-110	0,00%	11,11%	88,89%	0,00%	0,00%	10,53%	78,95%	10,53%	
		> 110	0,00%	12,50%	12,50%	75,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,0%	
	CBD +TC	SC	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
		≤ 45	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	
		45-110	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	
		> 110	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,0%	
	PBO+ TC	SC	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
		≤ 45	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	
		45-110	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	
		> 110	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,0%	
	Cycle 9	PBO+ TC	45-110	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%
			> 110	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,0%
CBD +TC		SC	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
		≤ 45	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	
		45-110	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	
		> 110	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,0%	
PBO+ TC		SC	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
		≤ 45	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	
		45-110	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	
		> 110	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,0%	
Après le Cycle 9		PBO+ TC	45-110	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%
			> 110	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,0%
	CBD +TC	SC	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
		≤ 45	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	
		45-110	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	
		> 110	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,0%	
	PBO+ TC	SC	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	
		≤ 45	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	
		45-110	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	
		> 110	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	100,0%	

Abréviations : CBD, cannabidiol ; SC, sans-crise ; PBO, placebo ; TC, thérapie conventionnelle.  
NB : la posologie du CBD est en kg/jour.

### 6.3.5. Estimation des probabilités d'occurrence des événements intercurrents

#### ► Taux d'arrêt de traitement

Les taux d'arrêt du traitement cannabidiol sont appliqués à l'aide de deux outils :

- Des taux d'arrêt appliqués à chaque cycle ; ces taux d'arrêt peuvent varier à chaque cycle, selon les états de santé et selon l'âge. Ils proviennent des taux d'arrêts de traitement observés dans :
  - Les essais GWPCARE2 et GWPCARE3 pour les populations SD et SLG respectivement pour le cycle 1. Les hypothèses pour estimer les taux d'arrêts sont les suivantes :
    - en l'absence d'arrêt du traitement observé chez les plus de 12 ans dans l'essai GWPCARE2 pour le SD, le taux d'arrêt observé chez les moins de 12 ans est appliqué aux plus de 12 ans.
    - Le même taux d'arrêt est appliqué, quelle que soit la fréquence des crises.
  - L'essai d'extension GWPCARE5 à partir du cycle 2 jusqu'au cycle 9 ;
    - les taux d'arrêt varient en fonction de l'âge (moins de 12 ans / plus de 12 ans) et de la fréquence des crises.

- les taux d'arrêt sont identiques du cycle 2 au cycle 9.
- Un taux d'arrêt de 0,50% est considéré pour les patients sans crise, du cycle 2 au cycle 9.
- Des hypothèses sont posées au-delà du cycle 9.
- Une règle d'arrêt de traitement à 12 mois : les patients ayant moins de 30% de réduction dans la fréquence de leurs crises à 12 mois par rapport à l'initiation, arrêtent le cannabidiol. Les proportions de patients concernés proviennent de l'essai d'extension GWPCARE5.

Les patients qui arrêtent le traitement sont maintenus dans leur état de santé et ont les probabilités de transition du bras placebo au cycle suivant.

**Tableau 16. Taux d'arrêt de traitement par cycle – Population SD (Source : rapport technique industriel. Novembre 2019)**

	Sans crise convulsive	Avoir ≤ 8 crises convulsives / mois	Avoir entre > 8 et ≤ 25 crises convulsives / mois	Avoir >25 crises convulsives / mois	Source
<b>Moins de 12 ans</b>					
Cycle 1	5,88%	5,88%	5,88%	5,88%	GWPCARE2
Cycles 2 à 9	0,50%	2,31%	4,94%	6,76%	GWPCARE5 – Patients SD (sans crise : hypothèse)
Après le cycle 9	0,50%	5%	5%	5%	Hypothèses
Règle d'arrêt à 12 mois	0%	23,81%	81,82%	83,33%	GWPCARE5 – Patients SD
<b>Plus de 12 ans</b>					
Cycle 1	5,88%	5,88%	5,88%	5,88%	Hypothèses (identique au moins de 12 ans)
Cycles 2 à 9	0,50%	2,75%	3,90%	6,19%	GWPCARE5 – Patients SD (sans crise : hypothèse)
Après le cycle 9	0,50%	5%	5%	5%	Hypothèses
Règle d'arrêt à 12 mois	0%	12,50%	25%	33,33%	GWPCARE5 – Patients SD

**Tableau 17. Taux d'arrêt de traitement par cycle – Population SLG (Source : rapport technique industriel. Novembre 2019)**

	Sans crise avec chute	Avoir ≤ 45 crises avec chute / mois	Avoir entre > 45 et ≤ 110 crises avec chute / mois	Avoir >110 crises avec chute / mois	Source
<b>Moins de 12 ans</b>					
Cycle 1	5,56%	5,56%	5,56%	5,56%	GWPCARE3
Cycles 2 à 9	0,50%	0,51%	7,64%	5,71%	GWPCARE5 – Patients SLG (sans crise : hypothèse)
Après le cycle 9	0,50%	5%	5%	5%	Hypothèses
Règle d'arrêt à 12 mois	0%	23,81%	55,56%	75%	GWPCARE5 – Patients SLG
<b>Plus de 12 ans</b>					

Cycle 1	5,56%	5,56%	5,56%	5,56%	Hypothèses (identique au moins de 12 ans)
Cycles 2 à 9	0,50%	1,42%	5,97%	1,91%	GWPCARE5 – Patients SLG (sans crise : hypothèse)
Après le cycle 9	0,50%	5%	5%	5%	Hypothèses
Règle d'arrêt à 12 mois	0%	13,79%	33,33%	100%	GWPCARE5 – Patients SLG

### Analyse HAS

La prise en compte des arrêts de traitement est adaptée et permet à la fois de prendre en compte les arrêts de traitement pour événements indésirables mais aussi les arrêts pour faible efficacité. Ces taux d'arrêt de traitement peuvent aussi pallier, à partir du 9ème cycle, à l'hypothèse d'absence de diminution de l'efficacité.

Deux outils sont utilisés pour prendre en compte les arrêts de traitement : des taux appliqués à chaque cycle et une règle d'arrêt à 12 mois. Ces deux outils se cumulent, ce qui amène à un pourcentage de patients encore sous traitement de

- 60% à 1 an, moins de 50% à 3 ans et environ 15% à 15 ans, dans le SD ;
- 60% à 1 an, moins de 50% à 3 ans et 10% à 15 ans, dans le SLG.

Cependant, le choix d'une règle d'arrêt du traitement à 12 mois, plutôt que 6 mois n'est pas justifié par l'industriel et a un impact important sur les résultats d'efficacité, en faveur du produit évalué.

### ► Événements indésirables

#### Sélection

L'industriel a sélectionné pour la modélisation, les événements indésirables (EI) qui ont été reportés au moins une fois chez les patients traités par clobazam et ayant reçu le cannabidiol 10mg/kg/jour dans les essais GWPCARE2 et GWPCARE3 pour le SD et le SLG respectivement.

Seuls les événements indésirables graves sont pris en compte, impliquant une consommation de ressources et une diminution du niveau d'utilité.

Seuls les EIG survenus au moins une fois dans le bras de traitement CBD 10 mg/kg/jour sous clobazam dans l'essai GWPCARE2 et GWPCARE3 sont pris en compte. Les autres EIG survenus au moins une fois dans l'essai GWPCARE5 ne sont pas pris en considération.

#### Méthode d'estimation des probabilités

Pour le cycle 1, les fréquences des EIG sélectionnés observés dans les essais GWPCARE2 et GWPCARE3 pour le SD et le SLG respectivement ont été utilisées pour les bras CBD et placebo.

Pour le cycle 2 à 9, les fréquences des EIG sélectionnés observés dans l'essai GWPCARE5 pour le SD et le SLG ont été utilisées pour le bras CBD. En l'absence de données, aucun EIG n'est pris en compte pour le placebo dans le cycle 2 à 9.

Au-delà du cycle 9, aucun EIG est appliqué au bras traitement par cannabidiol.

Tableau 18. Fréquence de survenue des EI modélisés dans la population SD (Source : rapport technique industriel. Janvier 2020)

Effets indésirables	Probabilité d'occurrence		
	1 <sup>er</sup> cycle		2 <sup>ème</sup> au 9 <sup>ème</sup> cycle
	CBD 10 mg + TC	Placebo+ TC	CBD + TC
<b>Troubles généraux et réactions au point d'injection</b>			
Fièvre	2,0%	0,0%	1,61%
<b>Infections</b>			
Pneumonie	6,0%	0,0%	1,34%
Infection virale	2,0%	1,2%	0,13%
Laryngite	<u>2,0%</u>	<u>0,0%</u>	<u>0,0%</u>
<b>Blessures, empoisonnement et complications procédurales</b>			
Toxicité à divers agents	2,0%	0,0%	0,13%
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			
Perte d'appétit	2,0%	0,0%	0,00%
<b>Troubles du système nerveux</b>			
Somnolence	4,0%	0,0%	0,13%
Etat de mal épileptique	10,0%	3,1%	3,59%
Non-réaction aux stimuli	<u>2,0%</u>	<u>0,0%</u>	<u>0,0%</u>
<b>Troubles psychiatriques</b>			
Crises psychogènes	<u>2,0%</u>	<u>0,0%</u>	<u>0,0%</u>
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>			
Pneumonie par inhalation	1,4%	0,0%	0,26%

Tableau 19. Fréquence de survenue des EI modélisés dans la population SLG (Source : rapport technique industriel. Janvier 2020)

Effets indésirables	Probabilité d'occurrence		
	1 <sup>er</sup> cycle		2 <sup>ème</sup> au 9 <sup>ème</sup> cycle
	CBD 10 mg + TC	Placebo+ TC	CBD + TC
<b>Troubles hépatobiliaires</b>			
Cholécystite chronique	<u>2,9%</u>	<u>0,0%</u>	<u>0,0%</u>
<b>Infections</b>			
Pneumonie	8,6%	0,0%	1,75%
Pneumonie bactérienne	<u>2,9%</u>	<u>0,0%</u>	<u>0,0%</u>
Pneumonie respiratoire syncytial viral	<u>2,9%</u>	<u>0,0%</u>	<u>0,0%</u>
<b>Examens</b>			
Taux de transaminase élevé	5,8%	0,0%	0,53%
<b>Trouble du métabolisme et de la nutrition</b>			
Déshydratation	2,9%	1,3%	0,13%
<b>Troubles du système nerveux</b>			
Etat de mal épileptique	8,6%	0,0%	1,61%
Sédation	<u>2,9%</u>	<u>0,0%</u>	<u>0,13%</u>
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>			
Hypoxie	2,9%	1,3%	0,53%
Hypoventilation	<u>2,9%</u>	<u>0,0%</u>	<u>0,0%</u>
Apnée du sommeil	2,9%	0,0%	0,00%

**Analyse de la HAS**

L'industriel sélectionne les EIG à modéliser uniquement à partir des événements survenus au moins une fois dans le bras CBD 10mg/kg/jour dans les essais GWP-CARE2 et GWPCARE3 pour le SD et le SLG respectivement ; ce qui revient à retenir 11 EIG pour le SD et 11 EIG pour le SLG. Ces EIG sont modélisés pour le 1<sup>er</sup> cycle du modèle, mais également pour les cycles 2 à 9. Pourtant, il apparaît qu'un nombre d'EIG beaucoup plus importants sont survenus au moins une fois dans l'étude d'extension GWPCARE5 et auraient dû être modélisés du cycle 2 à 9. L'industriel aurait dû à minima comparer les EI survenus au moins une fois dans le bras CBD 10mg/kg/jour dans l'étude d'extension GWPCARE5 et ceux retenus et modélisés.

Les informations fournies lors de l'échange technique ne sont pas suffisantes pour connaître le pourcentage d'EIG modélisés par rapport à ce qui est observé dans les essais. L'industriel indique que les proportions d'EIG modélisés par rapport à ce qui est observé dans les essais sont supérieures dans les bras CBD par rapport aux bras placebo ; ce déséquilibre étant en défaveur du CBD.

Les EIG associés au CBD sont modélisés uniquement jusqu'au 9<sup>ème</sup> cycle dans l'analyse de référence. Une analyse de scénario prend en compte la survenue des EIG sur tout l'horizon temporel : le RDCR augmente de 14% dans la population SD et de 5,5% dans la population SLG.

**6.4. Mesure et valorisation des états de santé**

L'utilité prise en compte dans la modélisation dépend de la fréquence des crises (nombres de crises par mois) ainsi que du nombre de jours sans crise. Ces facteurs auront un impact sur l'utilité des patients et de leurs aidants. Finalement, la survenue d'EI peut également impacter la qualité des patients.

**6.4.1. Sources de données***Données des essais cliniques (non utilisées)*

La qualité de vie par le questionnaire EQ-5D n'a pas été collectée dans les essais cliniques GWP-CARE2, GWPCARE3 et GWPCARE5.

L'industriel justifie ce choix par deux arguments :

- Les difficultés méthodologiques pour collecter des données de qualité de vie chez des patients épileptiques réfractaires (instruments spécifiques à l'épilepsie non adaptés aux modèles coût-utilité) ;
- Les difficultés de communication importantes pour les enfants et jeunes adultes qui limitent leur capacité à remplir les questionnaires de qualité de vie.

Les essais cliniques incluaient d'autres instruments de révélation de la qualité de vie des patients non transposables à la modélisation et donc non utilisés dans l'analyse (voir Tableau 20 ci-dessous).

Tableau 20. Données de qualité de vie dans les essais cliniques

Instrument (aide à l'interprétation des différences)	CBD vs TC	
	SD (GWPCARE2)	SLG (GWPCARE3)
<b>Score Sleep disruption</b> (Une valeur négative favorise le CBD)	0 [-0,9 ; 0,8]	-0,8 [-1,7 ; 0,1]
<b>Echelle ESS</b> (Une valeur négative favorise le CBD)	-0,55 [-1,86 ; 0,75]	0,09 [-1,38 ; 1,56]
<b>Score Vineland II</b> (Une valeur négative favorise le CBD)	-2,3 [-5,3 ; 0,6]	0,5 [-1,3 ; 2,3]
<b>Score QOLCE</b> (Une valeur positive favorise le CBD)	3,8 [-0,1 ; 7,8]	1,6 [-4,5 ; 7,8]

CBD: cannabidiol; ESS : *Epworth Sleepiness Scale*; QOLCE : *Quality of Life in Childhood Epilepsy*; TC : thérapie conventionnelle

#### *Données des études ad hoc d'élicitation des préférences patients (non utilisées en AR)*

L'industriel a mis en place des études ad hoc en France (étude non publiée) et au Royaume-Uni (Radu *et al.* 2019) de collecte de données de qualité de vie par élicitation directe via des vignettes et la méthode fondée sur l'échelle analogue visuelle (VAS : *visual analogue scale*).

L'industriel justifie cette approche (vignettes et VAS plutôt qu'un questionnaire EQ-5D) du fait du nombre important d'états de santé dans la modélisation (23 états de santé pour le SD et 39 pour le SLG) qui rendait difficile les réponses au questionnaire EQ-5D.

Cette méthodologie n'est pas recommandée dans la littérature et par la HAS, l'industriel n'a donc pas utilisé ces données en analyse de référence.

#### *Données de la littérature (utilisées en AR avec hypothèses)*

L'industriel a conduit une revue systématique de la littérature qui n'a pas permis d'identifier de données de qualité de vie pouvant valoriser les états de santé du modèle tels que définies par l'industriel (c.à.d. dépendant du nombre de crises et de jours sans crise par mois).

L'industriel a fait le choix de retenir l'étude par Verdian *et al.* 2008 dans le traitement du SLG pour les deux populations (SLG et SD). Dans cette étude les niveaux d'utilité ont été élicités à partir du questionnaire EQ-5D par la méthode *time trade off* (TTO) auprès de la population générale. Cependant, les états de santé étaient définis en fonction de la réduction du nombre de crise par rapport à un état de santé de référence de 21 à 28 crises par mois, à savoir une réduction (voir Tableau 21):

- Inférieure à 50%, soit l'équivalent à un nombre de jours de crises compris entre environ 50 et 100 crises par mois ;
- Entre 50% et 75%, soit l'équivalent à un nombre de jours de crises compris entre environ 25 et 50 crises par mois ;
- Supérieure ou égale à 75%, soit l'équivalent à un nombre de jours de crises compris entre environ 0 et 25 crises par mois ;

Tableau 21. Comparaison des états de santé entre le modèle et ceux décrits dans Verdian 2008

SLG : Nombre de crises / mois	
Modèle	Verdian 2008
HS1 : 110 < crises	HS1 : 84 - 112 crises
HS2 : 45 < crises ≤ 110	HS2 : ~50 - 100 crises (< 50%)
HS3 : 0 < crises ≤ 45	HS3 : ~25 - 50 crises (50% - 75%)
HS4 : Aucune crise	HS4 : ~0 - 25 crises (> 75%)

HS : état de santé (*health state* en anglais) ; SD : syndrome de Dravet ; SLG : syndrome de Lennox-Gastaut

Afin de prendre en compte l'effet attendu de son traitement sur l'amélioration du nombre de jours sans crise, l'industriel a supposé un ajustement des valeurs d'utilité issues des données de Verdian 2008, telles que :

- L'utilité dans les sous-états pouvant être considéré comme « centraux » en termes de nombre de jours sans crise par mois (entre 3 et 15 jours si SLG, et entre 18 et 24 jours si SD), est égale à la valeur issue de Verdian 2008 ;
- L'utilité dans les sous-états « les plus sévères », c.à.d. avec le moins de jours sans crise ( $\leq 3$  jours si SLG,  $\leq 18$  jours si SD) est égale l'utilité moyenne dans l'état selon Verdian ajustée à la baisse avec la formule suivante :  $U_{\text{PlusSévère}} = U_{\text{centraux}} - 1,96\sigma$  ;
- L'utilité dans les sous-états « les moins sévères », c.à.d. avec le plus de jours sans crise ( $> 15$  jours si SLG,  $> 24$  jours si SD) est égale l'utilité moyenne dans l'état selon Verdian ajustée à la hausse avec la formule suivante :  $U_{\text{MoinsSévère}} = U_{\text{centraux}} + 1,96\sigma$  ;

avec  $\sigma$ , l'écart type d'une valeur de 0,03 issue de Verdian 2008 telle que décrit dans Elliot et al. 2018.

Il a été fait l'hypothèse que les valeurs d'utilité serait identique pour le SD (cf. Tableau 22).

Tableau 22. Score d'utilité Verdian 2008 ajustés utilisés en analyse de référence

Nombre de crises / mois	Jours sans crise / mois		Score d'utilité Verdian ajusté	Correspondance Verdian 2008
	Si SD	Si SLG		
Aucune crise	Jrs = 30	Jrs = 30	0,699	HS1
Si SD : 0 < CC/m ≤ 8 Si SLG : 0 < CaC/m ≤ 45	24 < Jrs ≤ 29	15 < Jrs ≤ 29	0,664*	HS2 + 1,96*ET
	18 < Jrs ≤ 24	3 < Jrs ≤ 15	0,605	HS 2
	Jrs ≤ 18	Jrs ≤ 3	0,546	HS2 - 1,96*ET
Si SD : 8 < CC/m ≤ 25 Si SLG : 45 < CaC/m ≤ 110	24 < Jrs ≤ 29	15 < Jrs ≤ 29	0,520	HS3 + 1,96*ET
	18 < Jrs ≤ 24	3 < Jrs ≤ 15	0,461	HS3
	Jrs ≤ 18	Jrs ≤ 3	0,402	HS3 - 1,96*ET
Si SD : 25 < CC/m Si SLG : 110 < CaC/m	24 < Jrs ≤ 29	15 < Jrs ≤ 29	0,452	HS4 + 1,96*ET
	18 < Jrs ≤ 24	3 < Jrs ≤ 15	0,393	HS4
	Jrs ≤ 18	Jrs ≤ 3	0,334	HS4 - 1,96*ET

CaC/m : crise avec chute par mois ; CC/m : crises convulsives par mois ; ET : écart type ; HS : état de santé (*health state* en anglais) ; Jrs : jours ; SD : syndrome de Dravet ; SLG : syndrome de Lennox-Gastaut

\* Valeur applicable uniquement au SLG

## 6.4.2. Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité

### ► Utilité des patients

Le Tableau 23 présente les données d'utilité associées aux patients utilisées en analyse de référence et de sensibilité

**Tableau 23. Valeurs d'utilité dans le modèle en analyse de référence et de sensibilité**

Nombre de crises / mois	Jours sans crise / mois		Verdian 2008 ajusté [AR]*	Verdian 2008 non ajusté*	Lachaine 2014*	Radu 2019**		Vignettes VAS France	
	Si SD	Si SLG				SD	SLG****	SD	SLG
Aucune crise	Jrs = 30	Jrs = 30	0,699	0,699	0,699	0,753	<u>0,753</u>	<u>0,793****</u>	0,793
Si SD : 0 < CC/m ≤ 8 Si SLG : 0 < CaC/m ≤ 45	24 < Jrs ≤ 29	15 < Jrs ≤ 29	0,664	0,605	0,605	0,611	<u>0,559</u>	0,613	0,511
	18 < Jrs ≤ 24	3 < Jrs ≤ 15	0,605	0,605	0,605	0,572	<u>0,453</u>	0,581	0,393
	Jrs ≤ 18	Jrs ≤ 3	0,546***	NA	0,605***	NA	<u>0,331</u>	NA	0,262
Si SD : 8 < CC/m ≤ 25 Si SLG : 45 < CaC/m ≤ 110	24 < Jrs ≤ 29	15 < Jrs ≤ 29	0,520	0,461	0,427	0,466	<u>0,471</u>	0,528	0,383
	18 < Jrs ≤ 24	3 < Jrs ≤ 15	0,461	0,461	0,427	0,443	<u>0,402</u>	0,466	0,299
	Jrs ≤ 18	Jrs ≤ 3	0,402	0,461	0,427	0,361	<u>0,289</u>	0,301	0,231
Si SD : 25 < CC/m Si SLG : 110 < CaC/m	24 < Jrs ≤ 29	15 < Jrs ≤ 29	0,452	0,393	0,427	0,445	<u>0,458</u>	0,399	0,323
	18 < Jrs ≤ 24	3 < Jrs ≤ 15	0,393	0,393	0,427	0,374	<u>0,385</u>	0,313	0,240
	Jrs ≤ 18	Jrs ≤ 3	0,334	0,393	0,427	0,235	<u>0,235</u>	0,163	0,154

CaC/m : crise avec chute par mois ; CC/m : crises convulsives par mois ; Jrs : jours ; NA : non applicable ; SD : syndrome de Dravet; SLG : syndrome de Lennox-Gastaut

\* Valeurs supposées identiques pour SD et SLG

\*\* Données GW Pharmaceuticals : vignettes et méthode VAS Royaume Uni

\*\*\*\* Valeur applicable uniquement au SLG

\*\*\*\* Les valeurs soulignées sont issues du modèle Excel™ soumis par l'industriel et ne correspondent ni au rapport de l'industriel ni à la publication Radu et al. 2019. Les analyses de sensibilité correspondantes sont donc considérées comme non valides dans cet avis.

### ► Utilité des aidants

Dans le cadre de la perspective collective, l'industriel prend en compte la désutilité associée aux aidants en fonction des états de santé mais ne dépendant pas de l'âge des patients en charge.

L'industriel fait l'hypothèse en analyse de référence qu'un patient est encadré par 1,8 aidants par patients, et justifie ce choix en référence à la publication par Lagae *et al.* (2019) chez des patients atteints du SD.

Il est fait l'hypothèse que la désutilité des aidants des patients intentionnalisés (70% des adultes atteints du SLG ou du SD selon l'industriel) est égale à la moitié de la désutilité standard des aidants.

Les données utilisées en analyse de référence sont issues de l'étude ad hoc de GW Pharmaceuticals à partir de vignette et de l'approche VAS.

La Figure 8 présente les données d'utilité associés aux aidants utilisées en analyse de référence.

**Figure 8. Valeurs des décrets d'utilité des aidants**

Nb crises / mois	SD		SLG	
	Non institutionnalisé	Institutionnalisé	Non institutionnalisé	Institutionnalisé
Aucune crise	0,768		0,768	
Si SD : 0 < crise ≤ 8 Si SLG : 0 < crise ≤ 45	-0,000		-0,000	
Si SD : 8 < crise ≤ 25 Si SLG : 45 < crise ≤ 110	-0,288	-0,144	-0,232	-0,116
Si SD : 25 < crise Si SLG : 110 < crise	-0,328	-0,164	-0,299	-0,15

SD : syndrome de Dravet; SLG : syndrome de Lennox-Gastaut

### ► Utilité associée aux effets indésirables (EI)

Le Tableau 24 présente les décrets d'utilité associés aux EI utilisés en analyse de référence (source : Verdian 2008). La valeur moyenne est égale pour tous les EI, à savoir -0,1602. Le décrement d'utilité est appliqué durant le cycle de survenue de l'effet indésirable.

En l'absence de données concernant le SD, la valeur du décrement d'utilité appliquée est supposée identique à celle du SLG.

**Tableau 24. Décréments d'utilité associés aux effets indésirables de la modélisation**

Effet indésirable	Décrément d'utilité (Source : Verdian 2008)
Fièvre	
Pneumonie	
Infection virale	
Toxicité à divers agents	
Taux de transaminases élevés	
Perte d'appétit	
Déshydratation	
Somnolence	
Etat de mal épileptique	
Pneumonie par aspiration	-0,1602
Hypoxie	
Apnée du sommeil	
Cholécystite chronique	
Laryngite	
Sédation	
Non réaction aux stimuli	
Crises psychogène	
Hypoventilation	

### Analyse de la HAS

La HAS regrette l'absence de collecte de données d'EQ-5D dans les essais cliniques.

Les données de qualité de vie basées sur des questionnaires spécifiques à la pathologie (*score sleep disruption*, Echelle ESS, *Score Vineland II* et *score QOLCE*) ne montrent pas d'avantages pour le cannabidiol par rapport à la thérapie conventionnelle. Aucune donnée collectée n'est considérée comme robuste compte tenu de l'absence de hiérarchisation de ces critères.

L'industriel a conduit une étude ad hoc française à partir de vignettes et de la méthode VAS (en divisant par 100 les résultats obtenus pour les convertir en score d'utilité). Cette approche n'est pas recommandée, et n'a pas été retenue à la suite de l'échange technique.

Le choix d'un modèle complexe basé sur 39 états de santé pour le SLG et 23 pour le SD, afin de capturer dans la modélisation l'effet du produit sur l'augmentation du nombre de jours sans crise, rend difficile la possibilité de valoriser les états, et augmente fortement l'incertitude autour des résultats.

Il peut cependant être noté que la correspondance en termes d'états de santé en fonction du nombre de crises par mois dans la modélisation par rapport aux états de santé dans Verdian 2008 en termes de réduction du nombre de crises est cohérente, à part pour les états de santé avec le moins de crises (cf. Tableau 21).

La méthode utilisée pour la valorisation des sous-états de santé en fonction du nombre de jours sans crise est fragile (c.à.d. utiliser l'écart type de 0,03 autour des valeurs d'utilité dans Verdian 2008 comme approximation des variations d'utilité en fonction du nombre de jours sans crise).

L'industriel ne justifie pas le choix de la formule pour ajuster les valeurs d'utilité, à savoir  $X \pm 1,96\sigma$  (percentiles), ni ne le teste (p.ex. en utilisant l'intervalle de confiance à 95% :  $X \pm 1,96\sigma/\sqrt{n}$ , avec  $n$  le nombre d'observation<sup>6</sup>).

De manière générale, cette approche génère une forte incertitude ; p.ex. en soulevant cette hypothèse et donc en ne supposant aucun impact sur la qualité de vie associée au nombre de jours sans crise, le RDCR augmente de 24%.

Finalement, concernant l'utilité des patients, l'hypothèses de score d'utilité équivalent entre le SLG et le SD, formulée en l'absence de données dans le SD, est une limite de l'analyse.

Les données utilisées pour les aidants en analyse de référence sont issues de l'étude ad hoc de GW Pharmaceuticals à partir de vignettes et de l'approche VAS, ce qui n'est pas recommandé par la HAS.

L'hypothèse faite par l'industriel d'une moyenne de 1,8 aidants par patient est fragile et génère une forte incertitude (à partir de la publication par Lagae et al. 2019<sup>7</sup>, dans laquelle 20% des aidants vivent seuls avec le patient). L'incertitude est d'autant plus importante que l'industriel suppose une relation linéaire entre le nombre d'aidants et le décrétement d'utilité total est appliqué dans la modélisation. Ainsi, par exemple, en considérant un patient atteint du SD, non institutionnalisé, avec plus de 25 crises par mois, la désutilité appliquée aux aidants est de  $= -0,328 \times 1,8 = -0,59$ . Ceci a un impact important sur les résultats (p.ex. le RDCR augmente entre 25% et 30% en supposant 1 aidant au lieu de 1,8)).

L'industriel fait l'hypothèse que le décrétement d'utilité des aidants ainsi que le nombre d'aidants est le même quel que soit l'âge du patient. À la suite de l'échange technique, il a fait l'hypothèse que le décrétement d'utilité des aidants des patients intentionnalisés est différent des autres patients, à savoir égal à la moitié du décrétement d'utilité standard.

L'industriel justifie le choix de conserver la moitié du décrétement en précisant que « *La prise en charge des patients institutionnalisés dans un établissement médico-social dépend du type d'établissement et du type d'accueil (internat ou semi-internat). Ces patients sont donc pris en charge à la fois par les professionnels des établissements et à la fois par leurs aidants* ». Cette hypothèse est cependant difficilement vérifiable et augmente l'incertitude, et ce d'autant plus que l'industriel suppose 1,8 aidants par patient.

Finalement, l'ensemble de ces méthodes, hypothèses et choix portant sur l'utilité des aidants peut avoir comme conséquence de surestimer les effets du produit sur les résultats finaux et engendre une forte incertitude autour des estimations de qualité de vie associés aux aidants.

<sup>6</sup> Verdian et al. 2008 : « *Time trade off interviews (TTO) were conducted with 119 members of the general public of whom 48% were caregivers/parents of children aged 4 to 18* ». Ainsi, et à titre indicatif uniquement, en utilisant le nombre de personnes participantes dans Verdian 2008, à savoir 119 dans cette formule, le RDCR augmenterait de plus de 20%.

<sup>7</sup> Lagae, L., et al., Caregiver impact and health service use in high and low severity Dravet syndrome: A multinational cohort study. *Seizure*, 2019. 65: p. 72-79.

## 6.5. Mesure et valorisation des coûts

### 6.5.1. Coûts pris en compte

Les postes de coûts pris en compte sont ceux dont le niveau de consommation est susceptible de varier entre les deux groupes de traitement, c'est-à-dire les postes de coûts dont le niveau de consommation est corrélé à la fréquence des crises.

Les postes de coûts suivants ont été intégrés dans le modèle :

- Coût d'acquisition des traitements médicamenteux (cannabidiol, thérapie conventionnelle, traitement d'urgence) ;
- Coût de suivi des patients : consultations auprès des professionnels médicaux, actes biologiques ;
- Coût des hospitalisations non programmées associées aux complications des crises épileptiques, à la prise en charge des événements indésirables et au décès non-MSIE ;
- Coût des institutionnalisations ;
- Coût des transports sanitaires.

Les postes de coûts dont la consommation n'est pas attendue varier avec la fréquence des crises et qui ne sont, par conséquent, pas pris en compte dans le modèle, sont les suivants :

- Coût des consultations auprès de professionnels paramédicaux ;
- Coût des hospitalisations programmées (pour réaliser des tests ou observer les patients pendant une nuit) ;
- Coût des électroencéphalogrammes qui sont réalisés périodiquement tous les deux ans ;
- Les thérapies non médicamenteuses (interventions chirurgicales, régime cétogène).

Tous les coûts sont valorisés en Euro<sub>2019</sub>.

#### Analyse de la HAS

Le fait de ne considérer que les postes de coûts dont le niveau de consommation est corrélé à la fréquence des crises présente des limites. En effet, le principal impact attendu du traitement par cannabidiol est la réduction du nombre de crises. Cependant, un léger impact est également attendu sur la mortalité puisque les probabilités de décès sont plus faibles chez les patients n'ayant plus de crises ; et il est attendu qu'il y ait davantage de patients sous cannabidiol dans cet état de santé.

Les consommations de ressources des postes de coûts non pris en compte ne varient pas en fonction de la fréquence des crises mais auraient varié en fonction de la durée de vie. L'impact de ce choix est supposé être mineur.

D'autres postes de coûts qui sont susceptibles de varier avec la fréquence des crises ou la durée de vie ne sont pas pris en compte :

- le coût des transports en véhicule personnel ;
- le coût associés aux aidants.

Dans le cadre d'une perspective collective, le coût associé aux aidants fait partie des ressources consommées à prendre en compte dans le cadre de la prise en charge globale du patient. L'impact de la non prise en compte de ce coût n'est pas connu, mais il est susceptible d'être mineur sachant que le temps passé par les aidants et les coûts associés est probablement équilibré entre les deux bras de traitement et qu'il n'est pas certain que la diminution des crises amène à une

diminution de ce temps passé auprès des patients (notamment le temps de surveillance).

## 6.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

### ► Coûts d'acquisition des traitements médicamenteux

Les coûts d'acquisition sont mesurés et valorisés pour les stratégies médicamenteuses suivantes :

- Le cannabidiol ;
- La thérapie conventionnelle dont la composition provient des prescriptions observées dans les essais GWPCARE2 et GWPCARE3 pour la population SD et SLG respectivement (Cf. détails dans la partie comparateurs ;
- Le midazolam pour le traitement d'urgence des crises généralisées prolongées ou répétées, avec atteinte motrice.

Les dosages et posologies de chaque traitement proviennent des recommandations disponibles dans les résumés des caractéristiques des produits.

Les coûts d'acquisition sont valorisés sur la base des prix publics toutes taxes comprises (PPTTC) disponibles sur la base des médicaments et informations tarifaires de l'assurance maladie. Ils sont introduits sous la forme d'un coût par mg au kilo et par jour.

L'honoraire de dispensation est ajouté au coût d'acquisition. Ce coût concerne tous les traitements considérés, car ce sont tous des traitements administrés par voie orale et délivrés en officine (1,02€ par boîte).

### Hypothèses et méthode d'estimation du coût moyen par cycle du cannabidiol

- Il est fait l'hypothèse d'une efficacité équivalente entre les doses de 10 et 20 mg/kg/jour (cf. Figure 9 et Figure 10), ainsi la dose d'entretien recommandée de 10 mg/kg/jour pour le cannabidiol est appliquée sur tout l'horizon temporel.
- En analyse de sensibilité, la dose de 10 mg/kg/jour est appliquée sur le 1<sup>er</sup> cycle de la modélisation et une dose moyenne de CBD de 12mg/kg/jour est appliquée à partir du cycle 2. Cette analyse de sensibilité prend en compte l'augmentation de dose possible en fonction de la réponse clinique individuelle et du niveau de tolérance.
- Le poids moyen de chaque cohorte d'âge est appliqué pour estimer le coût total d'acquisition du traitement par cycle.
- Le traitement par cannabidiol est poursuivi jusqu'au décès ou jusqu'à l'arrêt du traitement pour événement indésirable ou perte d'efficacité.

**Tableau 25. Coût d'acquisition du cannabidiol**

Traitement	Posologie	Prix PPTTC	Prix par mg/kg	Coût par cycle (91 jours) /kg
Epidyolex	Dose initiale pendant 1 semaine : 5 mg/kg/jour Dose d'entretien : 10 mg/kg/jour La dose peut être augmentée jusqu'à 20 mg/kg/jour	██████ € (bouteille 100 ml, 100 mg/ml)	██████ €	██████ € à la dose de 10 mg/kg/jour

Figure 9. Résultats analyse post hoc du critère d'évaluation principal en fonction des différentes doses d'Epidyolex en mg/kg/jour – Régression binomiale négative du compte des crises convulsives, essai GWPCARE5 – patients SD sous clobazam [Source : dossier industriel]

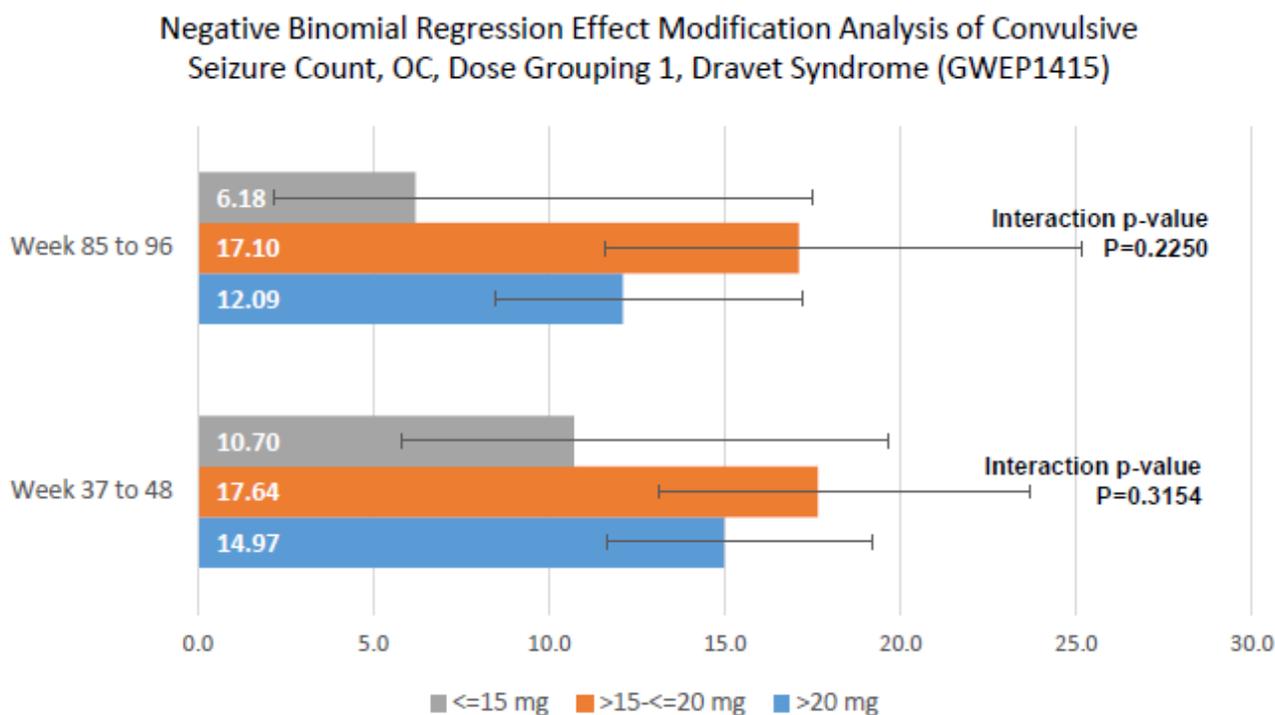
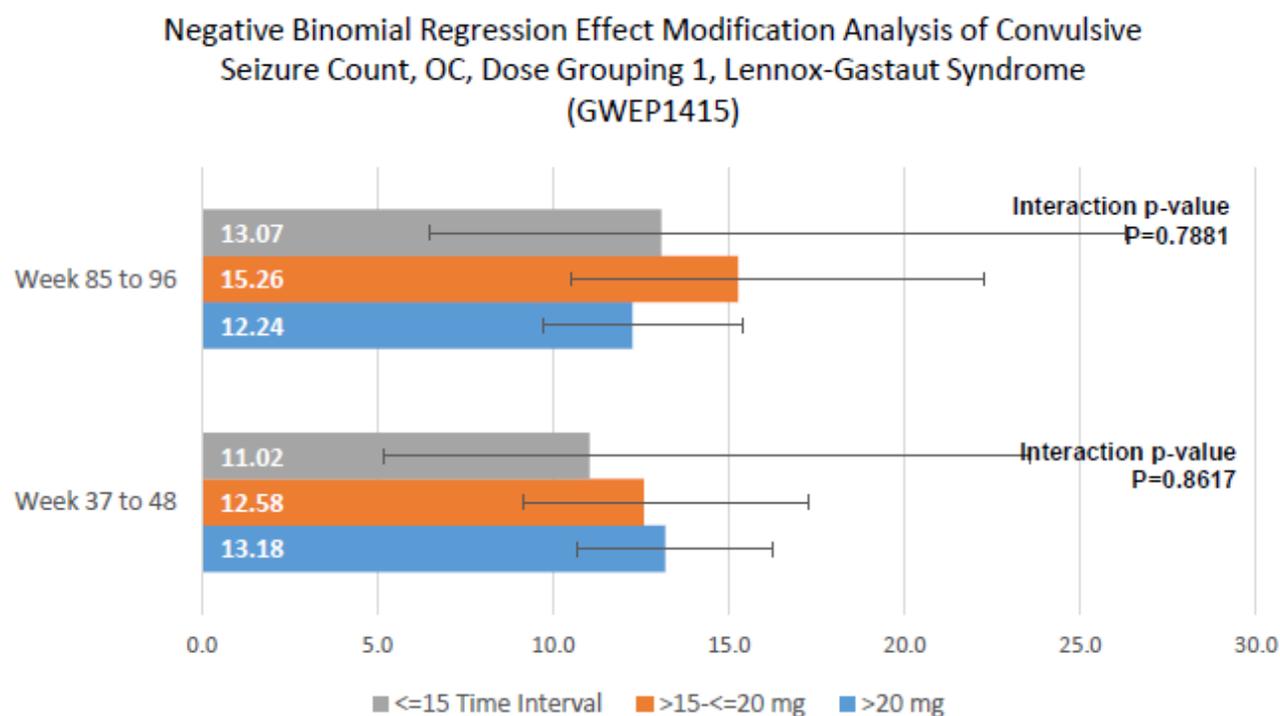


Figure 10. Résultats analyse post hoc du critère d'évaluation principal en fonction des différentes doses d'Epidyolex en mg/kg/jour – Régression binomiale négative du compte des crises avec chute, essai GWPCARE5 – patients SLG sous clobazam [Source : dossier industriel]



Hypothèses et méthode d'estimation du coût moyen par mg de la thérapie conventionnelle

- Pour les médicaments de la thérapie conventionnelle ayant plusieurs présentations ou médicaments de la même classe thérapeutique, un coût moyen pondéré par mg du médicament est calculé en fonction du nombre de boîtes vendues en 2017 par présentation (source Medic'AM).
- Lorsque les RCP des médicaments intégrés dans la thérapie conventionnelle recommandent des intervalles de doses, une posologie moyenne est estimée et appliquée en analyse de référence pour estimer un coût par kg.
- Les proportions de prescription associées à chaque médicament et observées dans les essais GWPCARE2 et GWPCARE3 sont appliquées au coût unitaire de chaque médicament pour estimer un coût total pondéré de la thérapie conventionnelle.
- Le poids moyen de chaque cohorte d'âge est appliqué pour estimer le coût total d'acquisition de la thérapie conventionnel par cycle.

**Tableau 26. Coût par mg et dosage moyen des médicaments composant la thérapie conventionnelle (Source : modèles Excel industriel. Janvier 2020)**

Médicaments	Coût moyen par mg pondéré par la répartition des ventes 2017 (comprenant l'honoraire de dispensation)	Dosage moyen mg/kg/jour	
		< 12 ans	≥ 12 ans
Clobazam	0,0128 €	0,65	0,47
Stiripentol	0,0119 €	50	50
Valproate de sodium	0,0014 €	30	25
Rufinamide	0,0063 €	26,85	37,14
Levetiracetam	0,0010 €	40	37,74
Lamotrigine	0,0067 €	8	1,32
Topiramate	0,0064 €	7	5,66
Zonisamide	0,0108 €	7	7,55
Lacosamide	0,0129 €	10	5,66
Felbamate	0,0001 €	26,25	45,28

En appliquant la répartition observée des médicaments qui constituent la thérapie conventionnelle dans les essais GWPCARE2 et GWPCARE3, les coûts associés à la thérapie conventionnelle par cycle du modèle (91 jours) sont les suivants :

- Dans la population SD : 26,51€ pour les moins de 12 ans (bras CBD et placebo), 32,09€ pour les plus de 12 ans (bras CBD et placebo) ;
- Dans la population SLG : 10,64€ pour les moins de 12 ans (bras CBD et placebo), 11,82€ pour les plus de 12 ans (bras CBD et placebo) ;

Hypothèses et méthode d'estimation du coût moyen par mg du traitement d'urgence

- Le midazolam a été choisi comme traitement d'urgence (indiqué uniquement chez les enfants et adolescents), à la place du diazepam, compte tenu de son mode d'administration plus simple par voie buccale ;
- Le coût unitaire par injection est de 20,4€ ;
- Les experts estiment que le nombre de crises nécessitant un traitement d'urgence varie en fonction de l'âge et en fonction de la fréquence des crises (cf. tableau ci-dessous).

**Tableau 27. Nombre de crises annuelles nécessitant un traitement d'urgence (Source : rapport technique industriel. Janvier 2020)**

Nb de crises convulsives ou avec chute	<18 ans	≥ 18 ans
<b>Population SD</b>		
Aucune crise	0	0
≤8 crises	12	6
>8 - ≤ 25 crises	24	6
>25 crises	24	6
<b>Population SLG</b>		
Aucune crise	0	0
≤45 crises	30	3
>45 - ≤ 110 crises	30	3
>110 crises	30	3

Au final, le coût du traitement d'urgence est estimé pour un cycle (91 jours) à :

- Dans la population SD : 61,20€ chez les moins de 18 ans qui ont moins de 8 crises, 122,40€ pour les moins de 18 ans qui ont plus de 8 crises par mois, 30,60€ pour les plus de 18 ans avec crises ;
- Dans la population SLG : 153€ pour les moins de 18 ans avec crises, 15,30€ pour les plus de 18 ans avec crises.

#### ► Coûts des consultations auprès des professionnels médicaux

La fréquence des consultations auprès des professionnels médicaux est estimée à partir d'avis d'experts : 3 experts ont été sollicités et réunis une fois pour convenir de réponses consensuelles sur les ressources consommées auprès des professionnels médicaux.

Les fréquences des consultations peuvent varier en fonction des fréquences des crises par mois et de l'âge des patients. En revanche, la fréquence des consultations est identique pour les deux syndromes SD et SLG.

Dans le cadre du suivi de la pathologie, des consultations sont à prévoir chez :

- Le médecin généraliste ou pédiatre ;
- Le neurologue ;
- Le chirurgien-dentiste ;
- Le chirurgien orthopédiste ;
- Le chirurgien maxillo-facial.

Les coûts associés aux consultations d'un neurologue, pédiatre, médecin généraliste et chirurgien orthopédiste et maxillo-facial correspondent aux tarifs conventionnels avec majoration (coordination, consultation complexe) de l'assurance maladie de 2019, auxquels sont ajoutés les dépassements d'honoraires. Les dépassements d'honoraires sont estimés par spécialité en appliquant un taux moyen de dépassement des médecins libéraux à honoraires libres (estimés en 2016).

Le coût associé à la consultation d'un chirurgien-dentiste correspond aux tarifs CCAM des actes suivants :

- HBMD047 « restauration d'une dent d'un secteur incisivocanin sur 2 angles par matériau inséré en phase plastique, sans ancrage radiculaire » ;
- HBQK002 « radiographie panoramique dentomaxillaire »
- HBQK389 « radiographie intrabuccale rétroalvéolaire et/ou rétrocoronaire d'un secteur de 1 à 3 dents contigües ».

**Tableau 28. Fréquence annuelle des consultations auprès des professionnels médicaux pour la population SD et SLG (Source : rapport technique industriel. Janvier 2020)**

	Neurologue <18 ans	Neurologue >18 ans	Pédiatre / MG	Dentiste	Chirurgien orthopédiste et maxillo-facial	Coût par cycle (tous professionnels médicaux) <18 ans	Coût par cycle (tous professionnels médicaux) >18 ans
<b>Coût unitaire</b> € <sub>2019</sub>	105,3€		52€ / 28,7€	114€	68,5€		
<b>Population SD</b>							
Aucune crise	2	1	1	0	0	66€	33€
≤8 crises	2	2	2	1	1	124€	112€
>8 - ≤ 25 crises	2	2	3	1	1	137€	120€
>25 crises	4	3	4	2	1	231€	182€
<b>Population SLG</b>							
Aucune crise	2	1	1	0	0	66€	33€
≤45 crises	2	2	2	1	1	124€	112€
>45 - ≤ 110 crises	2	2	3	1	1	137€	120€
>110 crises	4	3	4	2	1	231€	182€

### ► Coûts des actes biologiques

La fréquence des actes biologiques (hémogramme, dosages des transaminases ASAT et ALAT) est estimée à partir des avis consensuels des 3 experts. La fréquence de réalisation des actes biologiques est identique chez les enfants et les adultes ainsi que pour les deux types de syndromes.

Les actes biologiques sont valorisés à partir des tarifs de la NBAM. Le coût unitaire de ces actes biologiques est estimé à 9,72€.

**Tableau 29. Fréquence annuelle des actes biologiques pour la population SD et SLG (Source : rapport technique industriel. Janvier 2020)**

	Fréquence annuelle	Coût par cycle (91 jours)
<b>Population SD</b>		
Aucune crise	1	2,43€
≤8 crises	2	4,86€
>8 - ≤ 25 crises	3	7,29€
>25 crises	3	7,29€
<b>Population SLG</b>		
Aucune crise	1	2,43€
≤45 crises	2	4,86€
>45 - ≤ 110 crises	3	7,29€
>110 crises	3	7,29€

### ► Coûts des hospitalisations non programmées

#### *Pour la gestion des complications des crises épileptiques*

Les hypothèses suivantes sont posées pour mesurer le recours à une hospitalisation suite à une crise :

- Dans 50% des cas, les admissions aux urgences ne sont pas suivies d'une hospitalisation complète ;
- Chez les adultes, les hospitalisations pour complications des crises épileptiques sont moins fréquentes mais la proportion d'hospitalisation complète est plus importante (80%) et la durée des séjours plus longues.
- Dans le cas d'une hospitalisation, la durée du séjour dépend de la fréquence des crises. Elle est fixée par avis d'experts, en fonction de l'âge et de la fréquence des crises.

Les GHM pour épilepsie avec 4 niveaux de sévérité sont sélectionnés pour les enfants de moins de 18 ans et les adultes de plus de 18 ans (GHM 01M25 et GHM 01M24). Un coût moyen journalier est calculé à partir des coûts de production de l'ENC de 2016 en pondérant par les effectifs observés dans l'ENC par GHM. Seuls les séjours réalisés dans des établissements ex-DGF sont pris en compte dans l'ENC.

Les passages aux urgences, non suivis par d'une hospitalisation complète, sont valorisés par le forfait accueil et traitement des urgences (ATU).

**Tableau 30. Mesure et valorisation des hospitalisations complètes pour complication des crises épileptiques (Source : rapport industriel. Janvier 2020)**

	Moins de 18 ans			Plus de 18 ans		
	Fréquence annuelle	Durée du séjour	Coût journalier (€ 2019)	Fréquence annuelle	Durée du séjour	Coût journalier (€ 2019)
<b>Population SD</b>						
Aucune crise	0	0		0	0	
≤8 crises	1	5 jours	772€	0,8	7 jours	552€
>8 - ≤ 25 crises	1	7 jours		0,8	10 jours	
>25 crises	1	10 jours		1,6	15 jours	
<b>Population SLG</b>						
Aucune crise	0	0		0	0	
≤45 crises	1	5 jours	772€	0,8	7 jours	552€
>45 - ≤ 110 crises	1	7 jours		0,8	10 jours	
>110 crises	1	10 jours		1,6	15 jours	

**Tableau 31. Mesure et valorisation des admissions aux urgences pour complication des crises épileptiques (Source : rapport industriel. Janvier 2020)**

	Moins de 18 ans		Plus de 18 ans	
	Fréquence annuelle	Coût unitaire (€ 2019)	Durée du séjour	Coût unitaire (€ 2019)
<b>Population SD</b>				
Aucune crise	0		0	
≤8 crises	1	25€	0,2	25€
>8 - ≤ 25 crises	1		0,2	
>25 crises	1		0,4	
<b>Population SLG</b>				
Aucune crise	0		0	
≤45 crises	1	25€	0,2	25€
>45 - ≤ 110 crises	1		0,2	
>110 crises	1		0,4	

*Pour la gestion des événements indésirables*

Les événements indésirables pris en compte sont les événements indésirables graves (EIG) survenus au moins une fois chez les patients traités par clobazam et ayant reçu le cannabidiol 10mg/kg/jour dans les essais GWPCARE2 et GWPCARE3 pour le SD et le SLG respectivement.

La durée de chaque événement indésirable est estimée à partir d'avis d'experts.

L'industriel a procédé de la façon suivante pour identifier les séjours associés aux EIG :

- Sélection du GHM associé au code CIM 10 de l'événement à valoriser ;
- Sélection du GHM avec le niveau de sévérité dont la durée moyenne de séjour observée dans le PMSI 2019 se rapproche le plus de la durée estimée par les experts.

A partir de l'échelle nationale des coûts (ENC) de 2016 réalisée pour les établissements publics, le GHM sélectionné est alors valorisé par un coût de production journalier.

**Tableau 32. Durée de prise en charge des EIG et coût journalier associé (Source : rapport technique industriel. Janvier 2020)**

EIG sélectionné	Durée (en nb de jours) Avis d'experts	Coût journalier €2019 <18 ans	Coût journalier €2019 >18 ans	GHM identifié <18 ans / >18 ans
Fièvre	7	779€	514€	GHM 18M023 GHM 18M042
Pneumonie Pneumonie bactérienne Pneumonie respiratoire syncytial viral Pneumonie par inhalation	7	699€	449€	GHM 04M043 GHM 04M052
Toxicité à divers agents	5	748€	584€	GHM 01M242 GHM 01M251
Infection virale	3	662€	528€	GHM 18M022 GHM 18M031
Laryngite	3	720€	559€	GHM 03M031 GHM 03M041
Perte d'appétit	1,5	638€	541€	GHM 10M171 GHM 10M181
Etat de mal épileptique	15	910€	651€	GHM 01M244 GHM 01M254
Non réaction aux stimuli	4	773€	584€	GHM 01M241 GHM 01M251
Crises psychogènes	3	773€	584€	GHM 01M241 GHM 01M251
Déshydratation	3,5	697€	600€	GHM 10M151 GHM 10M161
Hypoxie	7	491€	491€	GHM 04M112 GHM 04M112
Apnée du sommeil	1	901€	901€	GHM 04M111 GHM 04M111
Cholécystite chronique	7	825€	825€	GHM 07C142 GHM 07C142
Sédation	2	773€	584€	GHM 01M241 GHM 01M251
Hypoventilation	3	588€	588€	GHM 04M081 GHM 04M081

*Pour décès*

La mesure des ressources consommées se fonde sur l'avis d'experts, qui estiment que 10% des décès non MSIE sont précédés de 12,5 jours d'hospitalisation. Les décès MSIE ne sont pas précédés d'une hospitalisation.

Les coûts journaliers d'hospitalisation qui précèdent un décès sont valorisés à partir des coûts moyens complets hors structures des Groupe Homogène de Malades (GHM) suivants : "Epilepsie, âge supérieur à 17 ans" du niveau 2 (01M252) pour les  $\geq 18$  ans, et "Epilepsie, âge inférieur à 18 ans" du niveau 2 (01M242) pour les  $< 18$  ans. Seul le niveau de sévérité 2 est considéré car il est supposé que la durée des séjours précédant un décès est supérieure à 3 jours.

Le coût journalier est estimé à 748€ pour les enfants de moins de 18 ans et à 516€ pour les adultes de plus de 18 ans.

#### ► Coûts des institutionnalisations

L'institutionnalisation des patients est prise en compte à partir de l'âge de 18 ans : 15% des patients sans crise sont institutionnalisés, 70% des patients avec crise sont institutionnalisés.

Le coût journalier moyen de l'institutionnalisation est valorisé à partir de la dotation globale allouée à l'assurance maladie pour les maisons d'accueil spécialisées (MAS) en 2012, divisée par la capacité d'accueil totale nationale.

Le coût journalier moyen d'institutionnalisation est estimé à 175€<sub>2019</sub>.

#### ► Coûts des transports sanitaires

Les hypothèses fixant les ressources consommées en transport sanitaire (taxi / ambulance) proviennent d'avis de 3 experts.

Pour les consultations programmées à l'hôpital (neurologue, chirurgien-dentiste, chirurgien orthopédiste et maxillo-facial) les ressources consommées sont différentes selon le syndrome :

- Pour la population SD : 50% en taxi/VSL, 50% en véhicule personnel ;
- Pour la population SLG : 50% en ambulance, 50% en taxi/VSL.

Les transports pour des hospitalisations non programmées s'effectuent par ambulance.

Les patients institutionnalisés bénéficient d'un transport en ambulance une fois par semaine.

Les transports sanitaires sont valorisés à partir du rapport des comptes de la sécurité sociale de 2016 : un coût moyen des transports sanitaires est calculé en pondérant par le nombre de trajets réalisés, en distinguant les taxis/VSL et les ambulances. Les véhicules personnels ne sont pas pris en compte.

Le coût d'un aller-retour est estimé à 86€ en taxi/VSL et à 186€ en ambulance.

**Tableau 33. Ressources consommées pour le transport sanitaire (Source : rapport technique industriel. Janvier 2020)**

	Moins de 18 ans	Plus de 18 ans
<b>Population SD</b>		
Consultations médicales en ville	0%	0%
Consultations médicales à l'hôpital	50% taxi / VSL	50% taxi / VSL
Hospitalisation non programmées	100% ambulance	100% ambulance
Institutionnalisation	-	1 A/R par semaine en ambulance
<b>Pöpopulation SLG</b>		
Consultations médicales en ville	0%	0%
Consultations médicales à l'hôpital	50% taxi / VSL 50% ambulance	50% taxi / VSL 50% ambulance
Hospitalisation non programmées	100% ambulance	100% ambulance
Institutionnalisation	-	1 A/R par semaine en ambulance

Tableau 34. Coûts par cycle associés au transport sanitaire, par poste de soins

	Moins de 18 ans		Plus de 18 ans		
	Consultations à l'hôpital	Hospitalisations non programmées	Consultations à l'hôpital	Hospitalisations non programmées	Institutionnalisation
<b>Population SD</b>					
Aucune crise	21€	-	11€	-	195€
≤8 crises	43€	93€	43€	46,5€	911€
>8 - ≤ 25 crises	43€	93€	43€	46,5€	911€
>25 crises	75€	93€	64€	93€	911€
<b>Pöpopulation SLG</b>					
Aucune crise	21€ + 46€	-	11€ + 23€	-	195€
≤45 crises	43€ + 93€	93€	43€ + 93€	46,5€	911€
>45 - ≤ 110 crises	43€ + 93€	93€	43€ + 93€	46,5€	911€
>110 crises	75 € + 162€	93€	64€ + 139€	93€	911€

## Analyse de la HAS

### Coûts d'acquisition du cannabidiol

La posologie recommandée du cannabidiol de 10mg/kg/jour est appliquée sur tout l'horizon temporel en analyse de référence. Ce dosage est celui utilisé dans les essais GWPCARE2 et GWPCARE3 et appliqué en lien avec les données cliniques sur le 1<sup>er</sup> cycle du modèle. En revanche, sur les cycles 2 à 9 du modèle pour lesquels les données d'efficacité de l'essai d'extension GWPCARE5 sont appliqués, les dosages observés dans cet essai sont nettement supérieurs avec des dosages jusqu'à un maximum de 30mg/kg/jour. Ces dosages élevés ont été utilisés avant que la dose optimale d'administration du cannabidiol ne soit déterminée ; ils ne seront pas utilisés en pratique réelle.

L'application d'un dosage de 10mg/kg/jour sur tout l'horizon temporel pour calculer le coût d'acquisition du cannabidiol reflète les pratiques qui sont attendus être mises en place quand le produit sera disponible. L'industriel indique que l'utilisation de ce dosage, alors que les données d'efficacité utilisée du cycle 2 à 9 correspond à des dosages supérieurs, ne pose pas de problème sachant qu'il n'a pas été mis en évidence de différence significative d'efficacité en fonction du dosage (10mg/kg/jour versus 20mg/kg/jour) dans les essais GWPCARE2 et GWPCARE3. Cependant ces résultats ne sont pas présentés. Par ailleurs, les résultats d'efficacité en fonction du dosage dans l'essai GWPCARE5 sont présentés : les pourcentages de réduction des crises associés à différentes posologies semblent proches dans la population SLG, ce qui ne semble pas être le cas pour la population SD. Dans cette population SD, les résultats d'efficacité des posologies faibles versus élevées auraient pu être comparés (6,18 pour une dose ≤ 15 mg/kg/jour vs. 12,09 pour une dose > 20 mg/kg/jour). Ainsi, des doutes importants persistent sur l'absence d'impact de la dose sur l'efficacité du traitement.

Une analyse en scénario appliquant un dosage moyen de 12mg/kg/jour à partir du cycle 2 est testée. Ce dosage moyen provient d'une étude prospective multicentrique auprès de 103 patients de l'ATU nominative (abstract en cours de publication). L'impact sur les résultats d'efficacité est important avec une augmentation de +32% du RDCR dans la population SD et de +27% dans la population SLG. Le

dosage qui sera utilisé en pratique réelle est un facteur déterminant de l'efficience du produit.

#### Mesure des ressources consommées

La mesure des ressources consommées pour le traitement d'urgence, les consultations médicales, les hospitalisations non programmées (fréquence et durée de ces hospitalisations pour la prise en charge des complications des crises épileptiques et durée des séjours pour la prise en charge des EIG) provient d'une sollicitation unique de trois experts (réponses consensuelles lors d'un conseil consultatif). Ainsi, l'industriel n'a pas utilisé une méthode d'élicitation permettant d'estimer la dispersion des réponses et de définir des lois de distribution statistique. L'estimation d'une valeur unique consensuelle ne permet pas d'estimer une dispersion.

#### Valorisation des consultations des professionnels médicaux

Les dépassements d'honoraires sont ajoutés aux tarifs conventionnels avec majoration des consultations, ce qui est en cohérence avec la perspective collective retenue. Dans un souci de précision, les taux moyens de dépassements appliqués par spécialité ainsi que la part entre le tarif et le dépassement auraient pu être précisés.

Il semblerait qu'aucun dépassement d'honoraire ne soit pris en compte pour les chirurgiens-dentistes ; ce point n'est pas discuté par l'industriel.

#### Mesure et valorisation des séjours non programmés pour complication de crise épileptique

Le détail des calculs (effectifs des GHM par niveau de sévérité de l'ENC) n'est pas présenté, ainsi que la durée des séjours prise en compte pour calculer un coût journalier.

Les effectifs des séjours par GHM réellement observés dans le PMSI (et non dans l'échantillon de l'ENC) auraient dû être préférés et le coût de production estimé pour chaque GHM, pondéré par les effectifs du PMSI, aurait dû être testé, sans passer par un coût journalier. Le calcul de ce coût journalier nécessite d'appliquer par la suite une hypothèse supplémentaire sur la durée des séjours à partir de l'avis consensuel des 3 experts.

#### Mesure et valorisation des séjours non programmés associés aux EIG

L'identification du GHM à valoriser à partir du PMSI 2019 est présenté ; cependant les étapes pour y parvenir ne sont pas détaillées : code CIM 10 correspondant à l'événement, GHM concernés par le code CIM 10, durées moyennes des séjours du GHM sélectionné par niveau de sévérité.

Afin de valider les durées de séjour estimées par les experts pour la prise en charge de chaque EIG, les coûts de production associés à chaque GHM sélectionné auraient pu être testés, plutôt que de passer par des coûts journaliers.

#### Mesure et valorisation des séjours non programmés précédant un décès non-MSIE

La prise en compte uniquement du GHM de niveau 2 ne semble pas justifiée. Tous les séjours ayant un GHM 01M25 ou 01M24, quels que soient leur niveau de sévérité, auraient dû être sélectionnés, et un coût moyen pondéré aurait dû être calculé avec les effectifs par GHM observés dans le PMSI. Les durées de séjour utilisée pour calculer un coût journalier ne sont pas présentées ; les coûts de production associés à chaque GHM sélectionné, pondérés par les fréquences des GHM, auraient pu être testés, plutôt que de passer par des coûts journaliers.

Par ailleurs il n'est pas certain que les séjours, se terminant par un décès, aient été sélectionnés dans le PMSI pour identifier les séjours adéquats à la mesure et la valorisation d'un séjour précédant le décès.

#### Coût des institutionnalisations

Le coût d'institutionnalisation s'applique uniquement aux adultes et dans des proportions définies par les experts en fonction de la présence ou non de crise.

Les coûts associés à l'institutionnalisation des patients sont probablement surestimés du fait du choix de l'industriel de considérer une institutionnalisation complète (7 jours sur 7, en internat, avec seulement un aller-retour par semaine au domicile) alors que les patients peuvent être en semi-internat ou pris en charge à la journée. Ce choix n'est pas conservateur puisque davantage de patients du bras placebo sont institutionnalisés.

Par ailleurs, ce choix n'est pas en cohérence avec les hypothèses formulées pour appliquer la désutilité des aidants ayant un patient institutionnalisé à charge. La désutilité de l'aidant est réduite de moitié lorsque le patient est institutionnalisé pour prendre en compte le fait que le patient n'est plus tout le temps au domicile ; cependant en termes de coûts, l'industriel considère que le patient n'est plus du tout au domicile.

Lorsque le patient est institutionnalisé, les experts estiment que le patient rentre à son domicile en ambulance une fois par semaine. Or, dans le modèle Excel, le coût unitaire du transport en ambulance est multiplié par 7 pour calculer un coût par cycle ; le coût unitaire aurait dû être multiplié par 12.

#### Coût des transports sanitaires

Le détail de la méthode pour mesurer et valoriser le coût associé au transport sanitaire n'est pas présenté : dépenses totales nombre de trajets totaux associées au taxi/VSL et ambulance provenant du rapport des comptes de la sécurité sociale.

La différence de prise en charge des transports pour une consultation à l'hôpital entre les deux syndromes n'est pas justifiée par l'industriel (50% d'ambulance pour le SLG, 0% pour le SD).

Une partie des transports (véhicules personnels) n'est pas mesurée et valorisée.

## Intégration dans le modèle

Le tableau ci-dessous récapitule les coûts par cycle appliqués par poste de coût selon l'état de santé.

### ► Population SD

**Tableau 35. Coûts des traitements médicamenteux par cycle – Population SD (Source : rapport technique industriel. Janvier 2020)**

	2-5 ans	6-11 ans	12-17 ans	18-55 ans
Placebo + TC	■	■	■	■
CBD + TC	■	■	■	■

**Tableau 36. Coûts de prise en charge par état de santé, par cycle – Population SD (Source : rapport technique industriel. Janvier 2020)**

	Consultation	Hospitalisation non programmées	Médicament d'urgence	Institutionnalisation	Coût total / cycle
<b>&lt; 18 ans</b>					
Aucune crise	89,49€	0€	0€	-	89,49€
≤8 crises	171,95€	1 064,05€	61,20€	-	1 296,44€
>8 - ≤ 25 crises	187,38€	1 450,02€	122,40€	-	1 758,27€
>25 crises	313,64€	2 028,98€	122,40€	-	2 463,49€
<b>≥ 18 ans</b>					
Aucune crise	46,64€	0€	0€	2 399,48€	2 446,12€
≤8 crises	160,30€	819,82€	30,60€	11 197,58€	12 207,92€
>8 - ≤ 25 crises	167,48€	1 150,75€	30,60€	11 197,58€	12 546,02€
>25 crises	253,31€	3 404,59€	30,60€	11 197,58€	14 885,69€

### ► Population SLG

**Tableau 37. Coûts des traitements médicamenteux par cycle – Population SLG (Source : rapport technique industriel. Janvier 2020)**

	2-5 ans	6-11 ans	12-17 ans	18-55 ans
Placebo + TC	■	■	■	■
CBD + TC	■	■	■	■

**Tableau 38. Coûts de prise en charge par état de santé, par cycle – Population SLG (Source : rapport technique industriel. Janvier 2020)**

	Consultation	Hospitalisation non programmées	Médicament d'urgence	Institutionnalisation	Coût total / cycle
<b>&lt; 18 ans</b>					
Aucune crise	135,89€	0€	0€	-	135,89€
≤45 crises	264,74€	1 064,05€	153€	-	1 479,88€
>45 - ≤ 110 crises	280,17€	1 450,02€	153€	-	1 881,28€
>110 crises	476,02€	2 028,98€	153€	-	2 656,09€
<b>≥ 18 ans</b>					
Aucune crise	69,83€	0€	0€	2 399,48€	2 469,31€
≤45 crises	253,09€	819,82€	15,30€	11 197,58€	12 285,60€
>45 - ≤ 110 crises	260,27€	1 150,75€	15,30€	11 197,58€	12 263,70€
>110 crises	392,50€	3 404,59€	15,30€	11 197,58€	15 009,77€

### Analyse de la HAS

Le coût associé aux institutionnalisations constitue la majorité du coût de suivi associé à la pathologie et a un impact très important sur les résultats d'efficacité. Les hypothèses formulées sur la fréquence des institutionnalisations proviennent d'avis de 3 experts et sont en faveur du produit. Une incertitude importante entoure ces coûts d'institutionnalisation.

Si le pourcentage de patients institutionnalisés qui n'ont pas de crise augmente, sachant qu'il y a plus de patients dans cet état dans le bras cannabidiol que dans le bras PBO, le RDCR augmente.

L'industriel a comparé les coûts totaux estimés par le modèle versus la cohorte européenne DISCUSS, en rendant comparable la population simulée SD à celle de DISCUSS : le coût de prise en charge est très différent et nettement supérieur dans le modèle (6 fois plus élevé).

## **6.6. Validation**

### **► Validation interne**

Un contrôle qualité a été conduit par l'industriel : vérification que les calculs mathématiques étaient corrects, cohérents avec les spécifications du modèle, et sensibilité du modèle aux variations des paramètres

La validité interne du modèle a été évaluée par des tests fonctionnels, des tests sur les données d'entrée du modèle, tests des variations extrêmes des coûts à 0, etc. (le Tableau 39 présente l'ensemble des tests de validité interne effectués par l'industriel [en anglais]).

Finalement, des experts cliniciens épileptologues français ont revu la structure du modèle.

Tableau 39. Tableau récapitulatif des tests du modèle (en anglais) [Source : rapport GW Pharmaceuticals]

QA Step	Explanation	Comments
<b>General</b>		
Change the indication	Changing the indication should change all the inputs in the model	Fine- When changing the indication, the model restores the default values of the selected indication (DS and LGS)
Vary time horizon		Fine- an increased time horizon results in higher costs and QALYs, as expected
Vary patient selection	Below 12 / above 12	Fine- The results reflect the age cohort selected;
Check discount rate	If set to 0, discounted & undiscounted results should be equal	Fine - Undiscounted results are not computed. Set to 0, costs and QALYs are increasing for time horizons longer than 1 year. The ICER at 1 year is the same whatever the discount rate
Check Restore Defaults		Fine- When pressing of the default button, the default values and sources are reset correctly; no restore default in the Global settings sheet
Check drop-down menu, the check-boxes	Make sure the sheets displays the correct data	Fine- All drop-down menus and check-boxes are functioning
Check menu navigation	Make sure they go to the sheet they are supposed to	Fine- The navigation buttons are functioning
Check "Information" buttons	Correct form pops up	Fine- Checked the information button in mortality sheet and it shows the correct information
Hide background worksheets in user-friendly models		Fine- All calculations and defaults worksheets are hidden
Check protection of the cells		Fine- Some of the calculation cells (in the DSA) are protected using data validation
Run model	If press run model, the results are updated using the inputs entered in the main sheets	Fine- the model updates the results each time we change an input and press 'run model'
Check all detail sheets, not just totals		Fine- all formulas are checked
Check that inputs cells are named		Fine- Most input or ranges of inputs are named correctly; no name is used for the current clinical management inputs in Cohort definition sheet
<b>Formatting</b>		
Clean up formatting	Example: font, title on all sheets, placement of navigation buttons, etc.	Fine - All the formatting is consistent through the workbook
<b>Costs</b>		
Set all costs to zero	All costs should equal 0	Fine - All costs resulted zero
Set all costs to zero one at a time	That cost should equal 0	Fine- We set drug costs, AE management costs, disease management costs at 0 separately and they all resulted in a zero cost in that category

Use nonsensical values for costs	Use data validation tools/code	No data validation included
Weight-based drug costs	Verify the weight impacts the drug costs	Fine- The treatment costs increases when increasing the weight of the patients
Set intervention drug (as an add-on) equal to 0	Verify that you get the same results for both arms	Fine- When we assume a cost of CBD of 0 and no reduction of concomitant therapies we obtain an incremental treatment cost equal to 0
<b>Utilities</b>		
Set all utility values to zero	QALYs = 0	Fine- All QALYs equal to zero
Set all utility values to zero one at a time	QALYs = 0 for each HS	Fine-The QALYs in the DQM tables are equal to 0 for each HS category
Set all utility values to one (no discount)	QALYs = LYs	Fine- QALYs=LYs when we assume no decrement of utilities from caregivers and no decrement from AEs
Use nonsensical values for utilities (>1)	Use data validation tools/code	No data validation included
<b>Probabilities / Rates</b>		
Set death rates to zero	Nobody should die	Fine- No one dies
Set death rates to one	Everyone should die	Fine- Everyone dies at the end of the 1st cycle
Set adverse event rates to zero	No adverse event	Fine- AE costs turn to zero
Set adverse event rates to one	Everyone should experience an adverse event	Fine- Each person experienced the event and the resulting cost is the sum of the management costs
Set transition probabilities to one in the diagonal	No one moves	Fine- No one moves, except to the discontinuation health states and death
Set transition probabilities to zero	No more patients in the seizure categories HS	Fine -No patients remain in the seizure states after cycle 1; patients either die or discontinue, as expected.
Set discontinuation rates to zero	No one should discontinue	Fine- No patients discontinue
Set same efficacy parameters to both arms	No additional benefits of the intervention drug	Fine- When we set the # seizures, # seizure free days of CBD arm equal to placebo arm, and the discontinuation rates to zero, we observe no difference in the QALY gained; Note: the discontinuation rates need to be equal within health states (either zero or another value), otherwise it creates an asymmetry
Use nonsensical values for probabilities (<0, >1)	Use data validation tools/code	No data validation included
<b>Model Inputs with Estimation Needed</b>		
Check your units of time for consistency	We have 3-month cycles - all the inputs need to be adjusted	Fine- All costs, discontinuation rates, transition probabilities, mortality rates are adjusted to 3-month period (91 days or 1/4 of a year). QALYs are adjusted in the VBA code by dividing by 4
<b>results</b>		

The age groups selection	Check for instance that the costs are increasing for the >12 vs. the <12	Fine - The results sheet displays the right results by age groups
The results sheets used to compute BC results	The results of the CBD arm should depend on the dosage selected (10 mg / 20 mg) and should report the PBO reports for the comparator arm	Fine- The results display the results of 10 mg based on the indication; the comparator arm results uses the PBO sheet results
The time horizon selection		Fine -Longer time horizon leads to increased costs, increased QALYs, and vice versa
<b>Sensitivity Analyses</b>		
Manually check one-way sensitivity analyses	Check high value, low value	Fine- The results obtained by changing the value manually is the same as the one displayed in the Tornado
Check variation of the parameters using pre-defined ranges goes in the intuitive direction	For instance, increasing the cost discount rate will decrease the ICER	Fine- The results of the DSA are logical
Check the order of appearance in the Tornado	Check that they are appearing at the top of the tornado	Fine- Tornado is ordered by ICER difference
Check that PSA mean converges on base-case		Fine - Mean deterministic and mean PSA results

► **Validation externe**

*Validation de la proportion de patients sans crise caractéristique*

Le Tableau 40 compare les proportions de patients SD et SLG sans crise après 1 an et 2 ans sous cannabidiol observées dans l'essai clinique GWPCARE5 par rapport aux sorties du modèle.

**Tableau 40. Comparaison des proportions de patients sans crise sous cannabidiol dans le modèle par rapport aux données cliniques (à 1 et 2 ans)**

Horizon temporel	SD (% sans crise convulsive)			SLG (% sans crise avec chute)		
	Modèle	GWPCARE5	Δ	Modèle	GWPCARE5	Δ
1 an	7,57%	9,34%	-19%	6,69%	8,13%	-18%
2 an	11,25%	17,60%	-36%	7,73%	12,40%	-38%

*Validation de la mortalité*

Le Tableau 41 compare les données de mortalité issues de la modélisation par rapport aux données de la littérature.

**Tableau 41. Comparaison des données de mortalité du modèle par rapport à la littérature**

	Mo- dèle	Littéra- ture	Source
Nombre de patients décédés après 10 ans	1 431	1 584	Cooper et al. 2016
Proportion de décès MSIE parmi l'ensemble des décès	59%	61%	Skluzacek et al. 2011

*Validation des coûts de prise en charge et de traitement*

Le Tableau 42 compare les coûts de prise en charge et de traitements estimés par le modèle SD à 1 an par rapport à la littérature.

**Tableau 42. Comparaison des coûts du modèle SD à 1 an par rapport à Lagae et al. 2019**

Coût par patient SD* à 1 an	Modèle (bras comparateur)	Coût moyen annuel en France** [Lagae 2019]
Prise en charge totale	6 763 €	1 007 €
Coûts de traitement	██████ €	4 569 €

\* Définition de la cohorte : « Stratification par âge : 2-5 ans : 30% (6%+24%) ; 6-11 ans : 35% ; 12-17 ans : 18% ; >=18 ans : 17% », et en supposant 0% d'institutionnalisation

\*\* Note industriel : « Conversion de dollar américain en euros avec un taux de change à 0.900950, <https://www1.oanda.com/fx-for-business/historical-rates>; α en utilisant les coûts annuels de traitement avec du stiripentol (50mg/kg/j; 4,349 €), du clobazam (0.5mg/kg/j; 27 €), du valproate (30mg/kg/j; 170 €) et topiramate (2mg/kg/j; 22 €) »

## Analyse de la HAS

### Validation technique (interne)

La validation technique semble acceptable et conforme aux recommandations en vigueur.

### Validation externe

Du fait du choix d'une structure de modèle complexe basée sur le nombre de crises et de jours sans crise par mois, il est difficile de valider la modélisation.

Ce qui peut être dit est que :

- Le modèle ne semble pas représenter correctement la proportion de patients sans crise sous cannabidiol à 1 an et encore moins à 2 ans. En effet, le modèle sous-estime d'environ 20% cette proportion à 1 an, et entre 35% et 40% à 2 ans. Malgré ces différences, l'industriel conclut que les proportions à 1 an « *estimées par le modèle sont similaires à ce qui est observé dans l'étude d'extension ouverte GWPCARE5* ». Il précise cependant que les proportions issues du modèle sont inférieures à 2 ans par rapport à celles de l'essai clinique mais sans le commenter.

L'impact de cette sous-estimation en termes différentiel par rapport à la TC sur un horizon de 15 ans est difficile à évaluer, puisque les données pour le bras placebo ne peuvent être comparées (pas de bras placebo dans l'essai d'extension GWPCARE5). Ceci ajoute de l'incertitude aux résultats.

- La modélisation de la mortalité semble être cohérente avec les données de la littérature.

- Les coûts de la prise en charge annuel des patients atteints de SD sous TC sont plus de 6 fois supérieurs dans le modèle par rapport à ceux issus de la littérature (c.à.d. 6 763 € dans le modèle vs. 1 007€ dans Lagae *et al.* 2019). L'industriel justifie cet écart par la structure de leur modèle qui prend en compte le nombre de crises, ainsi que le plus large type de visites chez des médecins inclus dans le modèle par rapport à la publication. Ainsi, la structure complexe choisie par l'industriel rend difficile la validation des résultats en termes de coût de prise en charge de la maladie et ajoute de l'incertitude autour des résultats.

A noter, qu'à la suite de l'échange technique l'industriel a proposé une approche permettant de valider l'évolution des cohortes de patients dans le modèle à 12 semaines par rapport aux données d'essais cliniques, en recalculant le nombre médian de crises entre l'initiation et à l'issue du cycle 1 du modèle en utilisant la répartition moyenne des patients dans chacun des états de santé, puis en dérivant le pourcentage de réduction de crises par rapport à l'initiation (critère principale des essais cliniques).

L'industriel n'a pas repris ces éléments dans son rapport. Bien que la méthode de validation présentait certaines limites, elle fournissait des données pertinentes sur la cohérence de la progression de la maladie dans les deux bras de traitement dans le modèle par rapport aux données des essais cliniques. Il est regrettable que ces données n'aient pas été reprises par l'industriel puisqu'ils étaient finalement les seuls éléments permettant de valider une partie de la structure du modèle.

La HAS les a repris ci-dessous et en conclut que le modèle semble cohérent avec les données des essais GWPCARE2 et GWPCARE3 à 12 semaines, à savoir :

- Pour SD : la réduction du nombre de crises recalculée dans le modèle est respectivement de -65% et -44% dans les bras CBD et TC, vs. -61% et -38% dans l'essai GWPCARE2 ;
- Pour SLG : la réduction du nombre de crises médian recalculée dans le modèle est respectivement de -48% et -21% dans les bras CBD et TC, vs. -46% et -23% dans l'essai GWPCARE3.

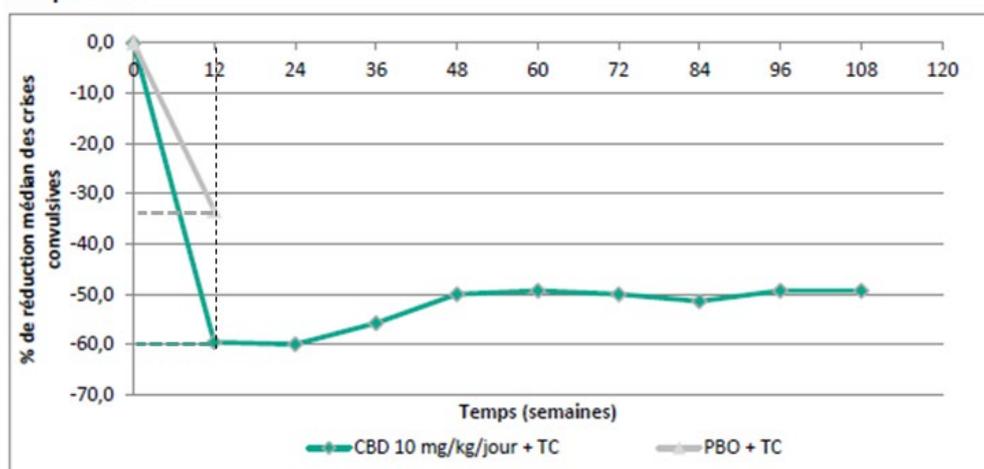
		Nb médian crises		Δ vs. Initiation	
		Initiation*	12 semaines	Modèle	Essais clinique
SD	CBD	14	5	-65%	-61%
	TMC		8	-44%	-38%
SLG	CBD	82	43	-48%	-46%
	TMC		65	-21%	-23%

CBD : cannabidiol ; SD : SD : syndrome Dravet ; SLG : Syndrome de Lennox-Gastaut ; TMC : thérapie médicale conventionnelle

\* Dans le modèle à l'initiation, le nombre de crises en supposé égale dans les 2 bras (nombre moyen de crises observé dans les essais clinique)

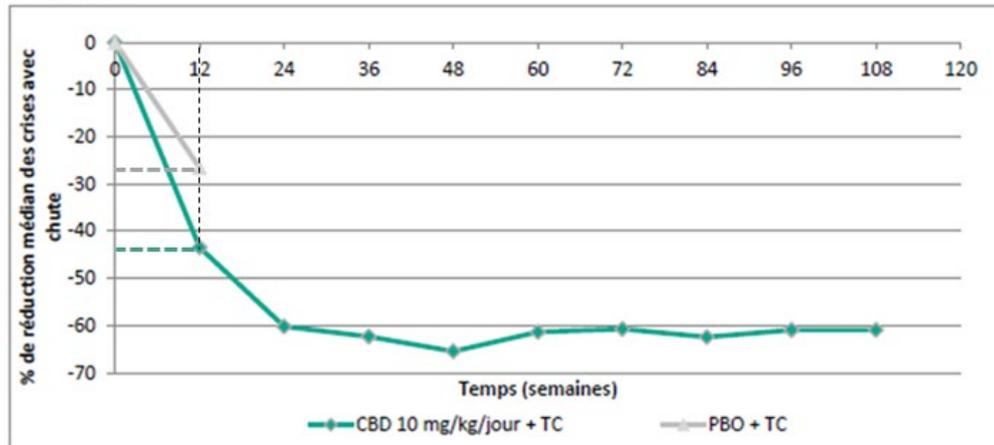
L'industriel ne fournit aucune donnée permettant de valider la modélisation des cohortes au-delà de 12 semaines.

Evolution du pourcentage de réduction médian des crises convulsives dans le temps – SD



Source : GWPCARE 2 et GWPCARE 5 – analyses de données patients

Evolution du pourcentage de réduction médian des crises convulsives dans le temps – SLG



Source : GWPCARE 3 et 5 – analyses de données patients

## 6.7. Résultats présentés par l'industriel

### 6.7.1. Résultats de l'analyse de référence

#### ► Analyse de référence SD

En analyse de référence, le RDCR de CBD+TC comparativement à la TC seule est estimé à 48 258 € par QALY sur 15 ans. Cela représente un gain de 1,04 QALY pour un surcoût de 50 136 € (voir Tableau 43).

Tableau 43. Résultats de l'analyse de référence - SD

Intervention	Coûts totaux	QALY	AdV	RDCR / QALY	RDCR / AdV
PBO + TC	448 140 €	3,20	10,16	823 014 € / AdV	48 258 € / QALY
CBD + TC	498 276 €	4,24	10,23		
<b>Incrémental</b>	<b>50 136 €</b>	<b>1,04</b>	<b>0,06</b>		

AdV : année de vie ; CBD : cannabidiol ; PBO : placebo ; SD : syndrome Dravet ; SLG : Syndrome de Lennox-Gastaut ; TC : thérapie médicale conventionnelle

Dans la population enfant (2-17 ans) le RDCR est de 60 643€/QALY.

Tableau 44. Résultats de l'analyse de référence en sous-population – Enfants SD (Source : Rapport GW Pharmaceutical)

	Coûts	AV	QALY	Δ coûts	Δ AV	Δ QALY	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
PBO + TC	286 005	10,15	4,39	-	-	-	-	-
CBD + TC	338 207	10,23	5,25	52 202	0,08	0,79	671 602	60 643

Les autres résultats à 15 ans chez les patients atteints du SD sont présentés ci-dessous, à savoir, respectivement le nombre de QALY désagrégées, les autres résultats cliniques, la répartition des patients dans les états de santé du modèle au cours du temps et les coûts par poste.

Tableau 45. Résultats désagrégés en QALY – SD (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)

		QALY	Δ QALY
<b>PBO + TC</b>	<b>Total</b>	<b>3,20</b>	
	Patient	5,40	
	Aidants	-2,20	
<b>CBD + TC</b>	<b>Total</b>	<b>4,24</b>	<b>1,04</b>
	Patient	5,87	0,47
	Aidants	-1,64	0,57

*Abréviations : CBD : cannabidiol ; PBO : placebo ; QALY : Quality Adjusted Life Year ; TC : thérapie conventionnelle*

Tableau 46. Résultats cliniquement importants simulés par le modèle – SD (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)

	CBD + TC	PBO + TC	Différence
Répartition de la cohorte selon les état de santé à l'issue de la modélisation			
Sans crise convulsive	14,8%	1,8%	13,1
≤ 8 crises convulsives par mois	49,4%	47,3%	2,0
> 8 - ≤ 25 crises convulsives par mois	17,6%	26,9%	-9,3
> 25 crises convulsives par mois	18,2%	24,0%	-5,8
Nombre d'années passés par les patients dans l'état de santé « sans crise convulsive »	1,75	0,22	1,53
Taux de survie à l'issue de la modélisation	80,1%	78,8%	0,9
Nombre de patients décédés à l'issue de la modélisation			
MSIE	1146	1219	-73
Non-MSIE	801	852	-51
Mortalité générale	46	46	0
Total	1994	2117	-123
Taux de rétention des patients sous CBD + TC	14,57%	NA	NA

Abréviations : CBD : cannabidiol ; MSIE : mort subite et inexplicquée en épilepsie ; PBO : placebo ; TC : thérapie conventionnelle

Figure 11. Répartition des patients dans les états de santé au cours du temps, bras de traitement (CBD + TC) – SD (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)

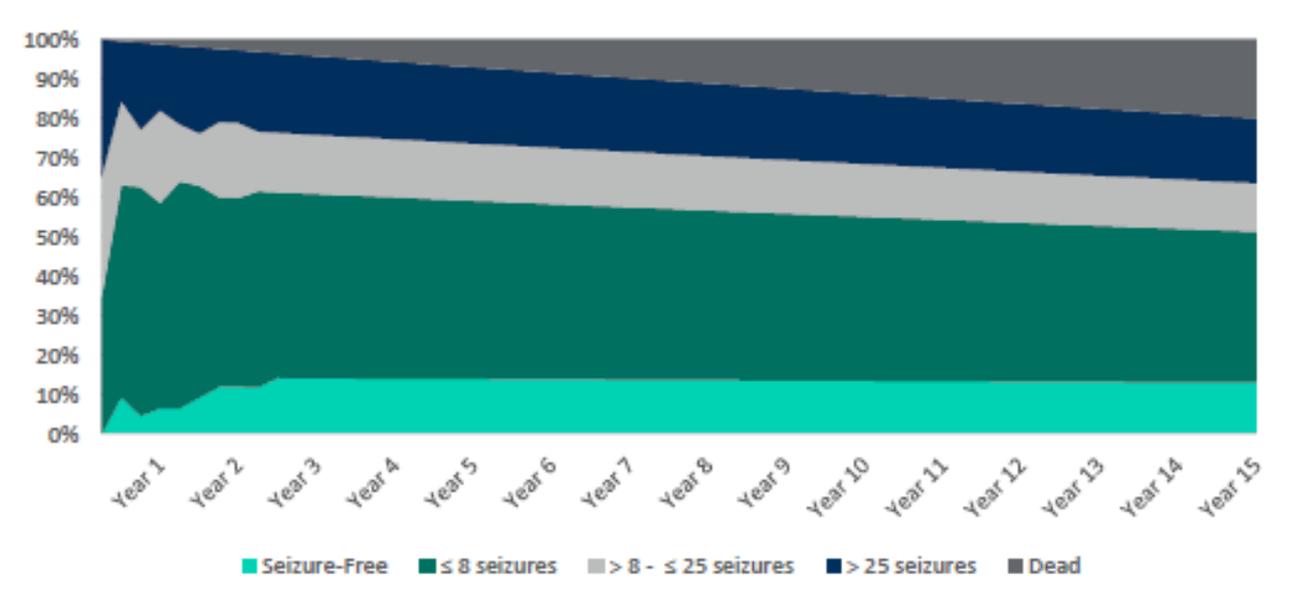


Figure 12. Répartition des patients dans les états de santé au cours du temps, bras de traitement (PBO+ TC) – SD (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)

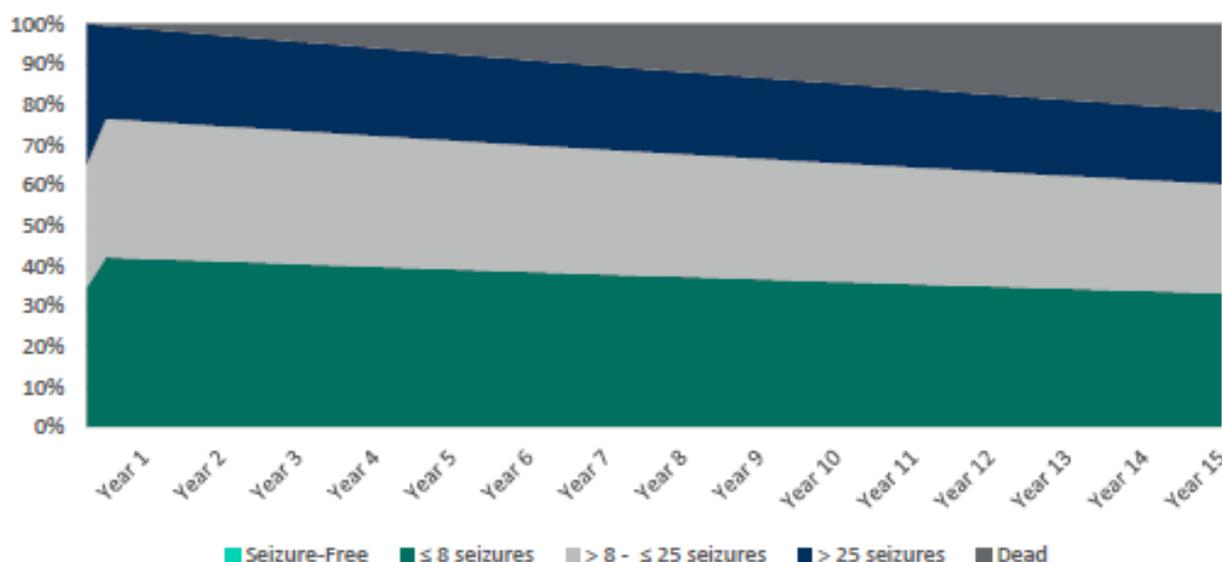


Tableau 47. Coûts par poste (horizon temporel 15 ans) – SD (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)

	CBD + TC	PBO + TC	Différence
<b>Coûts totaux (par patient)</b>	<b>498 276 €</b>	<b>448 140 €</b>	<b>50 136 €</b>
Traitements médicamenteux			
Prise en charge (consultations, hospitalisations, médicaments d'urgence, institutionnalisation)			
Prise en charge des effets indésirables			
Prise en charge des décès			

Abréviations : CBD : cannabidiol ; PBO : placebo ; TC : thérapie conventionnelle

#### ► Analyse de référence SLG

En analyse de référence, le RDCR de CBD+TC comparativement à la TC seule est estimé à 52 905 €/QALY. Cela représente un gain de 1,14 QALY pour un surcoût de 60 488 € (voir Tableau 43).

Dans la population enfant (2-17 ans) le RDCR est de 46 388€/QALY (cf. Tableau 49), et il est de 59 217 €/QALY dans la population adulte (cf. Tableau 50).

Tableau 48. Résultats de l'analyse de référence -SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)

Intervention	Coûts totaux	QALY	AdV	RDCR / QALY	RDCR / AdV
CBD + PBO	490 766 €	3,76	10,20	1 261 772 € / AdV	52 905 € / QALY
TC + PBO	430 278 €	2,62	10,15		
<b>Incrémental</b>	<b>60 488 €</b>	<b>1,14</b>	<b>0,05</b>		

AdV : année de vie ; CBD : cannabidiol ; QALY : années de vie pondérée par la qualité (en anglais *quality-adjusted life years*) ; PBO : placebo ; SD : syndrome Dravet ; SLG : Syndrome de Lennox-Gastaut ; TC : thérapie conventionnelle

Tableau 49. Résultats de l'analyse de référence en sous-population – Enfants SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)

	Coûts	AV	QALY	Δ coûts	Δ AV	ΔQALY	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
PBO + TC	297 466	10,16	2,10	-	-	-	-	-
CBD + TC	349 659	10,21	3,23	52 193	0,05	1,13	992 980	46 388

Tableau 50. Résultats de l'analyse de référence en sous-population – Adultes SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)

	Coûts	AV	QALY	Δ coûts	Δ AV	ΔQALY	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
PBO + TC	563 089	10,14	3,14	-	-	-	-	-
CBD + TC	631 872	10,19	4,30	68 783	0,05	1,16	1 311 817	59 217

Le tableau ci-dessous présente les RDCR en fonction des groupes d'âge.

Tableau 51. Résultats de l'analyse de référence en sous-populations – SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)

	Δ coûts	Δ AV	ΔQALY	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
2 – 5 ans	37 625	0,04	1,09	973 436	34 497
6 – 11 ans	45 299	0,04	1,04	1 172 755	43 547
12 – 17 ans	68 891	0,05	1,26	1 310 654	54 584
2 – 11 ans	43 381	0,04	1,05	1 122 900	41 203

*Abréviations : AV : année de vie ; QALY : Quality Adjusted Life Year ; RDCR : Ratio Différentiel Coûts-Résultats*

Les tableaux ci-dessous reprennent les autres résultats à 15 ans présentés par l'industriel chez les patients atteints du SLG, à savoir, respectivement le nombre de QALY désagrégées, les autres résultats cliniques, la répartition des patients dans les états de santé du modèle au cours du temps et les coûts par poste.

Tableau 52. Résultats désagrégés en QALY – SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)

		QALY	Δ QALY
PBO + TC	Total	2,62	
	Patient	5,02	
	Aidants	-2,40	
CBD + TC	Total	3,76	1,14
	Patient	5,60	0,58
	Aidants	-1,83	0,56

*Abréviations : AV : année de vie ; CBD : cannabidiol ; PBO : placebo ; QALY : Quality Adjusted Life Year ; RDCR : Ratio Différentiel Coûts-Résultats ; TC : thérapie conventionnelle*

Tableau 53. Résultats cliniquement importants simulés par le modèle – SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)

	CBD + TC	PBO + TC	Différence
Répartition de la cohorte selon les état de santé à l'issue de la modélisation			
Sans crise convulsive	10,0%	0,0%	10,0
≤ 45 crises avec chute par mois	40,6%	33,7%	6,9
> 45 - ≤ 110 crises avec chute par mois	32,1%	44,9%	-12,9
> 110 crises avec chute par mois	17,3%	21,3%	-4,1
Nombre d'années passés par les patients dans l'état de santé « sans crise avec chute »	1,19	0,00	1,19
Taux de survie à l'issue de la modélisation	79,5%	78,5%	1,0
Nombre de patients décédés à l'issue de la modélisation			
MSIE	1 172	1 229	-56
Non-MSIE	819	859	-39
Mortalité générale	59	59	0
Total	2 051	2 146	-95
Taux de rétention des patients sous CBD + TC	11,01%	NA	NA

Abréviations : CBD : cannabidiol ; PBO : placebo ; NA : non applicable ; TC : thérapie conventionnelle

Figure 13. Répartition des patients dans les états de santé au cours du temps, bras de traitement (CBD + TC) – SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)

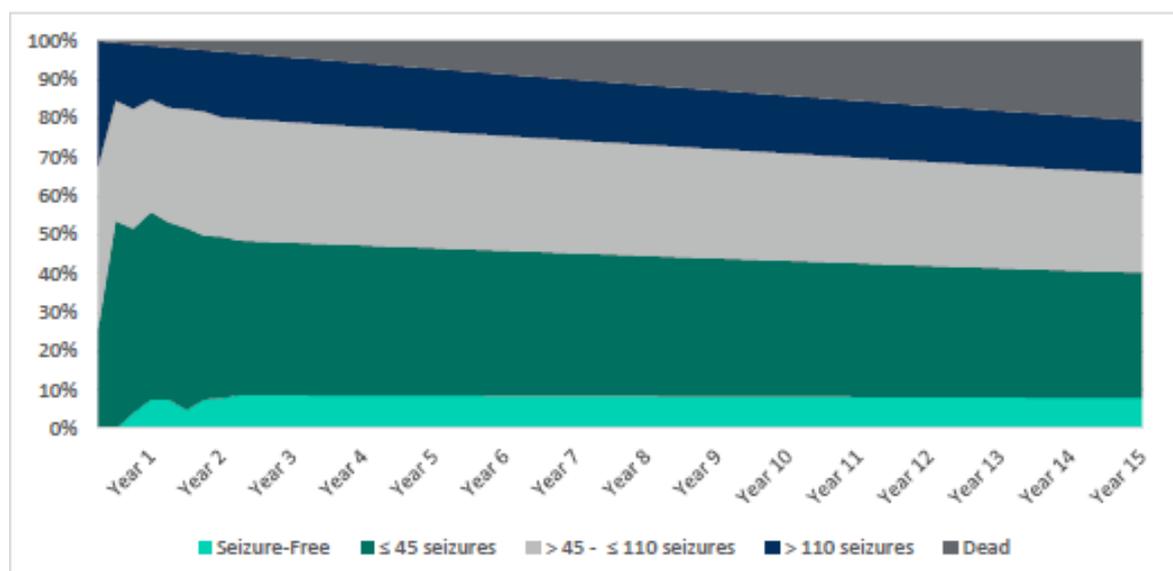


Figure 14. Répartition des patients dans les états de santé au cours du temps, bras de traitement (PBO+ TC) – SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)

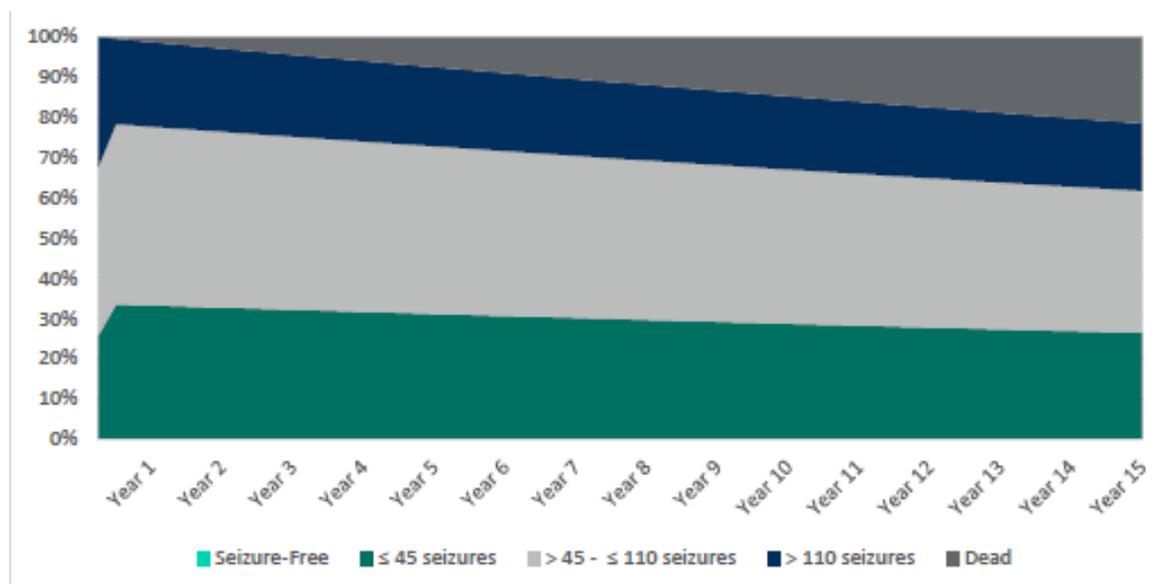


Tableau 54. Coûts par poste (horizon temporel 15 ans) – SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)

	CBD + TC	PBO + TC	Différence
Coûts totaux (par patient)	490 766 €	430 278 €	60 488 €
Traitements médicamenteux			
Prise en charge (consultations, hospitalisations, médicaments d'urgence, institutionnalisation)			
Prise en charge des effets indésirables			
Prise en charge des décès			

Abréviations : CBD : cannabidiol ; PBO : placebo ; TC : thérapie conventionnelle

## 6.7.2. Résultats des analyses de sensibilité

### ► Analyse en scénario

Les Tableau 55 et Tableau 56 présentent les résultats des analyses en scénarios tels que présenté par l'industriel, respectivement pour le SD et pour le SLG.

**Tableau 55. Résultats des analyses de sensibilité en scénario – SD (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)**

Valeur analyse de référence	Valeur scénario	Coûts (€)		Efficacité (QALY)		RDCR (€/QALY)
		PBO + TC	CBD +TC	PBO + TC	CBD +TC	
Analyse de référence		448 140	498 276	3,20	4,24	48 258
Horizon temporel						
15 ans	2 ans	67 454	97 065	0,54	0,69	196 775
	5 ans	167 184	212 239	1,31	1,72	109 821
	10 ans	312 076	364 206	2,36	3,12	68 143
	20 ans	560 736	607 010	3,86	5,11	36 945
	30 ans	710 201	750 368	4,73	6,28	25 873
	50 ans	841 512	876 098	5,50	7,35	18 745
Taux d'actualisation						
4%	2,5%	494 358	545 558	3,51	4,65	44 875
Poids des patients						
<u>Moyen</u>	<u>Médian</u>	448 057	497 650	3,20	4,24	47 735
Application règle arrêt traitement						
<u>12 mois</u>	<u>6 mois</u>	448 140	496 861	3,20	4,0	61 127
Risque relatif de mortalité de l'état « sans crise »						
RR = 0,42	RR=1	448 043	495 816	3,19	4,19	47 983
<u>Corrélation mortalité et fréquence des crises</u>						
<u>Aucune</u>	<u>RR=0,80</u> <u>RR=1,20</u>	449 783	501 262	3,27	4,31	49 384
<u>Risque de mortalité de l'état « sans crise » différent pour les &gt;12</u>						
<u>RR = 0,42</u>	<u>RR = 0,71</u>	448 091	497 033	3,20	4,21	48 122
<u>Application des effets indésirables jusqu'à l'issue de la modélisation</u>						
<u>9 cycles</u>	<u>15 ans</u>	448 140	503 584	3,20	4,21	54 870
Valeurs d'utilité patients						
Verdian ajusté	Verdian et al. sans ajustement	448 140	498 276	3,17	4,11	53 589

Valeur analyse de référence	Valeur scénario	Coûts (€)		Efficacité (QALY)		RDCR (€/QALY)
		PBO + TC	CBD +TC	PBO + TC	CBD +TC	
Verdian ajusté	<u>Lachaine et al.</u>	448 140	498 276	3,16	4,11	52 957
Verdian ajusté	<u>Radu et al.</u>	448 140	498 276	2,75	3,83	46 385
<u>Sans aidant</u>						
<u>1,8 aidants / patient</u>	<u>0 aidant / patient</u>	448 140	498 276	5,40	5,87	105 881
Niveau de consommation des ressources des états avec crise						
Différentiation selon les états de santé des couts de visites	Niveau de consommation de l'état « >8 - ≤25 crises convulsives » appliqués uniformément	447 333	497 731	3,20	4,24	48 511
Différentiation selon les états de santé des couts d'hospitalisation	Niveau de consommation de l'état « >8 - ≤25 crises convulsives » appliqués uniformément	438 145	491 700	3,20	4,24	51 549
Transport sanitaire des consultations / institutionnalisation						
Taxi/VSL ou ambulance	Sans transport sanitaire	418 001	471 006	3,20	4,24	51 020
<u>Posologie du CBD après 3 mois</u>						
10 mg/kg/jour	<u>12 mg/kg/jour</u>	448 140	514 485	3,20	4,24	63 861
Composition de la TC						
Essais cliniques	Etude de prescription française	445 721	495 836	3,20	4,24	48 237

*Abréviations : CBD : cannabidiol ; PBO : placebo ; QALY : Quality Adjusted Life Year ; RDCR : Ratio Différentiel Coûts-Résultats ; TC : thérapie conventionnelle*

**Tableau 56. Résultats des analyses de sensibilité en scénario – SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)**

Valeur analyse de référence	Valeur scénario	Coûts (€)		Efficacité (QALY)		RDCR
		PBO + TC	CBD +TC	PBO + TC	CBD +TC	
Analyse de référence		430 278	490 766	2,62	3,76	52 905
Horizon temporel						
15 ans	2 ans	61 897	94 032	0,43	0,62	165 255
	5 ans	150 699	202 172	1,03	1,51	106 961
	10 ans	295 774	356 973	1,90	2,76	71 201
	20 ans	536 613	594 312	3,17	4,54	42 355
	30 ans	677 267	730 100	3,91	5,57	31 745
	50 ans	798 912	847 120	4,54	6,49	24 755
Taux d'actualisation						
4%	2,5%	475 822	538 048	2,88	4,13	49 738
Poids des patients						
Médian	Moyen	427 728	479 938	2,62	3,76	45 665
Application règle arrêt traitement						
12 mois	6 mois	430 278	488 685	2,62	3,61	58 782
Risque relatif de mortalité de l'état « sans crise »						
RR = 0,42	RR=1	430 278	489 135	2,62	3,73	53 057
Corrélation mortalité et fréquence des crises						
Aucune	RR=0.80 RR=1.20	431 296	493 400	2,67	3,82	53 978
Risque de mortalité de l'état « sans crise » différent pour les >12						
RR = 0.42	RR = 0.71	430 278	489 942	2,62	3,75	52 981
Application des effets indésirables jusqu'à l'issue de la modélisation						
9 cycles	15 ans	430 278	493 166	2,62	3,75	55 835
Valeurs d'utilité patients						
Verdian ajusté	Verdian et al. sans ajustement	430 278	490 766	2,74	3,67	65 315
Valeur analyse de référence	Valeur scénario	Coûts (€)		Efficacité (QALY)		RDCR
		PBO + TC	CBD +TC	PBO + TC	CBD +TC	
Verdian ajusté	Lachaine et al.	430 278	490 766	2,66	3,62	63 289
Verdian ajusté	Radu et al.	430 278	490 766	1,58	2,93	44 816
Sans aidant						
1,8 aidants / patient	0 aidant / patient	430 278	490 766	5,02	5,60	104 588
Niveau de consommation des ressources des états avec crise						
Différentiation selon les états de santé des couts de visites	Niveau de consommation de l'état « >8 - ≤25 crises convulsives » appliqués uniformément	428 960	489 778	2,62	3,76	53 193
Différentiation selon les états de santé des couts d'hospitalisation	Niveau de consommation de l'état « >8 - ≤25 crises convulsives » appliqués uniformément	421 783	485 196	2,62	3,76	55 463
Transport sanitaire des consultations / institutionnalisation						
Taxi/VSL ou ambulance	Sans transport sanitaire	394 498	457 384	2,62	3,76	55 002
Posologie du CBD après 3 mois						
10 mg/kg/jour	12mg/kg/jour	430 278	507 225	2,62	3,76	67 301
Composition de la TC						
Essais cliniques	Etude de prescription française	422 733	483 184	2,62	3,76	52 872

Abréviations : CBD : cannabidiol ; PBO : placebo ; QALY : Quality Adjusted Life Year ; RR : risque relatif ; RDCR : Ratio Différentiel Coûts-Résultats ; TC : thérapie conventionnelle

Les données utilisées dans les scénarios sur la mortalité sont détaillées ci-dessous.

**Tableau 57. Analyse en scénario sur les probabilités de décès corrélées à la fréquence des crises**

Etat de santé		Tout âge		
SD	SLG	MSIE	Non-MSIE	RR
CC/m = 0	CaC/m = 0	0,10%	0,07%	0,42
0 < CC/m ≤ 8	0 < CaC/m ≤ 45	0,19%	0,13%	0,8
8 < CC/m ≤ 25	45 < CaC/m ≤ 110	0,23%	0,16%	Réf.
25 < CC/m	110 < CaC/m	0,28%	0,20%	1,2

CaC/m : crise avec chute par mois ; CC/m : crises convulsives par mois ; MSIE : mort subite et inexplicquée en épilepsie ; RR : risque relatif ; SD : syndrome Dravet ; SLG : Syndrome de Lennox-Gastaut

**Tableau 58. Analyse en scénario sur les probabilités de décès en fonction de l'âge du patient**

Etat de santé		<12 ans			≥12 ans		
SD	SLG	MSIE	Non-MSIE	RR	MSIE	Non-MSIE	RR
CC/m = 0	CaC/m = 0	0,10%	0,07%	0,42	0,17%	0,12%	0,71
0 < CC/m ≤ 8	0 < CaC/m ≤ 45	0,23%	0,16%	Réf.	0,23%	0,16%	Ref.
8 < CC/m ≤ 25	45 < CaC/m ≤ 110	0,23%	0,16%	Réf.	0,23%	0,16%	Ref.
25 < CC/m	110 < CaC/m	0,23%	0,16%	Réf.	0,23%	0,16%	Ref.

CaC/m : crise avec chute par mois ; CC/m : crises convulsives par mois ; MSIE : mort subite et inexplicquée en épilepsie ; RR : risque relatif ; SD : syndrome Dravet ; SLG : Syndrome de Lennox-Gastaut

► **Analyses de sensibilité probabilistes (ASP)**

Les Tableau 59 et Tableau 60 présentent les paramètres et lois de distribution utilisés dans les ASP tels que présentés par l'industriel pour le SD et le SLG.

**Tableau 59. Paramètres et lois de distribution utilisés dans les ASP - SD (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)**

Paramètre	Analyse de référence	Min	Max	Ecart-type	Paramètres		Loi de probabilité/justification	
					Alpha	Beta		
<b>Probabilité de transition</b>								
Probabilité de transition		Bootstrap à partir des données des essais cliniques						
<b>Poids</b>								
2 - 5 ans	18,71 kg	NA	NA	0,81	530,13	0,04	Gamma	
6 - 11 ans	30,87 kg	NA	NA	1,82	288,06	0,11	Gamma	
12 - 17 ans	53,31 kg	NA	NA	2,82	358,37	0,15	Gamma	
18 - 55 ans	53,31 kg	NA	NA	2,82	358,37	0,15	Gamma	
<b>Taux d'arrêt</b>								
<b>2<sup>ème</sup> au 9<sup>ème</sup> cycle</b>								
2 - 11 ans	Sans crise	0,50%	0,25%	0,75%	NA	NA	NA	Uniforme
	≤8 crises	2,31%	1,16%	3,47%	NA	NA	NA	Uniforme
	>8 - ≤25 crises	4,94%	2,47%	7,41%	NA	NA	NA	Uniforme
	>25 crises	6,76%	3,38%	10,14%	NA	NA	NA	Uniforme
12 - 55 ans	Sans crise	0,50%	0,25%	0,75%	NA	NA	NA	Uniforme
	≤8 crises	2,75%	1,38%	4,13%	NA	NA	NA	Uniforme
	>8 - ≤25 crises	3,90%	1,95%	5,85%	NA	NA	NA	Uniforme
	>25 crises	6,19%	3,10%	9,29%	NA	NA	NA	Uniforme
<b>A partir du 10<sup>ème</sup> cycle</b>								
2 - 55 ans	Sans crise	0,50%	0,25%	0,75%	NA	NA	NA	Uniforme
	≤8 crises	5,00%	2,50%	7,50%	NA	NA	NA	Uniforme
	>8 - ≤25 crises	5,00%	2,50%	7,50%	NA	NA	NA	Uniforme
	>25 crises	5,00%	2,50%	7,50%	NA	NA	NA	Uniforme
<b>Règle d'arrêt à 12 mois</b>								
2 - 11 ans	Sans crise	0,00%	0,00%	0,00%	NA	NA	NA	Uniforme
	≤8 crises	23,81%	19,05%	28,57%	NA	NA	NA	Uniforme
	>8 - ≤25 crises	81,82%	65,45%	98,18%	NA	NA	NA	Uniforme
	>25 crises	83,33%	66,67%	100,00%	NA	NA	NA	Uniforme
12 - 55 ans	Sans crise	0,00%	0,00%	0,00%	NA	NA	NA	Uniforme
	≤8 crises	12,50%	10,00%	15,00%	NA	NA	NA	Uniforme
	>8 - ≤25 crises	25,00%	20,00%	30,00%	NA	NA	NA	Uniforme
	>25 crises	33,33%	26,67%	40,00%	NA	NA	NA	Uniforme
<b>Coûts</b>								
<b>Consultations</b>								
2 - 11 ans	Sans crise	89,49	44,75	134,24	22,83	15,37	5,82	Gamma
	≤8 crises	171,95	85,98	257,93	43,87	15,37	11,19	Gamma
12 - 55 ans	>8 - ≤25 crises	187,38	93,69	281,07	47,80	15,37	12,19	Gamma
	>25 crises	313,64	156,82	470,46	80,01	15,37	20,41	Gamma
	Sans crise	46,64	23,32	69,95	11,90	15,37	3,03	Gamma
	≤8 crises	160,30	80,15	240,45	40,89	15,37	10,43	Gamma
	>8 - ≤25 crises	167,48	83,74	251,21	42,72	15,37	10,90	Gamma
	>25 crises	253,31	126,66	379,97	64,62	15,37	16,49	Gamma
<b>Hospitalisations</b>								
2 - 11 ans	Sans crise					NA	NA	Gamma
	≤8 crises	1064,05	532,03	1596,08	271,45	15,37	69,25	Gamma
	>8 - ≤25 crises	1450,02	725,01	2175,04	369,91	15,37	94,37	Gamma
	>25 crises	2028,98	1014,49	3043,47	517,61	15,37	132,05	Gamma
12 - 55 ans	Sans crise					NA	NA	Gamma
	≤8 crises	819,82	409,91	1229,73	209,14	15,37	53,35	Gamma
	>8 - ≤25 crises	1150,75	575,37	1726,12	293,56	15,37	74,89	Gamma
	>25 crises	3404,59	1702,29	5106,88	868,53	15,37	221,57	Gamma
<b>Administration du traitement d'urgence</b>								
2 - 11 ans	Sans crise					NA	NA	Gamma
	≤8 crises	60,44	30,22	90,65	15,42	15,37	3,93	Gamma
	>8 - ≤25 crises	120,87	60,44	181,31	30,83	15,37	7,87	Gamma
	>25 crises	120,87	60,44	181,31	30,83	15,37	7,87	Gamma
12 - 55 ans	Sans crise					NA	NA	Gamma
	≤8 crises	30,22	15,11	45,33	7,71	15,37	1,97	Gamma
	>8 - ≤25 crises	30,22	15,11	45,33	7,71	15,37	1,97	Gamma
	>25 crises	30,22	15,11	45,33	7,71	15,37	1,97	Gamma
<b>Institutionnalisation</b>								
18 - 55 ans	Sans crise	2 205 €	1 102 €	3 307 €	562,41	15,37	143,48	Gamma
	≤8 crises	10 288 €	5 144 €	15 432 €	2624,60	15,37	669,55	Gamma
	>8 - ≤25 crises	10 288 €	5 144 €	15 432 €	2624,60	15,37	669,55	Gamma
	>25 crises	10 288 €	5 144 €	15 432 €	2624,60	15,37	669,55	Gamma
<b>Coût journalier d'hospitalisation</b>								
2 - 11 ans		552 €	519 €	584 €	16,35	1137,26	0,48	Gamma
12 - 55 ans		772 €	718 €	826 €	27,59	782,64	0,99	Gamma
<b>Mortalité</b>								
<b>MSIE</b>								
2 - 11 ans	>8 - ≤25 crises	0,23%	0,11%	0,49%	0,00	5,80	0,00	Gamma
12 - 55 ans	>8 - ≤25 crises	0,23%	0,11%	0,49%	0,00	5,80	0,00	Gamma

Paramètre	Analyse de référence	Min	Max	Ecart-type	Paramètres		Loi de probabilité/justification	
					Alpha	Beta		
<b>Non-MSIE</b>								
2 – 11 ans	>8 - ≤25 crises	0,16%	0,11%	0,21%	0,00	43,86	0,00	Gamma
12 – 55 ans	>8 - ≤25 crises	0,16%	0,11%	0,21%	0,00	43,86	0,00	Gamma
<b>Institutionnalisation</b>								
Sans crise		15,00%	12,00%	18,00%	NA	NA	NA	Uniforme
≤8 crises		70,00%	56,00%	84,00%	NA	NA	NA	Uniforme
>8 - ≤25 crises		70,00%	56,00%	84,00%	NA	NA	NA	Uniforme
>25 crises		70,00%	56,00%	84,00%	NA	NA	NA	Uniforme
<b>Utilité</b>								
Patient – Valeurs estimés à partir de l'écart-type d'Elliot et al.								
Sans crises	>24 jours	0,699	NA	NA	0,030	NA	NA	Normale
≤8 crises	≤18 jours	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Normale
	>18 - ≤24 jours	0,605	NA	NA	0,030	NA	NA	Normale
>8 - ≤25 crises	>24 jours	0,664	NA	NA	0,030	NA	NA	Normale
	≤18 jours	0,402	NA	NA	0,030	NA	NA	Normale
	>18 - ≤24 jours	0,461	NA	NA	0,030	NA	NA	Normale
>25 crises	>24 jours	0,520	NA	NA	0,030	NA	NA	Normale
	≤18 jours	0,334	NA	NA	0,030	NA	NA	Normale
	>18 - ≤24 jours	0,393	NA	NA	0,030	NA	NA	Normale
	>24 jours	0,452	NA	NA	0,030	NA	NA	Normale
<b>Décroissement aidant – Valeurs estimés à partir des ET (erreur-type)</b>								
>8 - ≤25 crises	≤18 jours	-0,288	NA	NA	0,090	10,227	0,028	Gamma
	>18 - ≤24 jours	-0,288	NA	NA	0,090	10,227	0,028	Gamma
	>24 jours	-0,288	NA	NA	0,090	10,227	0,028	Gamma
>25 crises	≤18 jours	-0,328	NA	NA	0,116	8,059	0,041	Gamma
	>18 - ≤24 jours	-0,328	NA	NA	0,116	8,059	0,041	Gamma
	>24 jours	-0,328	NA	NA	0,116	8,059	0,041	Gamma
<b>Aidants</b>								
Nombre d'aidants		1,8	1	3	NA	NA	NA	Uniforme
Réduction du décroissement d'utilité des aidants dont les patients sont institutionnalisés		1,8	1	3	0,051	NA	NA	Uniforme
<b>Décroissement des effets indésirables</b>								
Fièvre		-0,160	NA	NA	0,022	54,581	0,00294	Gamma
Pneumonie		-0,160	NA	NA	0,022	54,581	0,00294	Gamma
Infection virale		-0,160	NA	NA	0,022	54,581	0,00294	Gamma
Toxicité pour divers agents		-0,160	NA	NA	0,022	54,581	0,00294	Gamma
Perte d'appétit		-0,160	NA	NA	0,022	54,581	0,00294	Gamma
Déshydratation		-0,160	NA	NA	0,022	54,581	0,00294	Gamma
Somnolence		-0,160	NA	NA	0,022	54,581	0,00294	Gamma
Etat de mal épileptique		-0,160	NA	NA	0,022	54,581	0,00294	Gamma
Pneumonie par inhalation		-0,160	NA	NA	0,022	54,581	0,00294	Gamma
Laryngite		-0,160	NA	NA	0,022	54,581	0,00294	Gamma
Absence de réaction au stimuli		-0,160	NA	NA	0,022	54,581	0,00294	Gamma
Crises psychogénés		-0,160	NA	NA	0,022	54,581	0,00294	Gamma

**Tableau 60. Paramètres et lois de distribution utilisés dans les ASP – SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)**

Paramètre	Analyse de référence	Min	Max	Ecart-type	Paramètres		Loi de probabilité/justification	
					Alpha	Beta		
Probabilité de transition								
Probabilité de transition		Bootstrap à partir des données des essais cliniques						
Poids								
2 - 5 ans	19,70 kg	NA	NA	1,64	145,17	0,14	Gamma	
6 - 11 ans	29,57 kg	NA	NA	1,56	361,42	0,08	Gamma	
12 - 17 ans	50,98 kg	NA	NA	4,94	106,51	0,48	Gamma	
18 - 55 ans	60,58 kg	NA	NA	3,76	260,27	0,23	Gamma	
Taux d'arrêt								
2 <sup>ème</sup> au 9 <sup>ème</sup> cycle								
2 - 11 ans	Sans crise	0,50%	0,25%	0,75%	NA	NA	NA	Uniforme
	≤45 crises	0,51%	0,25%	0,76%	NA	NA	NA	Uniforme
	>45 - ≤110 crises	7,64%	3,82%	11,46%	NA	NA	NA	Uniforme
	>110 crises	5,71%	2,86%	8,57%	NA	NA	NA	Uniforme
12 - 55 ans	Sans crise	0,50%	0,25%	0,75%	NA	NA	NA	Uniforme
	≤45 crises	1,42%	0,71%	2,13%	NA	NA	NA	Uniforme
	>45 - ≤110 crises	5,97%	2,99%	8,96%	NA	NA	NA	Uniforme
	>110 crises	1,91%	0,96%	2,87%	NA	NA	NA	Uniforme
A partir du 10 <sup>ème</sup> cycle								
2 - 55 ans	Sans crise	0,50%	0,25%	0,75%	NA	NA	NA	Uniforme
	≤45 crises	5,00%	2,50%	7,50%	NA	NA	NA	Uniforme
	>45 - ≤110 crises	5,00%	2,50%	7,50%	NA	NA	NA	Uniforme
	>110 crises	5,00%	2,50%	7,50%	NA	NA	NA	Uniforme
Règle d'arrêt à 12 mois								
2 - 11 ans	Sans crise	0,00%	0,00%	0,00%	NA	NA	NA	Uniforme
	≤45 crises	23,81%	19,05%	28,57%	NA	NA	NA	Uniforme
	>45 - ≤110 crises	55,56%	44,44%	66,67%	NA	NA	NA	Uniforme
	>110 crises	75,00%	60,00%	90,00%	NA	NA	NA	Uniforme
12 - 55 ans	Sans crise	0,00%	0,00%	0,00%	NA	NA	NA	Uniforme
	≤45 crises	13,79%	11,03%	16,55%	NA	NA	NA	Uniforme
	>45 - ≤110 crises	33,33%	26,67%	40,00%	NA	NA	NA	Uniforme
	>110 crises	100,00%	80,00%	100,00%	NA	NA	NA	Uniforme
Coûts								
Consultations								
2 - 11 ans	Sans crise	136 €	68 €	204 €	34,67	15,37	8,84	Gamma
	≤45 crises	265 €	132 €	397 €	67,54	15,37	17,23	Gamma
	>8 - ≤25 crises	280 €	140 €	420 €	71,47	15,37	18,23	Gamma
	>110 crises	476 €	238 €	714 €	121,44	15,37	30,98	Gamma
12 - 55 ans	Sans crise	70 €	35 €	105 €	17,81	15,37	4,54	Gamma
	≤45 crises	253 €	127 €	380 €	64,56	15,37	16,47	Gamma
	>45 - ≤110 crises	260 €	130 €	390 €	66,40	15,37	16,94	Gamma
	>110 crises	392 €	196 €	589 €	100,13	15,37	25,54	Gamma
Hospitalisations								
2 - 11 ans	Sans crise					NA	NA	Gamma
	≤45 crises	1 064 €	532 €	1 596 €	271,45	15,37	69,25	Gamma
	>8 - ≤25 crises	1 450 €	725 €	2 175 €	369,91	15,37	94,37	Gamma
	>110 crises	2 029 €	1 014 €	3 043 €	517,61	15,37	132,05	Gamma
12 - 55 ans	Sans crise					NA	NA	Gamma
	≤45 crises	820 €	410 €	1 230 €	209,14	15,37	53,35	Gamma
	>8 - ≤25 crises	1 151 €	575 €	1 726 €	293,56	15,37	74,89	Gamma
	>110 crises	3 405 €	1 702 €	5 107 €	868,53	15,37	221,57	Gamma
Administration du traitement d'urgence								
2 - 11 ans	Sans crise					NA	NA	Gamma
	≤45 crises	151 €	76 €	227 €	38,54	15,37	9,83	Gamma
	>45 - ≤110 crises	151 €	76 €	227 €	38,54	15,37	9,83	Gamma
	>110 crises	151 €	76 €	227 €	38,54	15,37	9,83	Gamma
12 - 55 ans	Sans crise					NA	NA	Gamma

Paramètre	Analyse de référence	Min	Max	Ecart-type	Paramètres		Loi de probabilité/justification	
					Alpha	Beta		
	≤45 crises	15 €	8 €	23 €	3,85	15,37	0,98	Gamma
	>45 - ≤110 crises	15 €	8 €	23 €	3,85	15,37	0,98	Gamma
	>110 crises	15 €	8 €	23 €	3,85	15,37	0,98	Gamma
<b>Institutionnalisation</b>								
18 - 55 ans	Sans crise	2 205 €	1 102 €	3 307 €	562,41	15,37	143,48	Gamma
	≤45 crises	10 288 €	5 144 €	15 432 €	2624,60	15,37	669,55	Gamma
	>45 - ≤110 crises	10 288 €	5 144 €	15 432 €	2624,60	15,37	669,55	Gamma
	>110 crises	10 288 €	5 144 €	15 432 €	2624,60	15,37	669,55	Gamma
<b>Coût journalier d'hospitalisation</b>								
2 - 11 ans		552 €	519 €	584 €	16,35	1137,26	0,48	Gamma
12 - 55 ans		772 €	718 €	826 €	27,59	782,64	0,99	Gamma
<b>Mortalité</b>								
<b>MSIE</b>								
2 - 11 ans	>45 - ≤110 crises	0,23%	0,11%	0,49%	0,00	5,80	0,00	Gamma
12 - 55 ans	>45 - ≤110 crises	0,23%	0,11%	0,49%	0,00	5,80	0,00	Gamma
<b>Non-MSIE</b>								
2 - 11 ans	>45 - ≤110 crises	0,16%	0,11%	0,21%	0,00	43,86	0,00	Gamma
12 - 55 ans	>45 - ≤110 crises	0,16%	0,11%	0,21%	0,00	43,86	0,00	Gamma
<b>Institutionnalisation</b>								
	Sans crise	15,00%	12,00%	18,00%	NA	NA	NA	Uniforme
	≤45 crises	70,00%	56,00%	84,00%	NA	NA	NA	Uniforme
	>45 - ≤110 crises	70,00%	56,00%	84,00%	NA	NA	NA	Uniforme
	>110 crises	70,00%	56,00%	84,00%	NA	NA	NA	Uniforme
<b>Utilité</b>								
<b>Patient – Valeurs estimés à partir des ET (erreur-type)</b>								
No crises	>24 jours	0,699	NA	NA	0,030	NA	NA	Normale
	≤18 jours	0,546	NA	NA	0,030	NA	NA	Normale
≤45 crises	>18 - ≤24 jours	0,605	NA	NA	0,030	NA	NA	Normale
	>24 jours	0,664	NA	NA	0,030	NA	NA	Normale
>45 - ≤110 crises	≤18 jours	0,402	NA	NA	0,030	NA	NA	Normale
	>18 - ≤24 jours	0,461	NA	NA	0,030	NA	NA	Normale
	>24 jours	0,520	NA	NA	0,030	NA	NA	Normale
>110 crises	≤18 jours	0,334	NA	NA	0,030	NA	NA	Normale
	>18 - ≤24 jours	0,393	NA	NA	0,030	NA	NA	Normale
	>24 jours	0,452	NA	NA	0,030	NA	NA	Normale
<b>Décroissement aidant – Valeurs estimés à partir des ET (erreur-type)</b>								
>45 - ≤110 crises	≤18 jours	-0,232	NA	NA	0,069	11,281	0,021	Gamma
	>18 - ≤24 jours	-0,232	NA	NA	0,069	11,281	0,021	Gamma
	>24 jours	-0,232	NA	NA	0,069	11,281	0,021	Gamma
>110 crises	≤18 jours	-0,299	NA	NA	0,091	10,849	0,028	Gamma
	>18 - ≤24 jours	-0,299	NA	NA	0,091	10,849	0,028	Gamma
	>24 jours	-0,299	NA	NA	0,091	10,849	0,028	Gamma
<b>Aidants</b>								
Nombre d'aidants		1,8	1	3	NA	NA	NA	Uniforme
Réduction du décroissement d'utilité des aidants dont les patients sont institutionnalisés		1,8	1	3	0,051	NA	NA	Uniforme
<b>Décroissement des effets indésirables</b>								
Pneumonie		-0,160	NA	NA	0,022	54,581	0,00294	Gamma
Toxicité pour divers agents		-0,160	NA	NA	0,022	54,581	0,00294	Gamma
Taux de transaminase élevé		-0,160	NA	NA	0,022	54,581	0,00294	Gamma
Déshydratation		-0,160	NA	NA	0,022	54,581	0,00294	Gamma
Etat de mal épileptique		-0,160	NA	NA	0,022	54,581	0,00294	Gamma
Pneumonie par inhalation		-0,160	NA	NA	0,022	54,581	0,00294	Gamma
Hypoxie		-0,160	NA	NA	0,022	54,581	0,00294	Gamma
Cholécystite chronique		-0,160	NA	NA	0,022	54,581	0,00294	Gamma
Sédation		-0,160	NA	NA	0,022	54,581	0,00294	Gamma
Hypoventilation		-0,160	NA	NA	0,022	54,581	0,00294	Gamma
Apnée du sommeil		-0,160	NA	NA	0,022	54,581	0,00294	Gamma

Les Figure 15 à Figure 22Figure 23 présentent respectivement les plans coût-efficacité et les courbes d'acceptabilité pour les populations SD et SLG.

Pour le SD, la courbe d'acceptabilité montre que le CBD en association à la TC en comparaison avec le placebo en association à la TC est coût-efficace à 50% pour une disposition à payer (DAP) d'environ 47 000 €/QALY, et à 80% pour une DAP d'environ 86 000€/QALY.

Pour le SLG, la courbe d'acceptabilité montre que le CBD en association à la TC en comparaison avec le placebo en association à la TC est coût-efficace à 50% pour une DAP d'environ 55 000 €/QALY, et à 80% pour une DAP d'environ 95 000€/QALY.

Figure 15. Plan coût-efficacité – Nuage de points - SD (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)

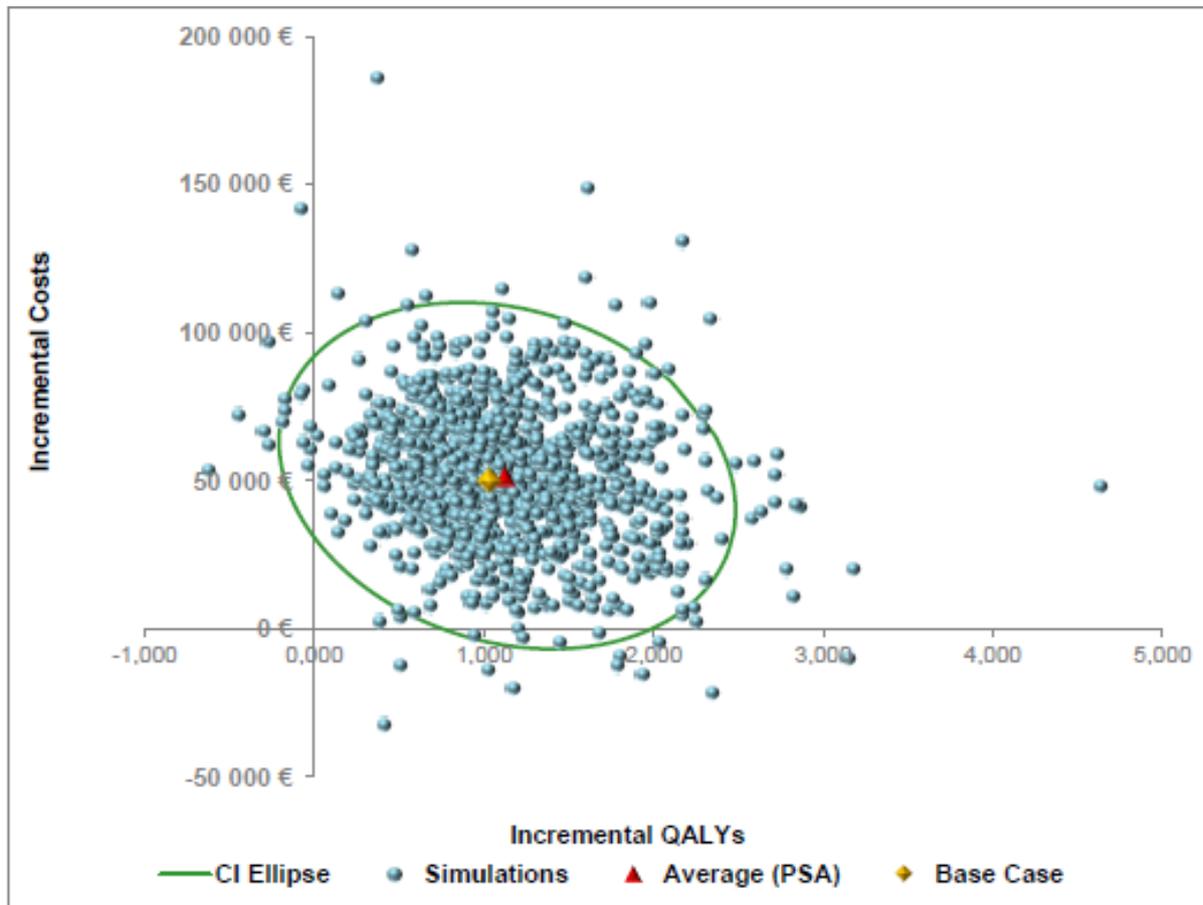


Figure 16. Courbe d'acceptabilité – Population totale SD (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)

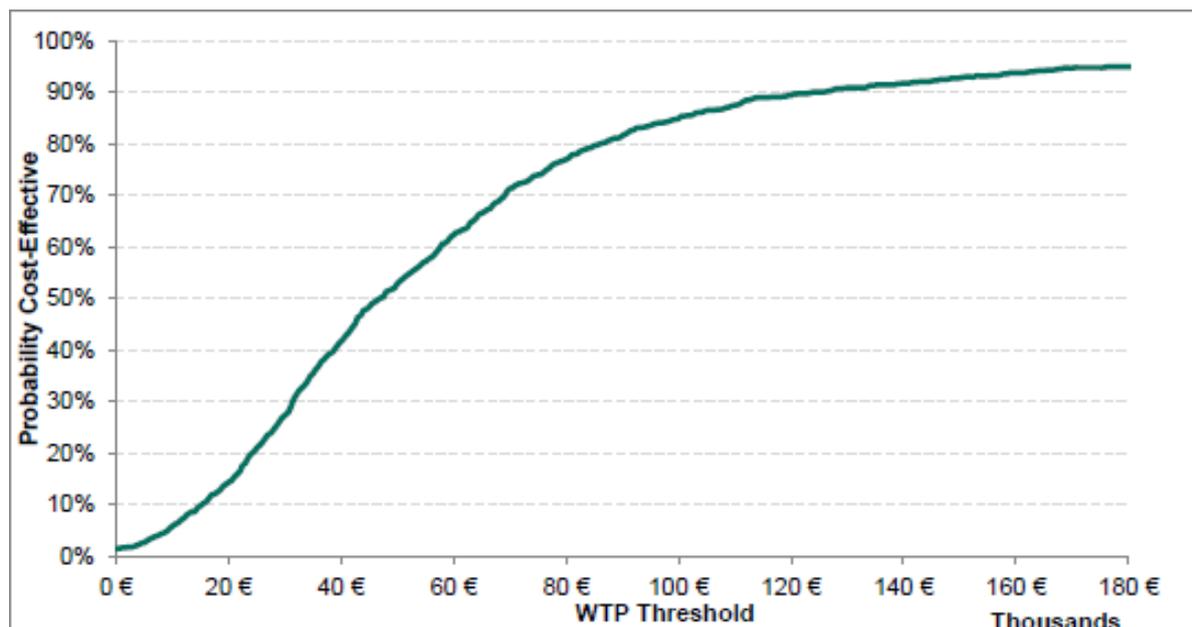


Figure 17. Plan coût-efficacité – Nuage de points – Enfants SD (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)

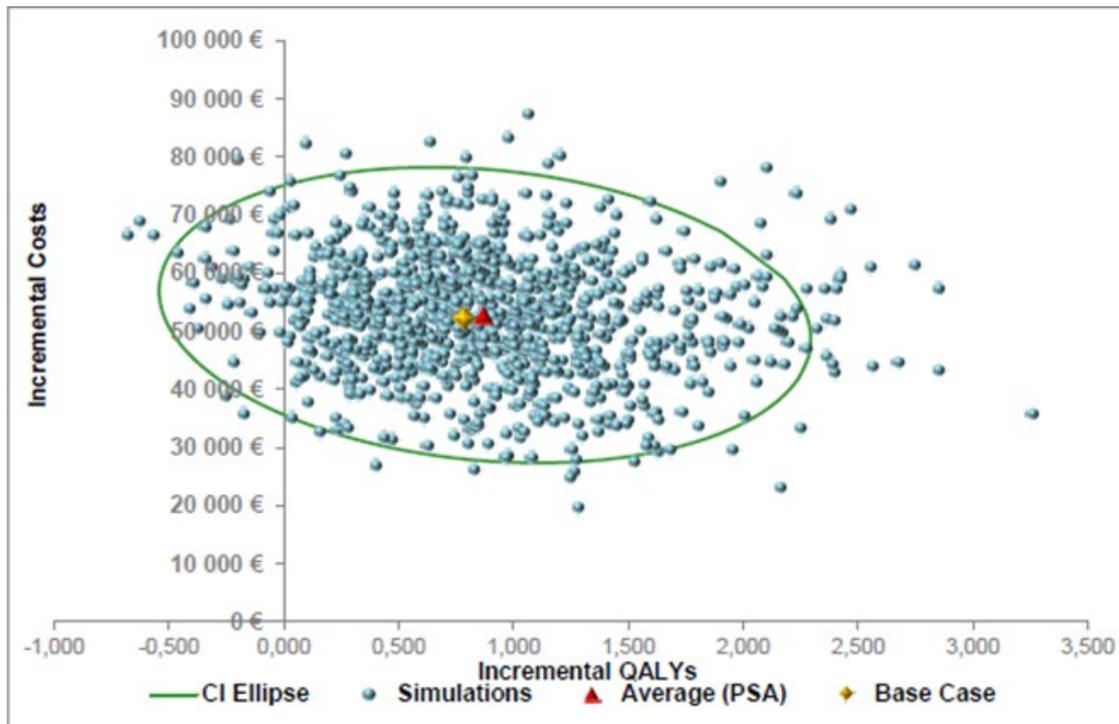
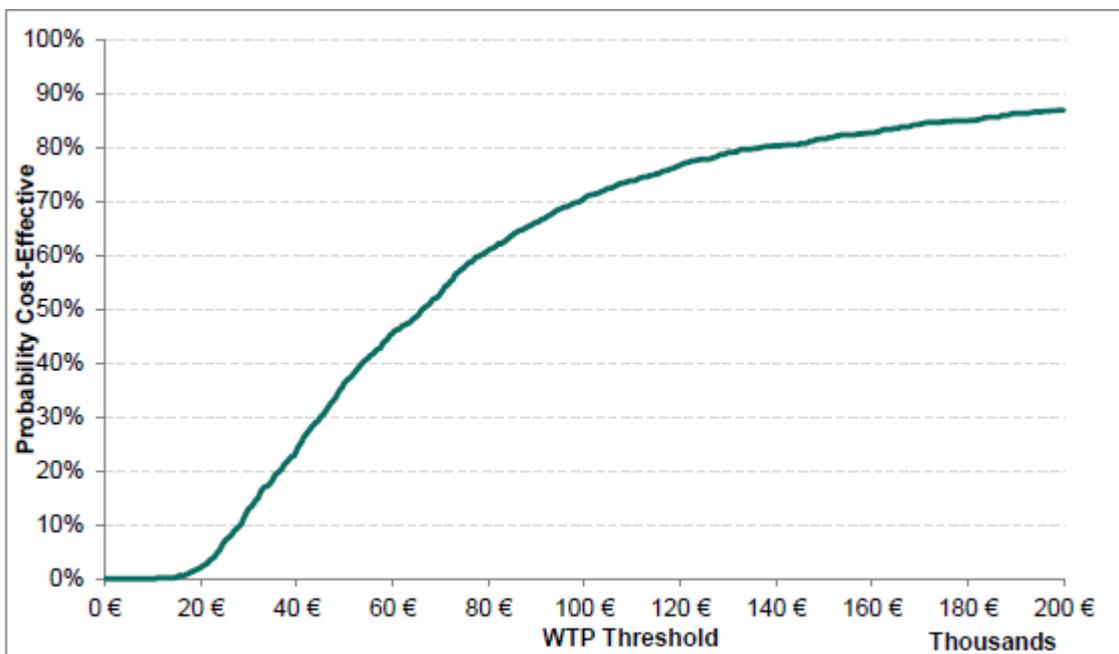


Figure 18. Courbe d'acceptabilité – Enfants SD (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)



Les Figure 19 à Figure 22 présentent les résultats des ASP pour les populations SLG enfants et SLG adultes.

Figure 19. Diagramme du nuage de points – Enfants SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)

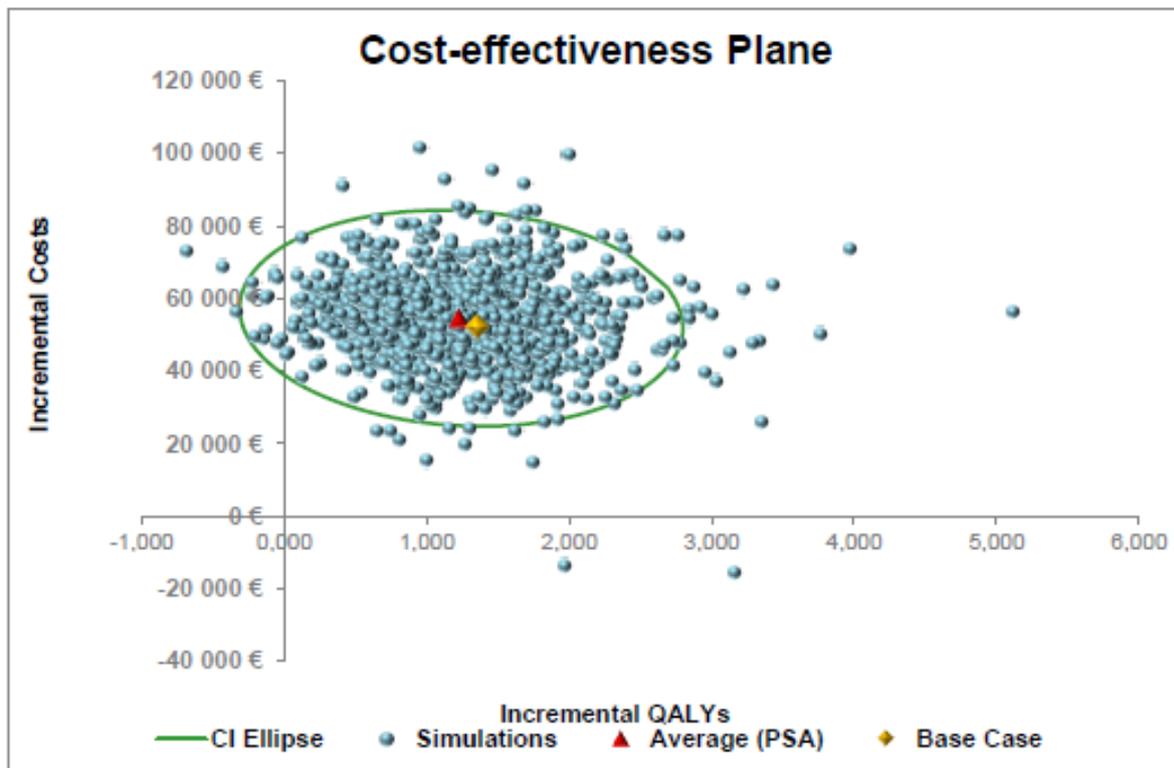


Figure 20. Courbe d'acceptabilité – Enfants SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)

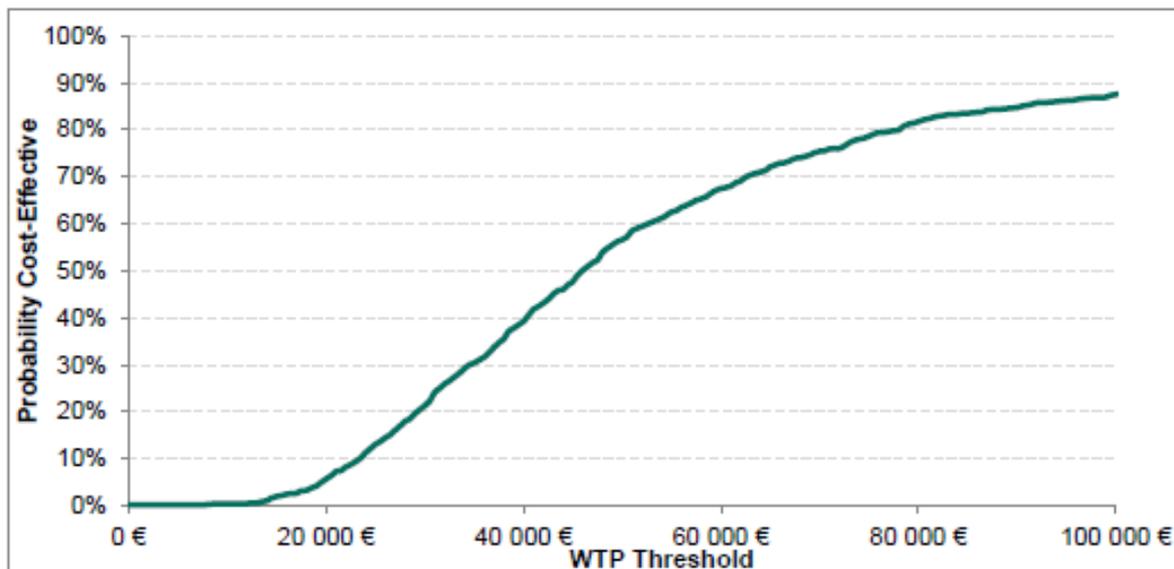


Figure 21. Diagramme du nuage de points – Adultes SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)

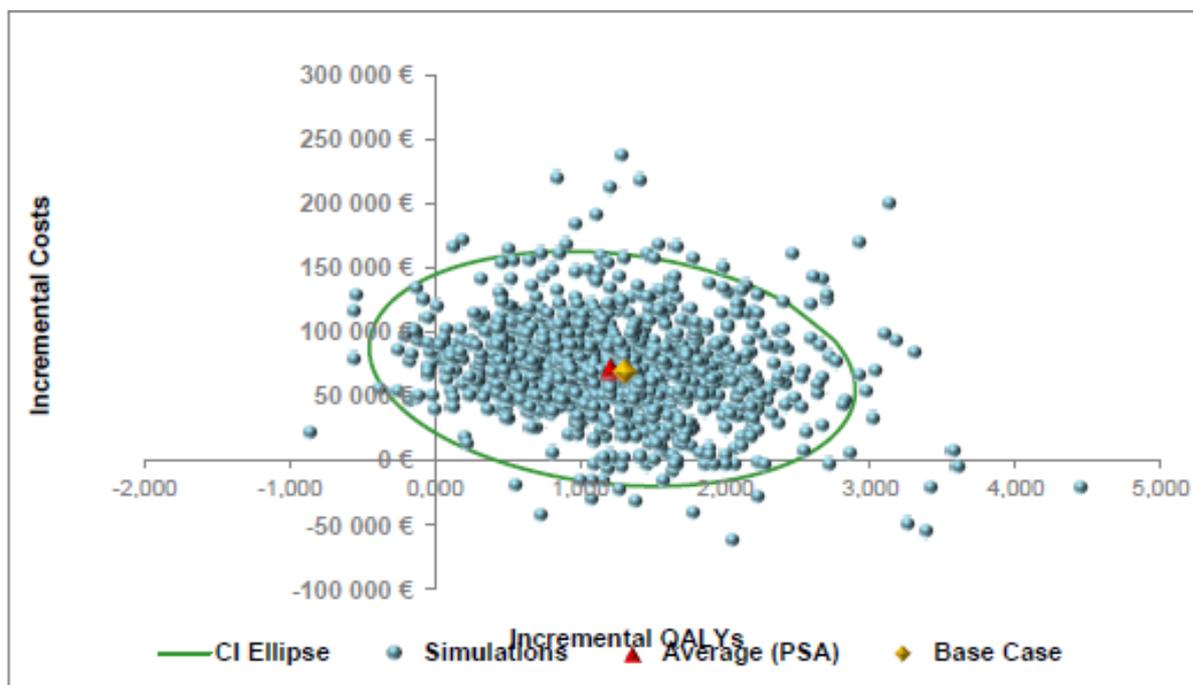
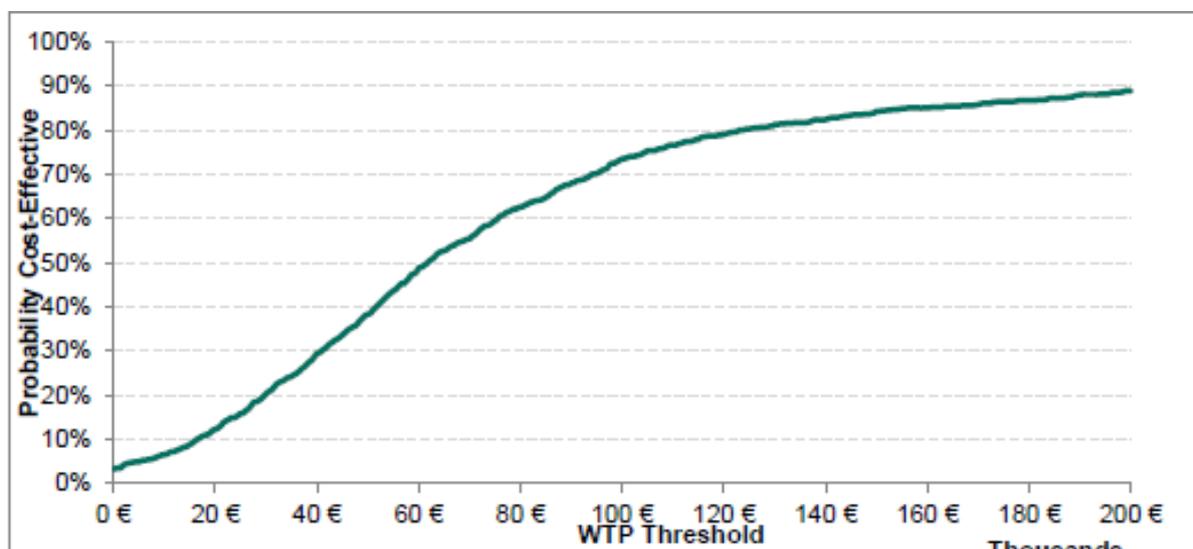


Figure 22. Courbe d'acceptabilité – Adultes SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)



► **Analyses de sensibilité déterministes (ASD)**

Les résultats des ASD incluant les diagrammes de tornado, respectivement pour les populations SD et SLG sont présentés ci-dessous.

**Tableau 61. Résultats de l'ASD sur les variables du modèle – Population totale SD (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)**

Paramètre	Analyse de référence	Valeur de la variable		RDCR (en €/QALY)	
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
<b>Taux d'actualisation</b>					
Coûts	4%	0%	6%	51 045	46 945
Résultats	4%	0%	6%	37 157	54 266
<b>Poids (kg)</b>					
2 – 5 ans	18,71 kg	17,12 kg	20,30 kg	39 607	56 909
6 – 11 ans	30,87 kg	27,30 kg	34,43 kg		
12 – 17 ans	53,31 kg	47,79 kg	58,83 kg		
18 – 55 ans	53,31 kg	47,79 kg	58,83 kg		
<b>Taux d'arrêt (tous cycles)</b>					
Taux d'arrêt (tous cycles)	Tableau 25 et Tableau 26	-20%	+20%	54 307	43 546
<b>Taux d'arrêt – Cycles 2 à 9</b>					
2 - 11 ans					
Sans crise	0,50%	0,25%	0,75%	51 472	45 258
≤ 8 crises	2,31%	1,16%	3,47%		
>8 - ≤ 25 crises	4,94%	2,47%	7,41%		
> 25 crises	6,76%	3,38%	10,14%		
12 - 55 ans					
Sans crise	0,50%	0,25%	0,75%	51 472	45 258
≤ 8 crises	2,75%	1,38%	4,13%		
>8 - ≤ 25 crises	3,90%	1,95%	5,85%		
> 25 crises	6,19%	3,10%	9,29%		
<b>Taux d'arrêt – A partir du cycle 10</b>					
2 - 11 ans					
Sans crise	0,50%	0,25%	0,75%	64 463	38 912
≤ 8 crises	5,00%	1,16%	3,47%		
>8 - ≤ 25 crises	5,00%	1,95%	5,85%		
> 25 crises	5,00%	3,38%	10,14%		
12 - 55 ans					
Sans crise	0,50%	0,25%	0,75%	64 463	38 912
≤ 8 crises	5,00%	1,38%	4,13%		
>8 - ≤ 25 crises	5,00%	1,13%	3,38%		
> 25 crises	5,00%	3,10%	9,29%		
<b>Règle d'arrêt – A l'issue du 4<sup>ème</sup> cycle</b>					
2 - 11 ans					
Sans crise	0,00%	0,00%	0,00%	50 550	45 930
≤ 8 crises	23,81%	19,05%	28,57%		
>8 - ≤ 25 crises	81,82%	65,45%	98,18%		
> 25 crises	83,33%	66,67%	100,00%		
12 - 55 ans					

Paramètre	Analyse de référence	Valeur de la variable		RDCR (en €/QALY)	
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Sans crise	0,00%	0,00%	0,00%		
≤ 8 crises	12,50%	10,00%	15,00%		
>8 - ≤ 25 crises	25,00%	20,00%	30,00%		
> 25 crises	33,33%	26,67%	40,00%		
<b>Coûts</b>					
<b>Coûts de prise en charge</b>					
Consultations médicales	Entre 47€ et 314€	-20%	+20%	50 550	45 930
Hospitalisation	Entre 0€ et 3 405€	-20%	+20%	49 935	46 581
Médicament d'urgence	Entre 0€ et 121€	-20%	+20%	48 297	48 219
Institutionnalisation	Entre 0€ et 10 288€	-20%	+20%	54 222	42 294
<b>Coûts journaliers d'hospitalisations</b>					
Adultes	552 €	519 €	584 €	48 750	47 766
Enfants	772 €	718 €	826 €		
<b>Coûts non-MSIE, jours d'hospitalisation</b>					
2 - 11 ans	12,5	10	15	48 259	48 258
12 - 55 ans	12,5	10	15		
<b>Institutionnalisation</b>					
Sans crise	15,00%	12%	18%	51 800	44 369
Avec crises	70,00%	56%	84%		
<b>Mortalité</b>					
<b>MSIE – Probabilités</b>					
<b>&gt;8 - ≤25 crises</b>					
2 - 11 ans	0,23%	0,11%	0,49%	46 969	50 829
12 - 55 ans	0,23%	0,11%	0,49%		
<b>Non-MSIE – Probabilités</b>					
<b>&gt;8 - ≤25 crises</b>					
2 - 11 ans	0,16%	0,11%	0,21%	47 751	48 740
12 - 55 ans	0,16%	0,11%	0,21%		
<b>Utilité</b>					
<b>Patient (écart type)</b>					
Sans crise ; >24 jours	0,699	0,640	0,758	48 429	48 088
≤8 crises; 18 - ≤24 jours	0,605	0,546	0,664		
≤8 crises; >24 jours	0,664	0,605	0,723		

Paramètre	Analyse de référence	Valeur de la variable		RDCR (en €/QALY)	
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
>8 - ≤25 crises; ≤18 jours	0,402	0,343	0,461		
>8 - ≤25 crises; >18 - ≤24 jours	0,461	0,402	0,520		
>8 - ≤25 crises; >24 jours	0,520	0,461	0,579		
>25 crises; ≤18 jours	0,334	0,275	0,393		
>25 crises; >18 - ≤24 jours	0,393	0,334	0,452		
>25 crises; >24 jours	0,452	0,393	0,511		
<b>Décroissement, aidants (écart types)</b>					
Sans crise ; >24 jours	0,000	0,000	0,000	35 608	74 847
≤8 crises; >18 - ≤24	0,000	0,000	0,000		
≤8 crises; >24 jours	0,000	0,000	0,000		
>8 - ≤25 crises; ≤18	-0,288	-0,465	-0,111		
>8 - ≤25 crises; >18 - ≤24 jours	-0,288	-0,465	-0,111		
>8 - ≤25 crises; >24 jours	-0,288	-0,465	-0,111		
>25 crises; ≤18 jours	-0,328	-0,554	-0,102		
>25 crises; >18 - ≤24	-0,328	-0,554	-0,102		
>25 crises; >24 jours	-0,328	-0,554	-0,102		
<b>Nombre d'aidants par patients</b>					
Nombre d'aidants	1,8	1,0	3,0	63 655	35 411
<b>Réduction du décroissement d'utilité des aidants dont les patients sont institutionnalisés</b>					
% de réduction	-50%	-40%	-60%	50 626	46 102
<b>Décroissement d'utilité des effets indésirables</b>					
Fièvre	-0,160	-0,108	-0,193	35 608	74 847
Pneumonie	-0,160	-0,108	-0,193		
Infection virale	-0,160	-0,108	-0,193		
Toxicité pour divers	-0,160	-0,108	-0,193		
Perte d'appétit	-0,160	-0,108	-0,193		
Déshydratation	-0,160	-0,108	-0,193		
Somnolence	-0,160	-0,108	-0,193		
Etat de mal épileptique	-0,160	-0,108	-0,193		
Pneumonie par	-0,160	-0,108	-0,193		
Laryngite	-0,160	-0,108	-0,193		
Absence de réaction au	-0,160	-0,108	-0,193		
Crises psychoogènes	-0,160	-0,108	-0,193		

Figure 23. Graphique de Tornado – Population SD enfants (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)

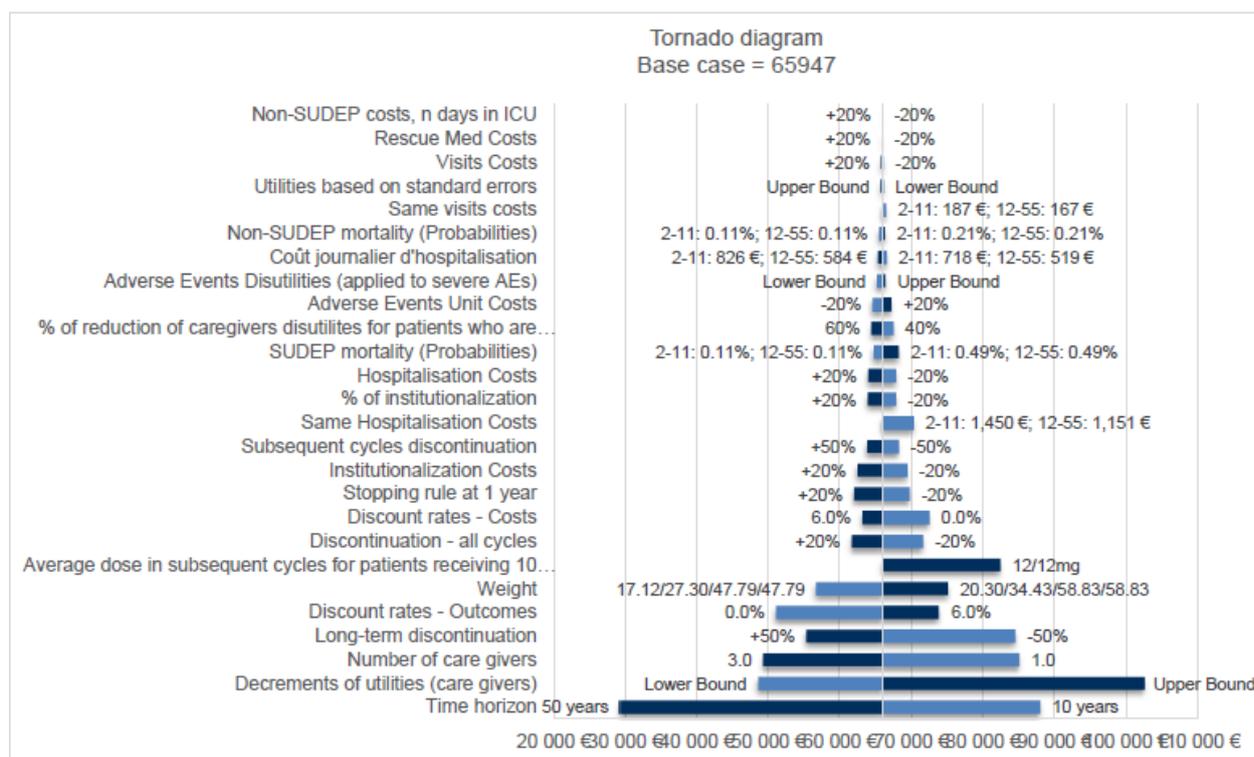


Tableau 62. Résultats de l'ASD sur les variables du modèle – Population totale SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)

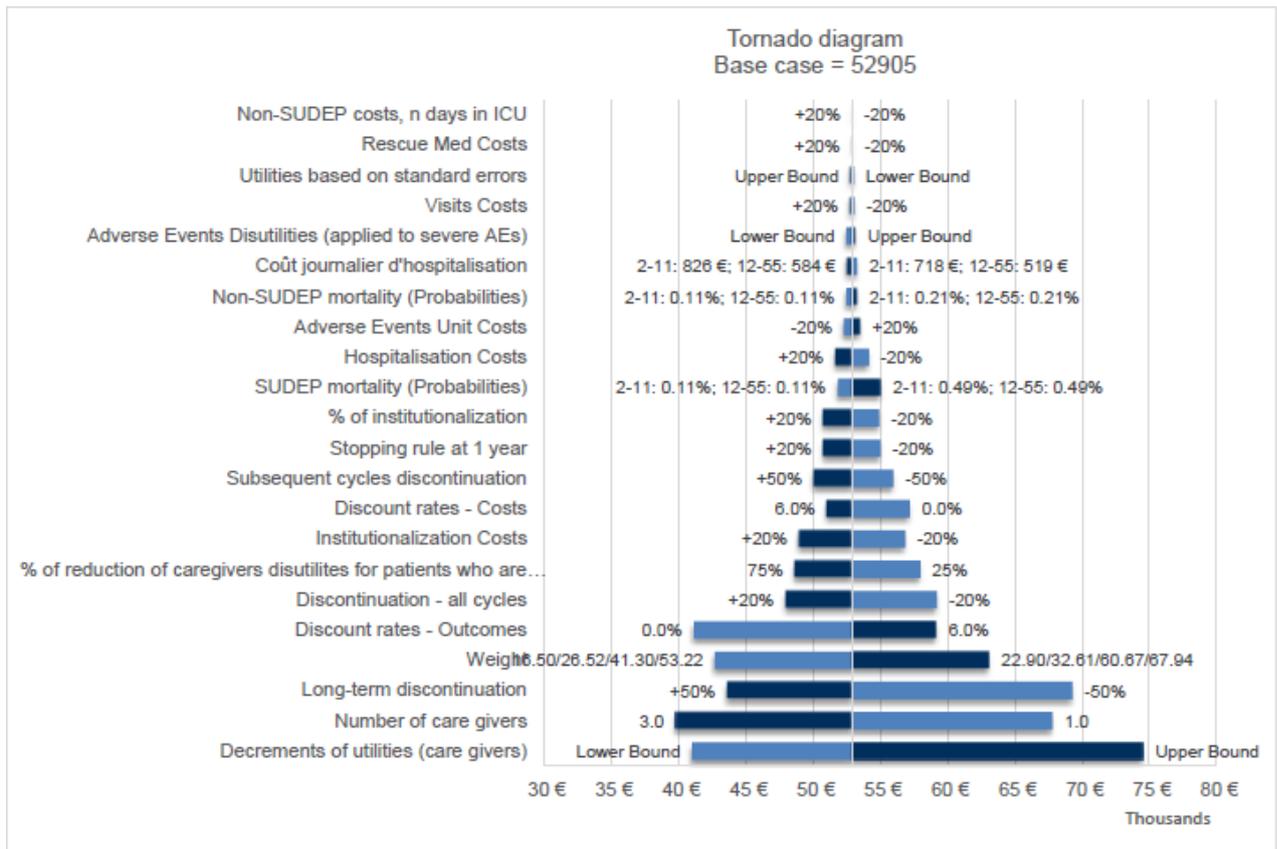
Paramètre	Analyse de référence	Valeur de la variable		RDCR (en €/QALY)	
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
<b>Taux d'actualisation</b>					
Coûts	4%	0%	6%	57 197	51 030
Résultats	4%	0%	6%	41 131	59 203
<b>Poids (kg)</b>					
2 – 5 ans	19,70 kg	16,50 kg	22,90 kg	42 687	63 123

Paramètre	Analyse de référence	Valeur de la variable		RDCR (en €/QALY)	
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
6 – 11 ans	29,57 kg	26,52 kg	32,61 kg		
12 – 17 ans	50,98 kg	41,30 kg	60,67 kg		
18 – 55 ans	60,58 kg	53,22 kg	67,94 kg		
Taux d'arrêt (tous cycles)					
Taux d'arrêt (tous cycles)	Tableau 27 et Tableau 28	-20%	+20%	59 205	47 968
Taux d'arrêt – Cycles 2 à 9					
2 - 11 ans				48 600	44 507
Sans crise avec chute	0,50%	0,25%	0,75%		
≤ 45 crises avec chute	0,51%	0,25%	0,76%		
> 45 - ≤ 110 crises avec	7,64%	3,82%	11,46%		
> 110 crises avec chute	5,71%	2,86%	8,57%		
12 - 55 ans					
Sans crise avec chute	0,50%	0,25%	0,75%		
≤ 45 crises avec chute	1,42%	0,71%	2,13%		
> 45 - ≤ 110 crises avec	5,97%	2,99%	8,96%		
> 110 crises avec chute	1,91%	0,96%	2,87%		
Taux d'arrêt – A partir du cycle 10					
2 - 11 ans				69 291	43 614
Sans crise avec chute	0,50%	0,25%	0,75%		
≤ 45 crises avec chute	5,00%	2,50%	7,50%		
> 45 - ≤ 110 crises avec	5,00%	2,50%	7,50%		
> 110 crises avec chute	5,00%	2,50%	7,50%		
12 - 55 ans					
Sans crise avec chute	0,50%	0,25%	0,75%		
≤ 45 crises avec chute	5,00%	2,50%	7,50%		
> 45 - ≤ 110 crises avec	5,00%	2,50%	7,50%		
> 110 crises avec chute	5,00%	2,50%	7,50%		
Règle d'arrêt – A l'issue du 4 <sup>ème</sup> cycle					
2 - 11 ans				55 005	50 774
Sans crise avec chute	0,00%	0,00%	0,00%		
≤ 45 crises avec chute	23,81%	19,05%	28,57%		
> 45 - ≤ 110 crises avec	55,56%	44,44%	66,67%		
> 110 crises avec chute	75,00%	60,00%	90,00%		

Paramètre	Analyse de référence	Valeur de la variable		RDCR (en €/QALY)	
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
12 - 55 ans					
Sans crise avec chute	0,00%	0,00%	0,00%		
≤ 45 crises avec chute	13,79%	11,03%	16,55%		
> 45 - ≤ 110 crises avec	33,33%	26,67%	40,00%		
> 110 crises avec chute	100,00%	80,00%	100,00%		
Coûts					
Coûts de prise en charge					
Consultations médicales	Entre 47€ et 314€	-20%	+20%	53 067	52 743
Hospitalisation	Entre 0€ et 3 405€	-20%	+20%	54 145	51 664
Médicament d'urgence	Entre 0€ et 121€	-20%	+20%	54 145	51 664
Institutionnalisation	Entre 0€ et 10 288€	-20%	+20%	56 843	48 966
Coûts journaliers d'hospitalisations					
Adultes	552 €	519 €	584 €	53 275	52 534
Enfants	772 €	718 €	826 €		
Coûts non-MSIE, jours d'hospitalisation					
2 - 11 ans	12,5	10	15	52 905	52 904
12 - 55 ans	12,5	10	15		
Institutionnalisation					
Sans crise	15,00%	12%	18%	54 921	50 742
Avec crises	70,00%	56%	84%		
Mortalité					
MSIE – Probabilités					
>8 - ≤25 crises					
2 - 11 ans	0,23%	0,11%	0,49%	51 833	55 061
12 - 55 ans	0,23%	0,11%	0,49%		
Non-MSIE – Probabilités					
>8 - ≤25 crises					
2 - 11 ans	0,16%	0,11%	0,21%	52 482	53 307
12 - 55 ans	0,16%	0,11%	0,21%		
Utilité					
Patient (écart type)					
Sans crise; > 15 jours	0,699	0,640	0,758	53 039	52 771
≤ 45 crises; ≤ 3 jours	0,546	0,487	0,605		

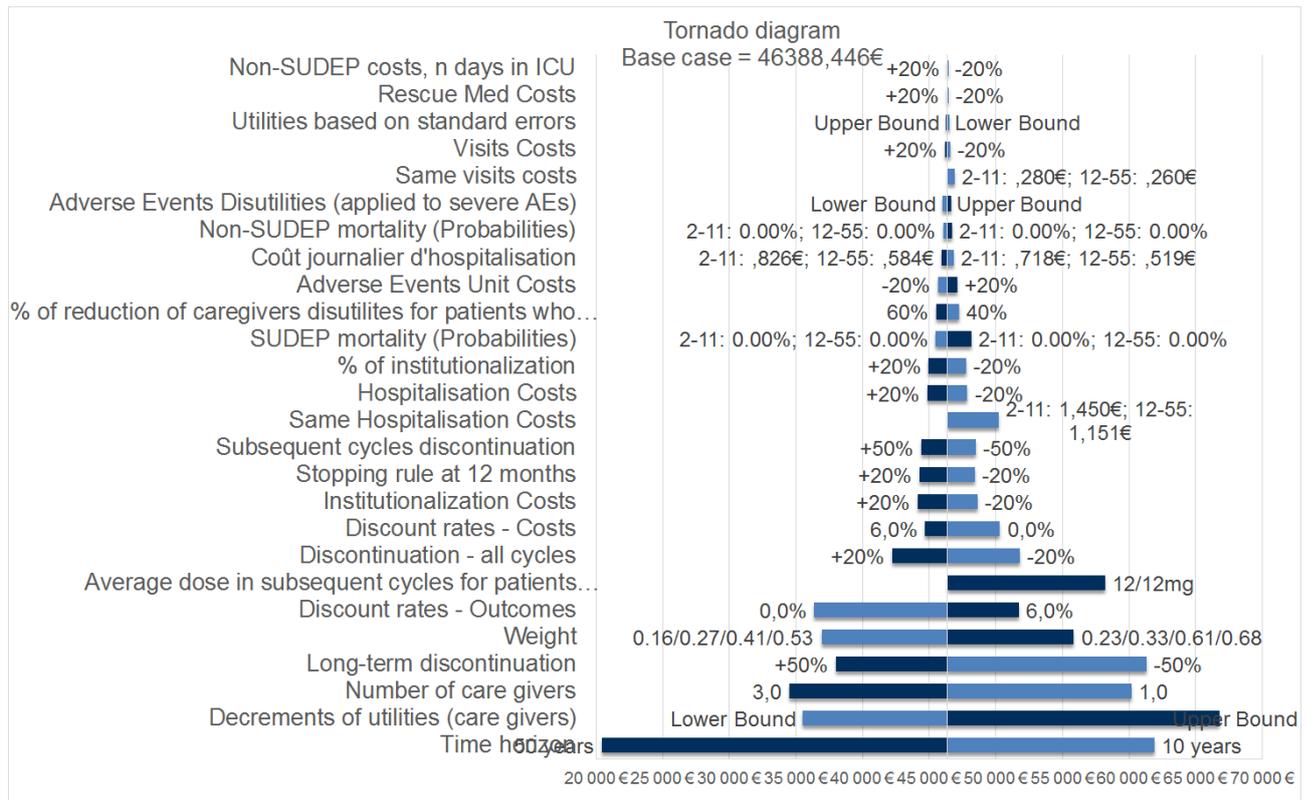
Paramètre	Analyse de référence	Valeur de la variable		RDCR (en €/QALY)	
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
≤ 45 crises; > 3 - ≤ 15 jours	0,605	0,546	0,664		
≤ 45 crises; > 15 jours	0,664	0,605	0,723		
>45 - ≤ 110 crises; ≤ 3 jours	0,402	0,343	0,461		
>45 - ≤ 110 crises; > 3 - ≤ 15 jours	0,461	0,402	0,520		
>45 - ≤ 110 crises; > 15 jours	0,520	0,461	0,579		
> 110 crises; ≤ 3 jours	0,334	0,275	0,393		
> 110 crises; > 3 - ≤ 15 jours	0,393	0,334	0,452		
<b>Décroissement, aidants (écart types)</b>					
Sans crise; > 15 jours	0,000	0,000	0,000		
≤ 45 crises; ≤ 3 jours	0,000	0,000	0,000		
≤ 45 crises; > 3 - ≤ 15 jours	0,000	0,000	0,000		
≤ 45 crises; > 15 jours	-0,288	-0,465	-0,111		
>45 - ≤ 110 crises; ≤ 3 jours	-0,288	-0,465	-0,111		
>45 - ≤ 110 crises; > 3 - ≤ 15 jours	-0,288	-0,465	-0,111	40 998	74 558
>45 - ≤ 110 crises; > 15 jours	-0,328	-0,554	-0,102		
> 110 crises; ≤ 3 jours	-0,328	-0,554	-0,102		
> 110 crises; > 3 - ≤ 15 jours	-0,328	-0,554	-0,102		
<b>Nombre d'aidants par patients</b>					
Nombre d'aidants	1,8	1,0	3,0	67 794	39 795
<b>Réduction du décroissement d'utilité des aidants dont les patients sont institutionnalisés</b>					
% de réduction	-50%	-40%	-60%	67 794 €	39 795 €
<b>Décroissement d'utilité des effets indésirables</b>					
Pneumonies	-0,160	-0,108	-0,193		
Toxicité pour divers	-0,160	-0,108	-0,193		
Taux de transaminase	-0,160	-0,108	-0,193		
Déshydratation	-0,160	-0,108	-0,193		
Etat de mal épileptique	-0,160	-0,108	-0,193		
Pneumonie par	-0,160	-0,108	-0,193		
Hypoxie	-0,160	-0,108	-0,193	52 481 €	53 175 €
Apnée du sommeil	-0,160	-0,108	-0,193		
<u>Cholécystite chronique</u>	-0,160	-0,108	-0,193		
<u>Sédation</u>	-0,160	-0,108	-0,193		
<u>Hypoventilation</u>	-0,160	-0,108	-0,193		

**Figure 24. Graphique de Tornado – Population totale SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)**

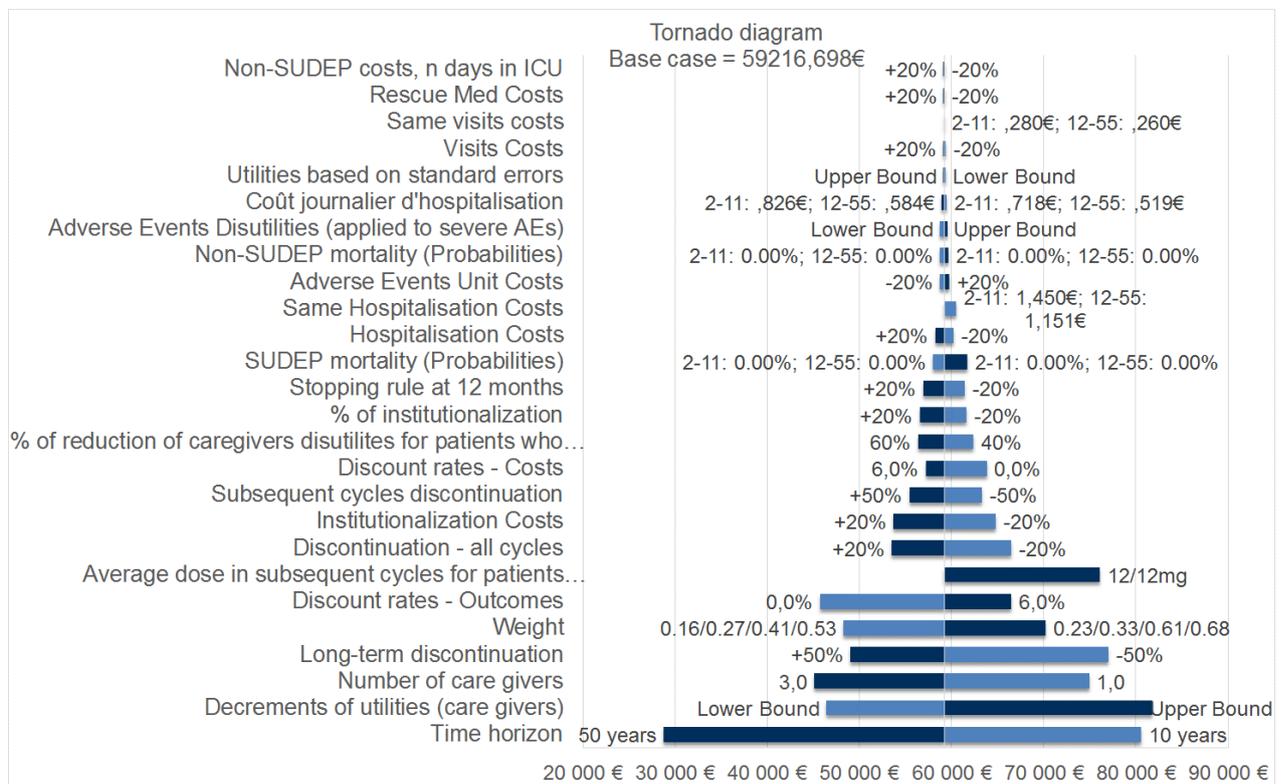


Les Figure 25 et Figure 26 présentent les diagrammes de tornado des ASD pour les populations enfants SLG et adultes SLG

**Figure 25. Graphique de Tornado – Population SLG enfants (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)**



**Figure 26. Graphique de Tornado – Population SLG adultes (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)**



Les résultats des analyses déterministes portant sur le prix du cannabidiol sont présentés ci-dessous.

Tableau 63. Analyse de l'impact de la variation du PPTTC du CBD sur le RDCR – Population totale SD (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)

Variation du PPTTC du CBD		RDCR analyse de ref. (en €/QALY)	Variation du RDCR vs. référence	RDCR de l'ASP (en €/QALY)
-50%		7 054	-70%	8 935
-20%		31 777	-22%	31 265
		48 258	NA	61 068
+20%		64 740	+41%	79 091

*Abréviations : ASP : analyse de sensibilité probabiliste ; CBD : cannabidiol ; PPTTC: Prix fabricant hors taxes ; QALY : Quality Adjusted Life Year ; RDCR : Ratio Différentiel Coûts-Résultats ;*

Figure 27. Régression linéaire de la variation du PPTTC du CBD sur le RDCR – Population totale SD (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)

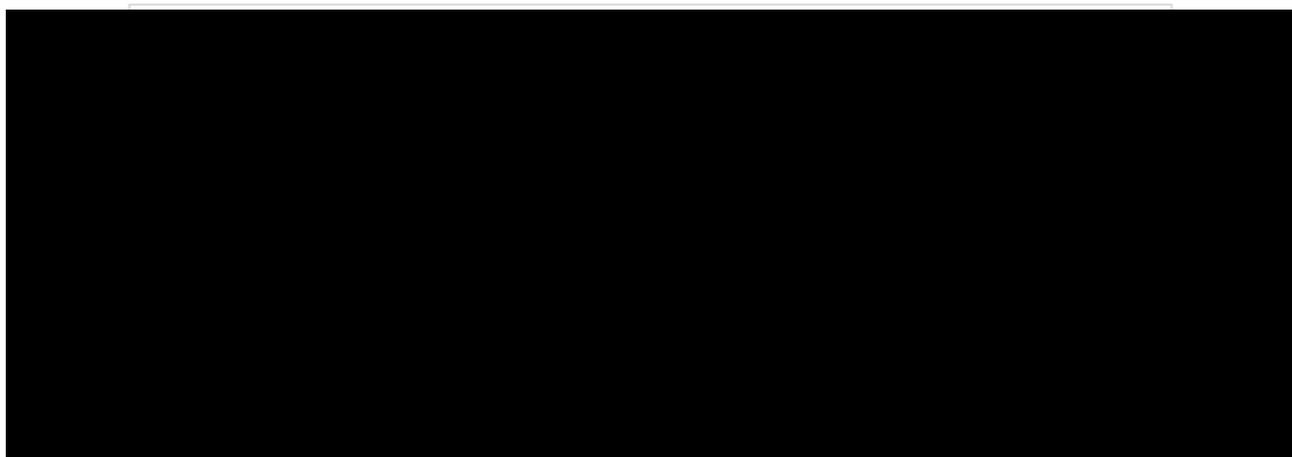


Tableau 64. Analyse de l'impact de la variation du PPTTC du CBD sur le RDCR – Population enfants SD (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)

Variation du PPTTC du CBD		RDCR analyse de ref. (en €/QALY)	Variation du RDCR vs. référence
-50%		22 370	-66%
-20%		48 516	-26%
		65 947	NA
+20%		83 378	+26%

*Abréviations : ASP : analyse de sensibilité probabiliste ; CBD : cannabidiol ; PPTTC: Prix fabricant hors taxes ; QALY : Quality Adjusted Life Year ; RDCR : Ratio Différentiel Coûts-Résultats ;*

Tableau 65. Analyse de l'impact de la variation du PPTTC du CBD sur le RDCR – Population totale SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)

Variation du PPTTC du CBD	RDCR analyse de ref. (en €/QALY)	Variation du RDCR vs. référence	RDCR de l'ASP (en €/QALY)
-50%	14 694	-72%	19 145
-20%	37 620	-29%	47 263
	52 905	ref.	50 486
+20%	68 189	+29%	63 932

*Abréviations : ASP : analyse de sensibilité probabiliste ; CBD : cannabidiol ; PPTTC: Prix fabricant hors taxes ; QALY : Quality Adjusted Life Year ; RDCR : Ratio Différentiel Coûts-Résultats ;*

Figure 28. Régression linéaire de la variation du PPTTC du CBD sur le RDCR – Population totale SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)

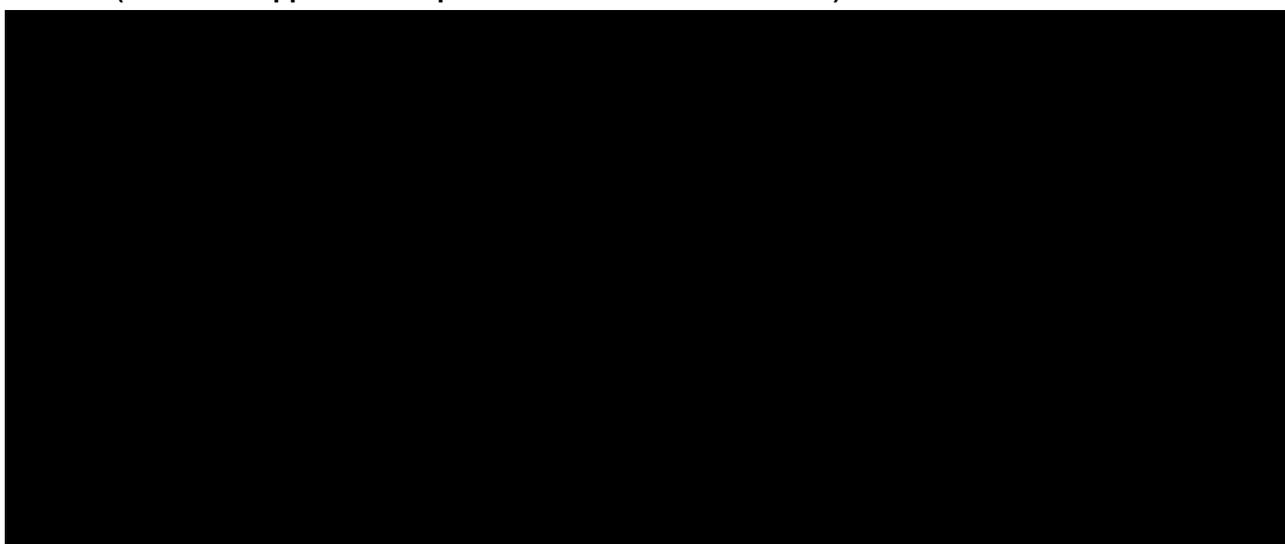


Tableau 66. Analyse de l'impact de la variation du PPTTC du CBD sur le RDCR – Population enfants SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)

Variation du PPTTC du CBD	RDCR analyse de ref. (en €/QALY)	Variation du RDCR vs. référence
-50%	15 138	-67 %
-20%	33 888	-27 %
	46 388	NA
+20%	58 889	+27 %

*Abréviations : ASP : analyse de sensibilité probabiliste ; CBD : cannabidiol ; PPTTC: Prix fabricant hors taxes ; QALY : Quality Adjusted Life Year ; RDCR : Ratio Différentiel Coûts-Résultats ;*

**Tableau 67. Analyse de l'impact de la variation du PPTTC du CBD sur le RDCR – Population adultes SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020)**

Variation du PPTTC du CBD	RDCR analyse de ref. (en €/QALY)	Variation du RDCR vs. référence
-50%	14 264	-76 %
-20%	41 236	-30 %
	59 217	NA
+20%	77 198	+30 %

*Abréviations : ASP : analyse de sensibilité probabiliste ; CBD : cannabidiol ; PPTTC: Prix fabricant hors taxes ; QALY : Quality Adjusted Life Year ; RDCR : Ratio Différentiel Coûts-Résultats ;*

## **Analyse HAS**

### **Méthode générale**

Les résultats et l'analyse de l'incertitude sont correctement présentés. L'analyse de l'incertitude est conforme aux recommandations en vigueur. Cependant, les diagrammes de Tornado présentés dans le rapport ne correspondent pas aux bonnes populations.

Aussi, les analyses en scénario n'ont pas été fournies pour les populations SD enfants, SLG enfants et SLG adultes (analyses reconduites par la HAS).

### **Analyse de référence**

#### *Résultats de coût-efficacité*

L'extrapolation de données d'efficacité relative à 3 mois sur un horizon temporel à 15 ans génère une forte incertitude autour de valeurs de RDCR présentées en analyse de référence.

#### *Résultats en termes de QALY :*

Le gain de QALY généré par l'utilisation du cannabidiol par rapport à la thérapie conventionnelle (entre +0,79 et +1,16 en fonction des populations) est associé en moyenne à 50% aux patients et 50% à leurs aidants. Ceci reflète le fort impact des hypothèses relatives à la qualité de vie des aidants dans les analyses. Le recours à une méthode d'élicitation de la qualité de vie des aidants à partir de vignettes et de la VAS (non recommandées), ainsi que le choix d'une moyenne de 1,8 aidants par patient combiné à une hypothèse de relation linéaire entre le nombre d'aidants et la désutilité entraîne une forte incertitude autour du gain de QALY.

#### *Résultats en termes de coûts :*

De manière générale, la prise en charge globale des adultes est nettement supérieure à celle des enfants (presque 2 fois supérieure). Cela est dû principalement aux coûts d'institutionnalisation qui concernent uniquement les adultes et qui représentent entre 69% (si CBD) et 83% (si TC) des coûts totaux de prise charge de la maladie chez les patients initiant leur traitement à l'âge adulte.

A noter que la cohorte initiant le traitement à l'âge enfant et évoluant vers l'âge adulte pendant une simulation de 15 ans aura également des coûts d'institutionnalisation imputés une fois atteint l'âge de 18 ans.

Le poids de l'institutionnalisation dans le coût de la prise en charge de la maladie, ainsi que les hypothèses faites autour des proportions de patients institutionnalisés en fonction du nombre de crises, et l'absence de validation possible des coûts associés, génèrent une forte incertitude autour de coûts totaux à 15 ans.

Le deuxième facteur économique en cas de traitement sous cannabidiol est le coût d'acquisition du traitement qui dépend du poids du patient. Le coût total associé au cannabidiol est en moyenne 40% plus élevé chez l'adulte que chez l'enfant dans la population SLG.

Dans la population SD enfants, le coût du cannabidiol représente environ 40% du coût total.

#### *Autres résultats :*

Dans les deux populations, à la fin de la simulation (15 ans), une majorité des patients sont vivants (~80%), et la proportion de patients toujours sous cannabidiol est entre 10% et 12%.

### **Analyse de sensibilité**

#### *Analyse en scénario dans la population SD enfants :*

L'industriel a modifié la règle d'arrêt des patients non répondeurs sous cannabidiol durant l'échange technique sans en informer la HAS (de 6 mois à 12 mois). Ce choix n'est pas justifié, et son impact dans la population SD enfants n'est pas discuté alors que cette nouvelle hypothèse fait varier le RDCR de 85% (de 65 947€/QALY avec 12 mois à 121 733€/QALY avec 6 mois).

Les hypothèses concernant les utilités (sources de données pour les patients, ajustement des données en fonction du nombre de jours sans crise par mois, nombre d'aidants) ont un fort impact sur les résultats.

La posologie du cannabidiol utilisée dans la modélisation pour calculer les coûts ne reflète pas les données d'efficacité utilisées pour dériver les probabilités de transition entre les cycles 2 et 9. Ce choix favorise le produit, par exemple en utilisant une dose cohérente avec les données d'ATU pour calculer le coût du cannabidiol, le RDCR augmente de 26%.

Comme précisé précédemment, compte tenu de la courte période d'observation des données d'efficacité relatives entre les interventions et de leur extrapolation à long terme (données à 3 mois extrapolées à 15 ans), il existe une forte incertitude associée à la durée de simulation.

Aux vues des choix et hypothèses précédents de la modélisation, et en particuliers l'hypothèse portant sur la règle d'arrêt du CBD, ainsi que des divers scénarios, il existe une forte incertitude concernant l'analyse du cannabidiol par rapport à la thérapie conventionnelle chez les enfants entre 2 et 17 ans atteints du SD.

#### *Analyse en scénario dans la population SLG enfants et adultes :*

Dans la population SLG, l'hypothèse de la règle d'arrêt des patients non répondeurs a nettement moins d'impact que dans la population SD (variation du RDCR de 10% à 12% vs. 85% pour SD).

Cependant, comme pour la population SD, les choix et hypothèses concernant les données d'utilité associées aux aidants, les coûts d'institutionnalisation et la posologie du cannabidiol après 3 mois génèrent une forte

incertitude autour de l'estimation des résultats qui peut conduire à une probable sous-estimation des RDCR revendiqués par l'industriel dans ces populations.

Dans l'essai clinique GWPCARE3 réalisé dans le SLG, aucun différentiel significatif d'efficacité n'a été mis en évidence pour le CBD versus le placebo chez les adultes. Cette absence de démonstration d'efficacité du CBD chez les adultes n'est pas prise en compte dans la modélisation du fait du choix de l'industriel de « pooler » les données d'efficacité observées chez les 12-17 ans et les 18-55 ans pour en dériver les probabilités de transition de la population adulte (18-55 ans). L'incertitude autour de ce choix n'est ni discutée, ni explorée par l'industriel.

A titre informatif, la HAS a réalisé un scénario considérant une efficacité équivalente entre le CBD et le placebo sur tout l'horizon temporel, le CBD est dominé par la TC (produit plus coûteux et moins efficace que la stratégie avec la TC).

### **Conclusion**

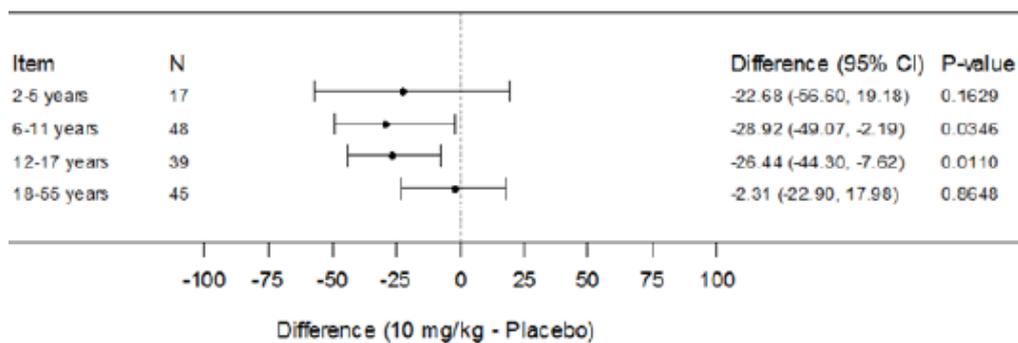
Les RDCR revendiqués par l'industriel portant sur les populations générales regroupant l'ensemble des patients entre 2 et 55 ans ne sont pas validés pour les raisons suivantes :

- Efficacité : En épilepsie, l'industriel précise que l'extrapolation (ou « l'extrapolabilité ») des données d'efficacité de l'adulte vers l'enfant est validée par l'EMA et la FDA, mais que l'inverse n'est pas démontré. L'industriel cite une seule étude française pouvant apporter des éléments afin d'appuyer l'hypothèse utilisée dans le modèle d'une efficacité chez l'adulte pouvant être égale à celle observée chez l'enfant (à savoir Chiron *et al.* 2018). Les conclusions de cette étude semblent plutôt contredire cette hypothèse. En effet, les auteurs concluent que les patients initiant un traitement dès l'enfance (en pédiatrie) auront tendance à présenter de meilleurs résultats cliniques en termes de crises à l'âge adultes<sup>8</sup> que des patients initiant un traitement à partir de l'âge adulte<sup>9</sup>. D'après cette étude, la persistance d'efficacité d'un traitement à long terme dépend de l'âge d'initiation.

De plus, les données des essais cliniques montrent des différences significatives d'efficacité relative entre les bras de traitement dans la population ITT SLG (GWPCARE3) chez les groupes d'âge des enfants (cf. figure ci-dessous ; - 28,92, p-value 0,035 chez les 6-11 ans, - 26,44, p-value = 0,11 chez les 12-17 ans) qui ne se retrouvent pas chez les adultes (-2,31, p-value = 0,865) [NB : pour rappel les essais étaient stratifiés par groupe d'âge]. Le cannabidiol semble donc efficace uniquement chez l'enfant.

<sup>8</sup> Cette première partie des conclusions peut soutenir l'hypothèse dans le modèle que la cohorte initiant un traitement entre 2 et 17 ans évolue avec la même efficacité vers l'âge adulte sur une période de 15 ans [NB : cette hypothèse bien que générant de l'incertitude n'est pas remise en cause par la HAS].

<sup>9</sup> Chiron 2018 : Etude française sur 40 patients atteints du SD, à partir de données longitudinales (hôpital Necker), dont l'objectif était d'évaluer la continuité de l'efficacité du stiripentol commencé à un âge pédiatrique (Avant 15 ans vs. Après 15 ans) à l'âge adulte. Les conclusions des auteurs sont (en anglais) : « *these patients treated from pediatric age tended to present with better seizure outcome in adulthood than patients from other series treated from adult age* ».



A noter, que les probabilités de transition dans la modélisation des adultes sont dérivées des données cliniques « poolées » chez les 12-17 ans (population dans laquelle CBD semble particulièrement efficace vs. TC) et chez les 18-55 ans (population dans laquelle CBD ne montre pas de différence significative d'efficacité vs. TC).

L'industriel n'a pas proposé d'analyse en utilisant uniquement les données chez les adultes SLG en justifiant ce choix par un trop faible effectif. Cet argument semble cependant difficilement recevable. En effet, les essais GWPCARE3 et GWPCARE5 incluaient moyenne environ un tiers de patients adultes (32 patients adultes avec clobazam atteints du SLG dans GWP-CARE3, et 33 dans GWPCARE5).

Les choix et hypothèses de l'industriel, et en particuliers l'utilisation des données des 12-17 ans pour simuler l'évolution des patients adultes dans la population SLG favorise cannabidiol et génère une incertitude majeure qui ne permet pas de conclure sur son efficacité dans cette population.

- Coûts : le coût moyen de traitement par CBD dépend du poids du patients et donc de son âge. Ainsi, le coût d'acquisition du CBD + TC pour un cycle dans la population SLG enfants est estimé en moyenne pondérée à environ [REDACTED] vs. environ [REDACTED] chez l'adulte, soit plus de 70% plus élevé chez l'adulte.

Les coûts associés aux institutionnalisations sont presque 2,5 fois plus élevés dans la cohorte initiant sont traitements à l'âge adulte vs. celle initiant à l'âge enfants (p.ex. dans la population SLG initiant la TC + PBO à l'âge adulte, les coûts sur 15 ans associés à l'institutionnalisation sont estimés par le modèle à environ 465 000€ vs. environ 190 000 € chez l'enfant).

- Utilité : L'utilité chez les aidants en charge d'adulte institutionnalisés est différente de celle d'aidants en charge d'enfant. De plus, le nombre d'aidants pourrait varier à l'âge du patient.

---

## 7. Annexe 5 –Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS, qu'il est venu présenter le 12 février 2020.

A la suite du projet d'avis validé le 10 mars 2020 l'industriel a souhaité présenter ses commentaires lors d'une audition qui a eu lieu le 21 avril 2020.

### Échange technique

Lors de cet échange technique, les auteurs sont invités à expliquer ou justifier certains choix, et faute d'arguments solides, à les modifier dans l'analyse de référence.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse de référence sont demandées dans le modèle d'efficience, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour.

Le(s) rapport(s) technique(s) mis à jour suite à l'échange technique doive(nt) être fourni(s), en identifiant clairement les éléments modifiés, ainsi que le(s) modèle(s) Excel.

---

#### Éléments clés du dossier nécessitant des modifications

Deux éléments du dossier ont été considérés comme problématiques, et nécessitent un approfondissement et une modification de l'analyse de référence :

##### 1. L'identification de sous-populations pertinentes par groupe d'âge

Compte tenu des caractéristiques des patients, de la composition de la thérapie conventionnelle et de l'effet traitement en fonction de l'âge, il est attendu que l'analyse de référence considère des résultats distincts par sous-population en fonction des groupes d'âge. Les analyses de sensibilité doivent être réalisées pour chaque sous-population identifiée comme pertinente.

Le choix des groupes d'âge pour définir les sous-populations devra être argumenté en fonction des différences de résultats attendus en termes d'efficacité et d'efficience.

*Explication de la question : Dans le rapport, il est proposé des analyses en sous-population (mais sans analyse de sensibilité) en considérant deux sous-populations : les moins de 12 ans et les plus de 12 ans. L'industriel justifie cette coupure à 12 ans par des coûts d'administration des traitements médicamenteux et des modes de prise en charge différents. Cependant, cette distinction unique à 12 ans ne paraît pas suffisante pour les raisons suivantes :*

- *En termes de mesure de l'effet traitement, il apparaît dans le CSR de l'essai GWPCARE2 que l'âge est un facteur qui modifie l'effet traitement. La variation de la fréquence des crises (bras 10 mg/kg/jour) est moindre chez les 2-6 ans par rapport aux 6-12 ans et plus de 12 ans (CSR GWPCARE2 p.188). De plus, les groupes d'âge constituent dans les 4 essais des groupes de stratification pour la randomisation.*

*Bien que le critère retenu pour la modélisation médico-économique ne soit pas la variation de la fréquence des crises par rapport à l'inclusion, il n'est cependant pas garanti que l'effet du cannabidiol en termes de réduction du nombre de crises par mois soit équivalent dans toutes les catégories d'âge.*

- *En termes de consommations de ressources, les 3 experts sollicités considèrent que la prise en charge des 13-18 ans relève d'une prise en charge pédiatrique et ne peuvent pas*

être considérés comme des adultes. En effet, comme précisé dans le questionnaire aux experts : « D'après les spécialistes, 12 ans est un âge de transition trop jeune entre le patient enfant et le patient adulte. En effet, à cet âge, les patients atteints du syndrome de Dravet ou du syndrome de Lennox-Gastaut sont encore pris en charge en pédiatrie. »

- En termes de profil clinique, les éventuelles différences en fonction de l'âge, notamment sur le nombre de crises par mois, ne sont pas discutées. Dans le cadre du SLG, tous les patients continuent de faire des crises en vieillissant même si la fréquence de celles-ci a tendance à diminuer. Dans le cadre du SD, cette information n'est pas précisée.

En fonction des effectifs (p.ex. ne permettant pas d'observer certaines transitions entre états de santé) et des différences de résultats en termes d'efficacité, des groupes d'âge pourraient éventuellement être réunis en analyse de référence, à condition de prouver que les caractéristiques, la composition de la thérapie conventionnelle (TC) et l'effet traitement ne sont pas différents entre ces différentes classes d'âge, et que si des différences sont notées, de montrer en analyse de sensibilité que les résultats d'efficacité ne sont pas modifiés en fonction de la classe d'âge.

Les scénarios non retenus en analyse de référence devront être testés en analyse de sensibilité (cf. Tableau 68 ci-dessous à titre d'exemple, en précisant quels groupes d'âge sont retenus en analyse de référence et ceux en analyse en scénario).

A noter que selon les experts interrogés, les adultes représenteraient en France 50% des personnes atteintes du SLG, qui représente lui-même environ 80% de l'indication globale (SLG+SD). Ainsi, ce groupe d'adultes SLG représenterait environ 40% de la population de l'indication dans son ensemble. Ainsi, un scénario est attendu dans cette population adulte dont le coût du CBD est attendu être plus élevé (poids supérieur chez les adultes), l'efficacité éventuellement plus faible et la prise en compte de la désutilité associée aux aidants chez les personnes institutionnalisées (70% des adultes) a priori non justifiée (cf. question 41).

Tableau 68. Résultats en sous population\*

Groupe d'âge	SLG		SD	
	RDCR (€/QALY)	RDCR (€/AdV)	RDCR (€/QALY)	RDCR (€/AdV)
2-5 ans				
6-11 ans				
12-17 ans				
2-11 ans				
12-17 ans				
2-17 ans				
18-55 ans			NA	NA

AdV : année de vie ; QALY : année de vie pondérée par la qualité (« quality adjusted life year ») ; NA : non applicable ; RDCR : ratio différentiel coût-résultats ; SD : syndrome de Dravet ; SLG : syndrome de Lennox Gastaut

\* Sauf argumentation contraire solide, il est attendu qu'une seule cohorte incidente démarrant à l'âge moyen d'initiation du cannabidiol pour chaque sous-population d'intérêt, soit prise en compte dans chacune des analyses (en recalculant l'âge moyen, le poids moyen, les probabilités de transitions, etc. propres à chaque sous-population cf. Q.14).

## 2. La mesure et valorisation des utilités

La méthode fondée sur l'échelle analogue visuelle (VAS : *visual analogue scale*) n'est pas recommandée et ne permet pas de valoriser les états de santé par un score d'utilité

---

(plusieurs publications montrant que la méthode par VAS ne constitue pas une base valide pour estimer les scores d'utilité : Torrance *et al.* 2001, Brazier *et al.* 2017).

Par ailleurs, l'approche proposée ne repose pas sur des scores de préférence obtenus en population générale.

Il est donc attendu que des données d'utilité issues de la littérature soient utilisées en analyse de référence pour valoriser, avec une méthode appropriée, les états de santé de la modélisation. Les deux méthodes de révélation des préférences acceptées sont le Standard Gamble (SG) et le TimeTrade-Off (TTO).

Dans ce cas, les hypothèses nécessaires permettant d'utiliser les données sélectionnées avec la structure du modèle devront être discutées, par exemple si la publication de Verdian *et al.* 2008 est retenue ou d'autres sources de données issues de la littérature (p.ex. Lachaine *et al.* 2014, Selai *et al.* 2005, etc.). Il est attendu que les autres sources de données, non retenues en analyse de référence, soient testées en analyse de sensibilité.

Il est également attendu des analyses en scénario permettant d'évaluer l'incertitude autour de ces hypothèses, comme par exemple en utilisant les données des vignettes transformées via un algorithme de conversion vers des scores TTO,

---

## Questions générales et contexte

### Publications

1. Pourriez-vous nous transmettre la publication de Neuberger *et al.* [35], ou à minima le poster ; seul l'abstract ayant été fourni ?

### Autres indications

2. Dans le rapport p. 17, il est précisé que l'industriel conduit des essais cliniques dans deux autres indications (sclérose tubéreuse de Bourneville et syndrome de Rett). Pourriez-vous discuter les autres indications des essais cliniques associés au cannabidiol enregistrés sur la base de données *Clinical.trial.gov*, comme par exemple : « *Sturge-Weber Syndrome* », « *Stable Autoimmune Hepatitis* », « *Anxiety* », « *Graft Versus Host Disease* », « *Heart Failure* », « *Bipolar Disorder* », « *Chronic Pain* », « *Crohn's Disease* », etc. ?

L'industriel prévoit-il d'autres d'indications dans les trois années à venir ?

### Données de contexte

3. Pourriez-vous indiquer, à partir des données disponibles, l'âge attendu à l'initiation du cannabidiol ? Sachant que les patients atteints du SD étant diagnostiqués avant 1 an et ceux du SLG l'étant généralement entre 3 et 5 ans, est-il attendu que ces patients atteints de forme rare d'épilepsie deviennent rapidement pharmaco-résistants et initient par conséquent très jeunes le cannabidiol ?
4. Pourriez-vous discuter, à partir des données disponibles (par exemple à partir des connaissances sur la sclérose en plaques), la possibilité de prendre au long cours un dérivé du cannabis ?

## Synthèse des modifications proposées pour l'analyse de référence (autres que celles présentées en question 1 et 2)

En analyse de référence (AR) : les auteurs sont invités à justifier certains choix, et faute d'arguments solides, à les modifier en AR. Les demandes de modification de l'AR sont résumées dans le Tableau 69 ci-dessous.

Le ou les numéro(s) de la ou des question(s) posée(s) correspondante(s) sont reportés dans la colonne de droite.

Tableau 69. Résumé des demandes de modifications de l'AR

	AR actuelle	AR recommandée	Q.
<b>Objectif</b>	SD : établir l'efficacité du produit en association avec le clobazam par rapport à la thérapie médicamenteuse conventionnellement prescrite dans le traitement des crises épileptiques associées au SD des patients pharmacorésistants âgés de <u>2 ans et plus</u> .	SD : établir l'efficacité du produit en association avec le clobazam par rapport à la thérapie médicamenteuse conventionnellement prescrite dans le traitement des crises épileptiques associées au SD des patients pharmacorésistants âgés de <u>2 ans à 18 ans</u> .	Q.5
<b>Pop. Simulée</b>	Utilisation du poids médian.	Utilisation du poids moyen.	Q.16
<b>Arrêt de traitement</b>	Application de la répartition par état de santé observée chez les patients sous placebo.	À la suite de l'arrêt du traitement, le patient est maintenu dans son état de santé avec application des probabilités de transition du bras placebo pour les cycles suivants.	Q.33
<b>Utilité</b>	Aidant : décrétement appliqué chez les aidants même lorsque le patient est institutionnalisé.	Aidant : pas de décrétement d'utilité associé aux aidants lorsque le patient est institutionnalisé	Q.41
<b>Coûts</b>	Coût du CBD calculé à partir de la dose recommandée de 10mg/kg/jour.	Coût du CBD calculé à partir des doses moyennes observées dans les essais GWPCARE2 et 3 pour le 1 <sup>er</sup> cycle, et GWPCARE5 à partir du cycle 2.	Q.43 a
	Coût associé au transport : seuls les transports professionnels sont pris en compte	Prise en compte de toutes les modalités de transport, y compris les véhicules personnels	Q.46
	Valorisation du coût de prise en charge des EI par un GHM générique d'épilepsie	Valorisation par les coûts des séjours réalisés pour la gestion des événements en question	Q. 47

AR : analyse de référence ; CBD : cannabidiol ; Q : question ; SD : syndrome de Dravet

---

## Objectif

5. Dans le rapport p.36 il est mentionnée que « Lors d'un comité consultatif d'experts mené par GW Pharma le 20 juin 2019 en présence de trois experts neurologues français, il a été estimé que 50% de la patientèle SD étaient des patients pédiatriques ». En d'autres termes, selon les experts, la moitié des patients français atteints du SD sont adultes, cependant aucune donnée clinique n'est disponible pour cette population (bien que le modèle considère environ 2% d'adultes correspondant à des inclusions de patients entre 18 et 19 dans les essais mais qui ne devraient pas impacter les conclusions).

Sauf justification contraire, il est attendu que l'objectif de l'analyse portant sur la population atteinte du SD soit reformulé pour préciser cette restriction sur l'âge des patients (population pédiatrique).

---

## Choix structurants

### Type d'analyses

6. En complément de l'analyse de référence en coût par QALY, un résultat en coût par année de vie (AdV) est attendu (c.à.d. présentation du RDCR).

### Population d'analyse

7. Pourriez-vous fournir les informations telles que reportées dans le Tableau 70 ci-dessous. Merci de discuter de l'ensemble des différences de populations éventuelles et des leurs impacts dans l'interprétation des résultats de l'analyse.

Explication de la question : Dans le dossier médico-technique, il est précisé que : « Les patients SLG de 2 ans et plus traités avec la thérapie conventionnelle incluant le clobazam et pharmacorésistants : entre 288 et 598 patients en France. Les patients SD de 2 ans et plus traités avec la thérapie conventionnelle incluant le clobazam et pharmacorésistants : entre 818 et 3817 patients en France ».

Dans le dossier médico-économique, il est précisé que : « Les patients susceptibles de recevoir EPIDYOLEX sont les patients, qui ont un diagnostic confirmé du SD [...]. L'estimation basse de la population cible susceptibles d'être traités avec EPIDYOLEX est de 288 patients, l'estimation haute de la population cible étant de 598 patients ».

**Tableau 70. Définition et taille de la population**

Population	Définition	Taille
AMM		
Remboursement (ASMR III revendiquée)		
Population SLG		
Population SD		

8. En fonction des données disponibles (p.ex. si des données socio-démographiques ont été collectées dans l'enquête de prescription française en ligne, si données d'experts, si nouvelles données d'ATU, etc.), il est attendu que soit discuté la représentabilité des patients inclus dans l'essai (et donc la population simulée) par rapport aux patients à traiter en France (âge d'initiation, répartition par classe d'âge, poids, ancienneté du diagnostic, etc.) (cf. Tableau 71 ci-dessous à titre d'exemple).

Les différences observées doivent être discutées au regard de leur impact potentiel sur l'estimation de l'efficacité et des coûts, et sa transposition en condition réelle d'utilisation.

**Tableau 71. Comparaison population de l'essai vs. population cible**

Caractéristiques	SD		SLG	
	Essai/Modèle	Population française	Essai/Modèle	Population française
Age moyen / médian / % > 18 ans				
Sexe (% femmes)				
Poids / IMC				
...				
...				

#### Analyses en sous-population en analyse de référence

9. Pour les essais GWPCARE1, GWPCARE2, GWPCARE3, GWPCARE4 et GWPCARE5, pourriez-vous indiquer (p.ex. dans un tableau synthétique) :
  - a. la répartition des patients dans chacun des essais en fonction du nombre de crises par mois à l'inclusion, et ce pour chaque classe d'âge (2-5 ans, 6-12 ans, 13-17 ans, 18 ans et plus) ?
  - b. les résultats sur le critère principal d'efficacité et les critères secondaires dans chacun des essais par classe d'âge ?

#### Comparateurs

La composition de la thérapie conventionnelle (TC) se fonde sur les traitements pris par l'ensemble de la population dans les essais GWPCARE2 pour le SD et GWPCARE3 pour le SLG, en excluant les médicaments dont le seuil d'utilisation est inférieur à 10% et ceux ne disposant pas d'AMM en France, en distinguant les patients de moins de 12 ans et ceux de plus de 12 ans.

10. Pourriez-vous présenter la composition de la TC dans les essais GWPCARE2 et GWPCARE3 dans la population ITT et dans la population sous clobazam, et discuter l'impact des éventuelles différences de répartition :
  - a. par bras de traitements (bras cannabidiol + TC et bras TC) ;
  - b. et par classe d'âge (2-5, 6-11, 12-17 et 18-55 ans).
11. Compte tenu du fait que l'efficacité clinique n'est pas ajustée en fonction de la composition de la TC et que cette composition n'impacte que les coûts, il est attendu que l'impact sur les résultats des éventuelles différences de répartition des médicaments exclus soit discuté. Pourriez-vous présenter les médicaments exclus de la thérapie conventionnelle dans la population simulée retenue (prescription inférieure à 10%, absence d'AMM en France) et la façon dont ils sont répartis dans les deux bras de traitements et en fonction de l'âge, pour chaque syndrome ?
12. Pourriez-vous justifier le fait de prendre en compte le felbamate dans la composition de la TC alors qu'il n'est pas pris en charge ?
13. Pourriez-vous justifier le fait de ne pas prendre en compte dans la TC, les interventions chirurgicales (stimulation du nerf vague) et les régimes cétogènes ? La mise en œuvre de ces thérapies non médicamenteuses a-t-elle un lien avec la fréquence des crises ?

---

## Modélisation

### Population simulée

- 14. Compte tenu de la question initiale sur les sous-population d'analyse pertinentes à prendre en compte, il n'est pas attendu que les répartitions par classe d'âge indiquées dans les Tableaux 13 et 14 p. 63 du rapport technique soient appliquées à la cohorte de 10 000 patients. Ainsi, sauf argumentation contraire solide, il est attendu qu'une seule cohorte incidente démarrante à l'âge d'initiation du cannabidiol soit prise en compte en analyse de référence, pour chaque sous-population d'intérêt.**

*Explication de la question* : L'approche proposée s'apparente davantage à une réflexion d'ordre populationnel qui est adaptée à la mise en œuvre d'un impact budgétaire pour estimer une dépense globale ; à condition que la répartition de la population par classe d'âge soit représentative des patients traités en France, ce qui n'est pas le cas ici. En revanche, cette approche populationnelle ne permet pas d'évaluer convenablement l'efficacité du traitement par cannabidiol dans la mesure où des sous-populations se distinguent en fonction de l'âge. Il est probable que l'impact de l'arrivée du traitement par cannabidiol ne sera pas le même en fonction de l'âge auquel il sera initié.

15. Dans le rapport p.62, il est précisé que « La population simulée SD est simulée sur la base des données du sous-groupe des patients des ERC GWPCARE1 et GWPCARE2 traités par le clobazam. ». Sauf justification contraire (et/ou données françaises disponibles), il est attendu que seuls les patients ayant reçu la dose de 10mg/kg/j dans les essais soient considérés pour décrire les caractéristiques de la population simulée.

- 16. Pourriez-vous considérer en analyse de référence les poids moyens dans chaque sous-population ?**

*Explication de la question* : le choix des poids médians n'apparaît pas comme un choix conservateur, ils peuvent être testés en analyse de sensibilité. Si les poids médians sont maintenus en analyse de référence, il est attendu une explicitation de la méthode utilisée pour dériver les paramètres de la loi gamma en analyses de sensibilité probabilistes (les paramètres  $\alpha$  et  $\beta$  et la médiane ne pouvant a priori pas être directement rapprochés, il semble nécessaire d'avoir recours à des logiciels de calcul autre qu'Excel).

### Structure du modèle et définition des états de santé

Les états de santé se définissent par la fréquence des crises par mois et non par le pourcentage de réduction de la fréquence des crises par rapport à l'initiation (critère principal dans les essais cliniques et critère utilisé dans les modélisations médico-économiques publiées).

17. Pourriez-vous discuter le fait de ne pas prendre en compte les autres types de crises (non convulsives et n'entraînant pas de chute) qui peuvent également être fréquentes et avoir un impact sur la qualité de vie ?
18. Concernant la définition des classes de fréquences de crises :
- Pourriez-vous justifier le choix des classes de fréquences de crises par des arguments cliniques ? Ces classes sont-elles assez sensibles pour capter les mouvements des patients ?
  - Compte tenu de la largeur des classes, pourriez-vous tester des classes de fréquences de crises plus étroites qui auraient une rationalité clinique, notamment en considérant une classe où la maladie pourrait être considérée comme stabilisée ?

### Prise en compte de la dimension temporelle

19. Vous considérez des durées de cycle d'une durée de 3 mois. Pour argumenter davantage ce choix, pourriez-vous montrer que les patients évoluent en majorité une seule fois d'état de

---

santé dans l'essai GWPCARE2 et GWPCARE3, dans chacun des bras de traitement ?

#### Répartition initiale des patients dans les états de santé et sous-états

20. Concernant la répartition initiale des patients dans les états de santé et les sous-états, pourriez-vous préciser les sources de données utilisées ?
- Les données observées à l'initiation de GWPCARE2 et GWPCARE3 sont-elles utilisées tout bras confondus (CBD 10mg/kg/jour, 20 mg/kg/jour et placebo) ?
  - Si oui, pourriez-vous indiquer si des différences de répartition existent entre les bras de traitement ?

#### 21. Pourriez-vous rectifier les répartitions initiales dans les états de santé et sous-états ?

*Explications de la question : Les répartitions dans les Tableaux 17, 18, 19, 20 du rapport technique diffèrent des répartitions indiquées dans les deux modèles Excel (onglet « Cohort Definition »).*

#### Estimation des répartitions de patients dans les états de santé du modèle

22. Pourriez-vous présenter la matrice des probabilités de transition pour chaque sous-population d'intérêt (groupes d'âge) ? A savoir pour chaque état de santé : la probabilité de rester dans le même état, les probabilités d'évoluer vers les autres états et la probabilité de décéder, et ce pour chaque cycle jusqu'au 9<sup>e</sup> ?

#### Estimation des répartitions de patients dans les sous-états de santé du modèle

23. Pourriez-vous tester un scénario dans lequel la répartition des patients au sein des sous-états de santé (nombre de jours sans crise) observée dans le bras placebo à la fin du 1<sup>er</sup> cycle est appliquée au bras cannabidiol, sur tout l'horizon temporel ?

*Explication de la question : La prise en compte de la variation des répartitions du nombre de jours sans crise entre l'initiation du traitement et la fin des essais (3 mois, soit à la fin du 1er cycle) permet de prendre en compte l'impact du cannabidiol sur la répartition des crises dans le mois, avec des proportions de patients ayant plus de jours sans crises, et ce quel que soit la classe de fréquences de crises, par rapport à l'initiation. Cet effet est appliqué sur tout l'horizon temporel alors qu'il est observé sur une très courte période et il est possible que cette « meilleure » répartition soit dû au hasard. D'ailleurs, une amélioration est également notée dans le bras placebo, avec une amélioration du nombre de jours sans crise, pour la plupart des classes de fréquences de crises.*

#### Données cliniques

Les caractéristiques des populations simulées et les données cliniques introduites dans la modélisation proviennent de sous-groupes de patients traités par clobazam dans les essais cliniques de phase III GWPCARE1, GWPCARE2, GWPCARE3 et GWPCARE4 ; les caractéristiques de la population en ITT et les résultats qui y sont associés ne sont pas utilisés.

24. Pourriez-vous présenter :
- la répartition des patients inclus par classe d'âge (critère de stratification) dans la population ITT et les sous-groupes sous clobazam, pour l'ensemble de la population de chaque essai et par bras de traitement ;
  - les caractéristiques de la population ITT de chaque essai et les comparer aux caractéristiques des sous-groupes de patients sous clobazam retenus ;

Si des différences dans les caractéristiques des patients traités par clobazam sont notées par rapport à la population ITT, il est attendu que l'impact de ces différences soit discuté.

#### 25. Pourriez-vous indiquer si le fait d'être traité par clobazam est un facteur modificateur de l'effet traitement ? Un test d'interaction entre le sous-groupe sans clobazam / avec

---

**clobazam peut être utilisé pour apprécier si l'effet traitement sur les critères principaux et secondaires varie entre les deux groupes.**

**26. Pourriez-vous discuter de la comparabilité des patients des essais comparatifs GWP-CARE1, GWPCARE2, GWPCARE3 et GWPCARE4 qui vont poursuivre le traitement par cannabidiol dans le cadre de l'essai GWPCARE5 ?**

*Explication de la question : tous les patients qui souhaitent poursuivre le traitement CBD parmi les populations incluses dans les essais de Phase 2 et de Phase 3 à double insu sur SD et SLG sont inclus dans l'essai d'extension de phase 3 en ouvert multicentrique, non contrôlé et non comparatif. Ainsi les patients de l'essai GWPCARE5 ne proviennent pas uniquement des essais de phase 3 qui servent à définir les caractéristiques de la population simulée de la modélisation. La comparabilité des populations simulées n'est pas garantie entre le cycle 1 et les suivants de la modélisation.*

27. Pourriez-vous discuter les différences de résultats dans les essais entre les médianes et les « médianes après ajustement » pour les variations du nombre de crises ?

*Explication de la question : aux vues du Tableau 5 p. 44 (GWPCARE3 population SLG), les différences entre les deux méthodes semblent importantes pour le bras intervention CBD 10 mg/kg/j (-45,6% vs. -29,6% avec ajustement).*

*Le cas échéant, une analyse en scénario est attendue enfin d'en explorer l'incertitude.*

#### Taux de mortalité

28. Pourriez-vous préciser la méthode de calcul pour obtenir des probabilités de décès de 0,23% MSIE et 0,16% non MSIE ?

*Explication de la question : Cooper et al (2016) indique un nombre de décès de 17 parmi les 100 patients atteints d'un SD suivis dans la cohorte EGRP. Parmi ces 17 décès, 10 sont considérés comme des MSIE. Les taux de mortalité ainsi estimés n'amènent-ils pas à des doubles comptes sachant que ce sont 9,32 décès pour 1000 personnes-années parmi les 15,84 décès totaux pour 1000 personnes-années.*

29. Il apparaît que le risque de mortalité est plus élevé chez les patients épileptiques jeunes et dans les premières années qui suivent l'apparition du syndrome. Pourriez-vous préciser comment cet élément est-il pris en compte ? Comment justifiez-vous d'appliquer des probabilités de décès identiques quel que soit l'âge alors que ces probabilités ont été estimés chez des patients jeunes ?

30. Pourriez-vous discuter le fait de ne pas faire varier les probabilités de décès en fonction de la fréquence des crises ? On pourrait s'attendre à ce que la probabilité de décès MSIE et non-MSIE augmente avec la fréquence des crises.

31. Pourriez-vous tester en analyse de sensibilité des variations du risque relatif de décès des patients sans crises par rapport à ceux ayant des crises ? La publication de Trinka et al (2013) montre que le risque relatif de 0,42 retenu en analyse de référence correspond aux patients ayant une ancienneté de diagnostic de 2 ans, donc probablement des patients très jeunes ; dans cette publication, la différence de probabilité de décès entre ceux n'ayant pas de crise et ceux en ayant a tendance à diminuer avec l'âge. Pourriez-vous prendre en compte cette variation selon l'âge ?

32. Pourriez-vous valider le nombre de décès modélisés à différents temps de l'horizon temporel à partir d'autres données de la littérature (par exemple résultats de l'étude IDEAL et études citées dans le dossier médico-technique) ?

#### Estimation des probabilités d'occurrence des événements intercurrents

Concernant les taux d'arrêt de traitement :

**33. Pourriez-vous modifier la façon dont sont appliqués les arrêts de traitement qui amènent à modifier l'état de santé du patient ? Il est attendu qu'un patient qui arrête le**

---

**cannabidiol soit maintenu dans son état de santé avec l'application des probabilités de transition du bras placebo pour les cycles suivants.**

*Explication de la question* : avec la méthode que vous utilisez, les patients qui arrêtent le cannabidiol peuvent, au cycle suivant, se retrouver dans un meilleur état de santé (avec moins de crises) avec l'application de la répartition par état de santé observée chez les patients sous placebo ; ce n'est pas une hypothèse réaliste. L'arrêt de traitement ne doit pas être considéré comme un événement transitionnel, il ne doit pas faire changer le patient d'état de santé. Suite à l'arrêt du traitement, il est attendu que le patient soit maintenu dans son état de santé avec application des probabilités de transition du bras placebo pour les cycles suivants.

34. Pourriez-vous discuter le fait que le taux d'arrêt de traitement des patients SLG dans les cycles 2 à 9 soit plus élevé dans la classe 45-110 crises par rapport à la classe supérieure ?

Concernant les probabilités d'occurrence des événements indésirables :

35. Pourriez-vous préciser la source de données et la méthode de sélection et d'estimation des probabilités d'occurrence des événements indésirables :

- a. Les EI modélisés proviennent-ils de la population sous clobazam ou la population totale des essais ?
- b. Pourquoi les événements suivants ne sont-ils pas pris en compte au 1<sup>er</sup> cycle, alors qu'ils surviennent au moins une fois dans le bras 10 mg/kg/jour :
  - laryngite, convulsion, crises psychologiques dans le cadre du SD ;
  - cholécystite chronique, pneumonie bactérienne, pneumonie respiratoire syncytial viral, sédation et hypoventilation dans le cadre du SLG.
- c. Pourriez-vous présenter les événements survenus dans le cadre de l'essai GWP-CARE5 et ceux ainsi modélisés.

36. Pourriez-vous présenter, pour chaque bras de traitement, la proportion d'événements modélisés par rapport à ce qui est observé dans les essais ? Si cette proportion n'est pas équilibrée entre les bras CBD+TC et PBO+TC, une pondération rectifiant le déséquilibre est attendue, à minima en analyse de sensibilité.

37. Pourriez-vous tester en analyse de sensibilité un scénario considérant la survenue des EI du bras cannabidiol sur toute la durée du traitement, et pas uniquement jusqu'au cycle 9.

38. Pourriez-vous discuter des différences d'événements indésirables observés dans Verdian et al. 2008 (problèmes de concentration, perte de poids, somnolence, éruption cutanée, nausée et vomissement) et ceux observés dans les essais cliniques (tableaux 29 et 30 du rapport technique) ?

Extrapolation des données

**39. Pour la population SLG, il est attendu qu'une analyse de scénario soit réalisée en considérant une hypothèse d'un gain d'efficacité pour le bras TC entre le cycle 2 (après 12 semaines) et le cycle 3 (après 24 semaines) cohérent avec le gain d'efficacité observé dans le bras CBD.**

*Explication de la question* : Dans le rapport p.80, il est précisé que pour les patients atteints du SLG « à partir du 2<sup>ème</sup> cycle, en l'absence de données, les probabilités de transition maintiennent les patients dans leur dernier état de santé observé, identiquement à ce qui fait à partir du 10<sup>ème</sup> cycle dans le bras d'intervention. ».

Cependant, contrairement aux patients atteints du SD (Figure 8 p.77), la proportion de réduction médian des crises après 14 semaines chez les patients atteints du SLG continue de s'améliorer dans le bras intervention (Figure 9 p.79, CBD 10mg/kg/j). La maladie ne semble donc pas progresser de la même manière au cours du temps entre les deux symptômes. Ce choix pourrait donc avoir

---

pour conséquence d'accroître le gain relatif d'efficacité au cours du temps du CBD par rapport au TC d'environ 20% au 1<sup>er</sup> cycle à environ 35% à partir de 2 ans (le plateau débute à partir de 24 semaines) selon cette figure.

Ce surplus de gain d'efficacité ne semble pas justifié et pourrait biaiser les résultats à long terme. Sans justification forte, il est attendu qu'une hypothèse conservatrice permettant de maintenir un écart d'efficacité cohérent entre les deux bras au-delà du 2<sup>e</sup> cycle soit appliquée.

**40. Dans la mesure du possible, il est attendu dans la section validation la présentation graphique équivalente aux Figure 8 et 9 sur l'horizon temporel à partir des données de sortie du modèle pour les deux populations (SLG et SD) et les deux bras de traitements (CBD 10 mg/kg/j).**

[Une possibilité par exemple serait d'utiliser la valeur moyenne du nombre de crises dans chaque état de santé, ainsi que la répartition entre les états à l'initiation et à chaque cycle, et de recalculer le pourcentage de réduction médian des crises à chaque cycle du modèle].

**Un complément de discussion comparant les sorties du modèles et les données des essais est également attendue (cf. Q.51).**

---

## Mesure et valorisation de la qualité de vie

**41. Dans le rapport p. 116, il est précisé que « A partir de la consultation des experts, il est supposé qu'à partir de l'âge de 18 ans [...] les patients qui subissent des crises, 70% d'entre eux seront institutionnalisés ». Sauf justification contraire, il est attendu que le décrétement d'utilité chez les aidants ne soit pas appliqué pour ses patients.**

*Explication de la question : il ne paraît pas justifié de considérer une perte d'utilité chez des professionnels de santé dont l'activité consiste à s'occuper des patients atteints du SD ou du SLG.*

---

## Mesure et valorisation des coûts

42. Concernant les coûts non pris en compte :

- a. Pourriez-vous, à minima, discuter le fait de ne pas mesurer et valoriser les coûts associés aux aidants ?

*Explication de la question : à aucun moment la prise en compte ou non du coût des aidants n'est mentionnée, alors que la perspective choisie est une perspective collective et que les conséquences de la maladie pour les aidants en termes de désutilité sont prises en compte. En termes de cohérence par rapport à la perspective retenue, le coût des aidants aurait dû être mentionné ; et si ces coûts ne sont pas mesurés et valorisés, une justification est attendue.*

- b. Pourriez-vous discuter le fait de ne pas mesurer et valoriser les coûts associés à la prise en charge des handicaps développés suite aux crises (prise en charge du retard de développement moteur, du langage, des apprentissages, des troubles du comportement) ? Le développement de ces handicaps n'est-il pas plus important avec la fréquence des crises ?

43. Concernant le dosage du cannabidiol, la dose de 10 mg/kg/jour est appliquée sur toute la modélisation en analyse de référence.

- a. **Pourriez-vous utiliser, en analyse de référence, les dosages moyens observés chez tous les patients des bras de traitement CBD 10 mg/kg/jour (et pas uniquement les répondeurs) dans les essais GWPCARE2 et GWPCARE3 (pour le 1<sup>er</sup> cycle) et GWPCARE5 dans les cycles suivants ?**
- b. Pourriez-vous indiquer les dosages moyens observés dans les bras de traitement CBD 10 mg/kg/jour, en fonction de l'état de santé, dans les essais GWPCARE2, GWPCARE3 et GWPCARE5 ?

---

c. Pourriez-vous en analyse de scénario appliquer à partir du cycle 2 :

- le dosage moyen observé dans l'essai GWPCARE5 pour les patients répondeurs observés dans cet essai ;
- le dosage maximum de 20 mg/kg/jour pour les patients répondeurs observés dans l'essai GWPCARE5 ;
- le dosage maximum de 20 mg/kg/jour pour les patients restant sous traitement à chaque cycle.

*Explication de la question : en analyse de scénario, l'industriel propose d'utiliser les proportions de patients « répondeurs » et les dosages moyens observés pour ces patients à partir des essais GWP-CARE2 et GWPCARE3. Ces modifications de dosage sont appliquées à partir du cycle 2. En complément, il est attendu que les données qui servent pour alimenter le modèle à partir du cycle 2 (données de l'essai GWPCARE5) soient également utilisées pour estimer les proportions de patients répondeurs et les dosages moyens.*

44. Pourriez-vous présenter plus précisément, avec les tableaux correspondants, la méthode utilisée pour estimer le coût moyen par mg de la thérapie conventionnelle pour un cycle de traitement ? Il est attendu que les étapes suivantes soient présentées :

- Prix au mg de chaque présentation pour un médicament ;
- Répartition des ventes entre les différentes présentations ;
- Répartition des ventes entre les différents médicaments de même classe thérapeutique ;
- Application de l'honoraire de dispensation ;
- Application du pourcentage de prescription associé à chaque médicament.

45. Concernant le traitement d'urgence :

- a. Pourriez-vous préciser pourquoi le midazolam a été choisi comme le traitement d'urgence, alors que les 3 experts sollicités indiquent que c'est le diazepam qui est utilisé en urgence chez les enfants ?
- b. Pourriez-vous préciser pour quelles crises ce traitement d'urgence est administré ?
- c. Quelle est l'unité utilisée dans les tableaux 47 et 48 pour estimer les ressources consommées du traitement d'urgence en fonction de la fréquence des crises ?

46. Concernant la prise en compte des coûts associés aux transports, il est attendu que toutes les modalités de transport soient prises en compte (y compris les déplacements en véhicule personnel), et pas seulement les taxis/VSL et ambulances, compte tenu de la perspective collective retenue.

47. Concernant la valorisation des coûts associés à la prise en charge des événements indésirables, il est attendu que la valorisation se fonde sur les coûts des séjours réalisés pour la gestion des événements en question, et non à partir d'un GHM générique associé à l'épilepsie. Les données du PMSI peuvent être utilisées ou à défaut les données disponibles dans la littérature. Ces coûts estimés par événement sont appliqués aux fréquences de survenue de chaque événement provenant des essais cliniques.

48. Concernant la valorisation des coûts associés à la prise en charge du décès, il est attendu que la valorisation se fonde sur les coûts des séjours qui se sont effectivement terminés par un décès.

49. Pourriez-vous valider les coûts totaux que vous obtenez pour chaque bras de traitement à partir des données de la littérature (par exemple, la publication de Lagae et al 2019 à partir de la cohorte européenne DISCUSS) ?

---

## Validation

50. Pouvez-vous présenter des données comparatives pour le bras thérapie conventionnelle pour la cohorte SD à partir des résultats présentés aux autorités écossaises (SMC) et galloises (AWMSG) lors de la demande de remboursement du Stiripentol en 2017, pour lesquelles l'indication est proche : « *in conjunction with clobazam and valproate as adjunctive therapy of refractory generalised tonic-clonic seizures in patients with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI; Dravet's syndrome) whose seizures are not adequately controlled with clobazam and valproate* » (p.ex. dans le bras placebo chez les patients atteints du SD et en fonction de la pertinence, en comparant le nombre moyen de crises, la fréquence de diminution par rapport à la *baseline* à différents horizons temporels, les résultats en QALY et nombre d'AdV en faisant tourner le modèle sur 15 ans, etc.).
51. Comme mentionné à la Q. 40, il est attendu une validation de l'évolution des patients en termes de réduction du nombre de crises par rapport aux données des essais cliniques et de la littérature.
52. Concernant la proportion de patients sans crise :
- Pouvez-vous fournir les données comparatives par rapport à l'essai GWPCARE5 telles que présentées dans le Tableau 3 p. 94 du rapport aux horizons temporels de 2 et 3 ans (ou après 192 semaines (SD) ou 180 semaines (SLG)) ?
  - Pouvez-vous confirmer que les proportions de patients sans crise à 12 semaines dans le bras placebo des essais GWPCARE2 et GWPCARE3 étaient nulles ? Le cas contraire, une discussion par rapport aux résultats du modèle est attendue.

---

## Résultats et Analyses de sensibilité

53. Pourriez-vous présenter sous forme de graphique, pour chacun des bras de traitement, la distribution des patients dans chaque état de santé au cours du temps ?

### Analyse en scénario :

54. Il est attendu des analyses en scénario (pour SD et pour SGL) en valorisant les états de santé à partir des données de Radu et al. 2019.
55. Il est attendu un scénario sans prise en compte de la désutilité des aidants.

### Analyse de sensibilité probabilistes (ASP) :

56. Des explications sur les calculs utilisés pour transformer les valeurs des erreur-types issues des résultats des questionnaires de qualité de vie (Annexe 4. Méthodologie complète de l'étude vignette, Tableau 29 et Tableau 30 p. 90-92) en écart-type utilisés dans les ASP (Rapport Tableau 69 et Tableau 70 p. 146-152) sont attendues.

## Documents support de la demande

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS le 23/10/2019, tels que décrits dans le Tableau 72 ci-dessous.

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel le 20/12/2019. Une réponse écrite a été fournie le 20/01/2020. L'analyse critique tient compte de ces réponses.

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

**Tableau 72. Documents support de la demande**

Documents support	Soumis à la HAS	Date de dépôt initial	Date de mise à jour
Rapport de présentation pour soumission à la CEESP	Oui	23/10/2019	-
Rapport technique de l'analyse de l'efficience	Oui	23/10/2019	20/01/2020
Version électronique du modèle d'efficience	Oui	23/10/2019	20/01/2020
Rapport technique de l'AIB	Non	-	-
Version électronique du modèle de l'AIB	Non	-	-
Bibliographie du dossier	Oui	23/10/2019	20/01/2020
Dossier soumis à la Commission de la transparence	Non	-	-
Note d'intérêt économique soumise au CEPS	Non	-	-
Autres annexes	Oui	23/10/2019	20/01/2020
Réponses aux questions techniques du 20/12/2019	Oui	-	20/01/2020

*AIB : analyse de l'impact budgétaire*

---

## Tableaux

Tableau 1. Composition de la thérapie conventionnelle chez les patients atteints d'un SD (Source : rapport technique de l'industriel, Essai GWPCARE2. Novembre 2019) .....	42
Tableau 2. Composition de la thérapie conventionnelle chez les patients atteints d'un SLG (Source : rapport technique de l'industriel, Essai GWPCARE3. Novembre 2019) .....	43
Tableau 3 : Alternatives thérapeutiques retenues en analyse de référence (Source : rapport technique de l'industriel. Novembre 2019) .....	44
Tableau 4. Caractéristiques de la population simulée à l'entrée dans la modélisation- Population SD .....	47
Tableau 5. Caractéristiques de la population simulée à l'entrée dans la modélisation- Population SLG .....	47
Tableau 6. Résultats du critère de jugement principal de l'ERC GWPCARE2 (Nombre de crises convulsives par mois) .....	56
Tableau 7. Résultats du critère de jugement principal de l'ERC GWPCARE3 (Crises avec chute par mois) .....	57
Tableau 8. Résultats d'efficacité de l'étude GWPCARE5 : crises convulsives (SD) et crises avec chute (SLG) .....	57
Tableau 9. Répartition des patients dans les états de santé et sous-états à l'initiation de la modélisation – Population SD (Source : rapport technique industriel. Janvier 2020) .....	58
Tableau 10. Répartition des patients dans les états de santé et sous-états à l'initiation de la modélisation – Population SLG (Source : rapport technique industriel. Janvier 2020) .....	58
Tableau 11. Répartition des patients par sous-états de santé à la fin du 1 <sup>er</sup> cycle – Population SD (Source : rapport technique industriel. Novembre 2019) .....	59
Tableau 12. Répartition des patients par sous-états de santé à la fin du 1 <sup>er</sup> cycle – Population SLG (Source : rapport technique industriel. Novembre 2019) .....	60
Tableau 13. Probabilités de décès- Population SD et SLG (Source : rapport technique industriel. Novembre 2019) .....	61
Tableau 14. Matrice de transition, population SD (Annexes du rapport technique de l'industriel. Novembre 2019) .....	65
Tableau 15. Matrice de transition, population SLG (Annexes du rapport technique de l'industriel. Novembre 2019) .....	67
Tableau 16. Taux d'arrêt de traitement par cycle – Population SD (Source : rapport technique industriel. Novembre 2019) .....	69
Tableau 17. Taux d'arrêt de traitement par cycle – Population SLG (Source : rapport technique industriel. Novembre 2019) .....	69
Tableau 18. Fréquence de survenue des EI modélisés dans la population SD (Source : rapport technique industriel. Janvier 2020) .....	71
Tableau 19. Fréquence de survenue des EI modélisés dans la population SLG (Source : rapport technique industriel. Janvier 2020) .....	71
Tableau 20. Données de qualité de vie dans les essais cliniques .....	73
Tableau 21. Comparaison des états de santé entre le modèle et ceux décrits dans Verdian 2008 .....	74
Tableau 22. Score d'utilité Verdian 2008 ajustés utilisés en analyse de référence .....	74
Tableau 23. Valeurs d'utilité dans le modèle en analyse de référence et de sensibilité .....	75
Tableau 24. Décréments d'utilité associés aux effets indésirables de la modélisation .....	77
Tableau 25. Coût d'acquisition du cannabidiol .....	80
Tableau 26. Coût par mg et dosage moyen des médicaments composant la thérapie conventionnelle (Source : modèles Excel industriel. Janvier 2020) .....	82
Tableau 27. Nombre de crises annuelles nécessitant un traitement d'urgence (Source : rapport technique industriel. Janvier 2020) .....	83
Tableau 28. Fréquence annuelle des consultations auprès des professionnels médicaux pour la population SD et SLG (Source : rapport technique industriel. Janvier 2020) .....	84

---

Tableau 29. Fréquence annuelle des actes biologiques pour la population SD et SLG (Source : rapport technique industriel. Janvier 2020).....	84
Tableau 30. Mesure et valorisation des hospitalisations complètes pour complication des crises épileptiques (Source : rapport industriel. Janvier 2020).....	85
Tableau 31. Mesure et valorisation des admissions aux urgences pour complication des crises épileptiques (Source : rapport industriel. Janvier 2020).....	85
Tableau 32. Durée de prise en charge des EIG et coût journalier associé (Source : rapport technique industriel. Janvier 2020).....	86
Tableau 33. Ressources consommées pour le transport sanitaire (Source : rapport technique industriel. Janvier 2020).....	87
Tableau 34. Coûts par cycle associés au transport sanitaire, par poste de soins.....	88
Tableau 35. Coûts des traitements médicamenteux par cycle – Population SD (Source : rapport technique industriel. Janvier 2020).....	90
Tableau 36. Coûts de prise en charge par état de santé, par cycle – Population SD (Source : rapport technique industriel. Janvier 2020).....	91
Tableau 37. Coûts des traitements médicamenteux par cycle – Population SLG (Source : rapport technique industriel. Janvier 2020).....	91
Tableau 38. Coûts de prise en charge par état de santé, par cycle – Population SLG (Source : rapport technique industriel. Janvier 2020).....	91
Tableau 39. Tableau récapitulatif des tests du modèle (en anglais) [Source : rapport GW Pharmaceuticals].....	93
Tableau 40. Comparaison des proportions de patients sans crise sous cannabidiol dans le modèle par rapport aux données cliniques (à 1 et 2 ans).....	96
Tableau 41. Comparaison des données de mortalité du modèle par rapport à la littérature.....	96
Tableau 42. Comparaison des coûts du modèle SD à 1 an par rapport à Lagae et al. 2019.....	96
Tableau 43. Résultats de l'analyse de référence - SD.....	100
Tableau 44. Résultats de l'analyse de référence en sous-population – Enfants SD (Source : Rapport GW Pharmaceutical).....	100
Tableau 45. Résultats désagrégés en QALY – SD (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020).....	100
Tableau 46. Résultats cliniquement importants simulés par le modèle – SD (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020).....	101
Tableau 47. Coûts par poste (horizon temporel 15 ans) – SD (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020).....	102
Tableau 48. Résultats de l'analyse de référence -SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020).....	102
Tableau 49. Résultats de l'analyse de référence en sous-population – Enfants SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020).....	103
Tableau 50. Résultats de l'analyse de référence en sous-population – Adultes SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020).....	103
Tableau 51. Résultats de l'analyse de référence en sous-populations – SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020).....	103
Tableau 52. Résultats désagrégés en QALY – SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020).....	103
Tableau 53. Résultats cliniquement importants simulés par le modèle – SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020).....	104
Tableau 54. Coûts par poste (horizon temporel 15 ans) – SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020).....	105
Tableau 55. Résultats des analyses de sensibilité en scénario – SD (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020).....	106

---

---

Tableau 56. Résultats des analyses de sensibilité en scénario – SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020) .....	107
Tableau 57. Analyse en scénario sur les probabilités de décès corrélées à la fréquence des crises .....	108
Tableau 58. Analyse en scénario sur les probabilités de décès en fonction de l'âge du patient .....	108
Tableau 59. Paramètres et lois de distribution utilisés dans les ASP - SD (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020) .....	109
Tableau 60. Paramètres et lois de distribution utilisés dans les ASP – SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020) .....	111
Tableau 61. Résultats de l'ASD sur les variables du modèle – Population totale SD (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020) .....	117
Tableau 62. Résultats de l'ASD sur les variables du modèle – Population totale SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020) .....	120
Tableau 63. Analyse de l'impact de la variation du PPTTC du CBD sur le RDCR – Population totale SD (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020) .....	126
Tableau 64. Analyse de l'impact de la variation du PPTTC du CBD sur le RDCR – Population enfants SD (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020) .....	126
Tableau 65. Analyse de l'impact de la variation du PPTTC du CBD sur le RDCR – Population totale SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020) .....	127
Tableau 66. Analyse de l'impact de la variation du PPTTC du CBD sur le RDCR – Population enfants SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020) .....	127
Tableau 67. Analyse de l'impact de la variation du PPTTC du CBD sur le RDCR – Population adultes SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020) .....	128
Tableau 68. Résultats en sous population* .....	133
Tableau 69. Résumé des demandes de modifications de l'AR .....	135
Tableau 70. Définition et taille de la population .....	136
Tableau 71. Comparaison population de l'essai vs. population cible .....	137
Tableau 72. Documents support de la demande .....	145

---

## Figures

Figure 1. Positionnement d'Epidyolex dans la prise en charge actuelle .....	13
Figure 2. Résultats de l'essai GWPCARE2 en sous-populations par groupe d'âge .....	37
Figure 3. Résultats de l'essai GWPCARE3 en sous-populations par groupe d'âge .....	40
Figure 4. Schéma de traitement des patients atteints de SD .....	41
Figure 5. Mesures thérapeutiques chez les patients atteints du SLG .....	42
Figure 6. Structure du modèle dans la population SD (Source : rapport technique de l'industriel. Novembre 2019) .....	50
Figure 7. Structure du modèle dans la population SLG (Source : rapport technique de l'industriel. Novembre 2019) .....	51
Figure 8. Valeurs des décrets d'utilité des aidants .....	76
Figure 9. Résultats analyse post hoc du critère d'évaluation principal en fonction des différentes doses d'Epidyolex en mg/kg/jour – Régression binomial négative du compte des crises convulsives, essai GWPCARE5 – patients SD sous clobazam [Source : dossier industriel] .....	81
Figure 10. Résultats analyse post hoc du critère d'évaluation principal en fonction des différentes doses d'Epidyolex en mg/kg/jour – Régression binomial négative du compte des crises avec chute, essai GWPCARE5 – patients SLG sous clobazam [Source : dossier industriel] .....	81
Figure 11. Répartition des patients dans les états de santé au cours du temps, bras de traitement (CBD + TC) – SD (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020) .....	101
Figure 12. Répartition des patients dans les états de santé au cours du temps, bras de traitement (PBO+ TC) – SD (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020) .....	102
Figure 13. Répartition des patients dans les états de santé au cours du temps, bras de traitement (CBD + TC) – SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020) .....	104
Figure 14. Répartition des patients dans les états de santé au cours du temps, bras de traitement (PBO+ TC) – SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020) .....	105
Figure 15. Plan coût-efficacité – Nuage de points - SD (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020) .....	113
Figure 16. Courbe d'acceptabilité – Population totale SD (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020) .....	113
Figure 17. Plan coût-efficacité – Nuage de points – Enfants SD (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020) .....	114
Figure 18. Courbe d'acceptabilité – Enfants SD (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020) .....	114
Figure 19. Diagramme du nuage de points – Enfants SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020) .....	115
Figure 20. Courbe d'acceptabilité – Enfants SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020) .....	115
Figure 21. Diagramme du nuage de points – Adultes SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020) .....	116
Figure 22. Courbe d'acceptabilité – Adultes SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020) .....	116
Figure 23. Graphique de Tornado – Population SD enfants (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020) .....	120
Figure 24. Graphique de Tornado – Population totale SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020) .....	124
Figure 25. Graphique de Tornado – Population SLG enfants (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020) .....	125
Figure 26. Graphique de Tornado – Population SLG adultes (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020) .....	125

---

Figure 27. Régression linéaire de la variation du PPTTC du CBD sur le RDCR – Population totale SD (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020).....	126
Figure 28. Régression linéaire de la variation du PPTTC du CBD sur le RDCR – Population totale SLG (Source : Rapport technique de l'industriel. Janvier 2020).....	127

---

## Bibliographie

HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011 : HAS.  
Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide\\_methodo\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf)

~







Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

N° ISBN : 978-2-11-155629-4