



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

13 MAI 2020

cannabidiol
EPIDYOLEX 100 mg/ml, solution buvable

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement 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.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet, chez les patients de 2 ans et plus.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut

La prise en charge des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut repose sur la mise en place rapide d'un traitement antiépileptique symptomatique afin de réduire leur fréquence et leur intensité, prenant en compte un contexte de pharmacorésistance important observé dans cette maladie.

Le valproate de sodium est recommandé en traitement de 1^{ère} intention. La lamotrigine est ajoutée au traitement lorsque le valproate de sodium en monothérapie n'est pas assez efficace, ou mal toléré. Les autres molécules ayant l'AMM dans le syndrome de Lennox-Gastaut sont les suivantes : le

topiramate, le rufinamide, le clonazépam, le felbamate et le clobazam avec des profils de tolérance différents.

Le régime cétogène et la stimulation du nerf vague sont des traitements de recours, en cas d'échec des traitements médicamenteux, chez les patients atteints de syndrome de Lennox-Gastaut. La chirurgie palliative de type callosotomie est indiquée en dernier recours après échec médicamenteux.

Place d'EPIDYOLEX (cannabidiol) dans la stratégie thérapeutique : EPIDYOLEX (cannabidiol) est une option thérapeutique en association au clobazam dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut, chez les patients de 2 ans et plus pharmacorésistants.

Crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet

La prise en charge des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet repose sur la mise en place rapide d'un traitement antiépileptique symptomatique afin de réduire la fréquence et l'intensité des crises, prenant en compte un contexte de pharmacorésistance important observé dans cette maladie.

Le valproate de sodium associé à des benzodiazépines (clobazam ou lorazépam) est recommandé en traitement de 1^{ère} intention. L'association du valproate avec le topiramate peut également être efficace, mais le topiramate ne peut être utilisé qu'à partir de l'âge de deux ans.

Le stiripentol (DIACOMIT) a l'AMM spécifiquement chez les patients atteints du syndrome de Dravet en association au valproate de sodium et au clobazam dans le traitement des convulsions tonico-cloniques généralisées insuffisamment contrôlées par l'association clobazam/valproate de sodium.

Le régime cétogène et la stimulation du nerf vague sont des traitements de recours, en cas d'échec des traitements médicamenteux, chez les patients atteints de syndrome de Dravet.

Place d'EPIDYOLEX (cannabidiol) dans la stratégie thérapeutique : EPIDYOLEX (cannabidiol) est une option thérapeutique en association au clobazam dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, chez les patients de 2 ans et plus pharmacorésistants.

► Recommandations particulières

La Commission signale que le conditionnement, un flacon multi-doses avec deux dispositifs d'administration gradués en ml tandis que la posologie est exprimée en mg, nécessite une conversion (de mg en ml) favorisant le risque d'erreur médicamenteuse et de surdosage. La Commission souligne de plus l'importance de la clarté du libellé de la posologie sur la prescription médicale et de l'information adéquate des personnes en charge de la dispensation et de l'administration d'EPIDYOLEX (cannabidiol), comprenant les professionnels de santé et aussi l'entourage de l'enfant.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« EPIDYOLEX est indiqué 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. »
SMR	Important dans l'indication de l'AMM.
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité du cannabidiol par rapport au placebo, en traitement adjuvant, principalement en association au clobazam, évaluée au cours de quatre études randomisées en double-aveugle, dont deux réalisées chez des enfants atteints du syndrome de Dravet et deux réalisées chez des enfants et adultes atteints du syndrome de Lennox-Gastaut, <ul style="list-style-type: none"> o sur la variation de la fréquence totale des crises convulsives à court terme sur 14 semaines (critère de jugement principal pour le syndrome de Dravet) avec une quantité d'effet supplémentaire modérée par rapport au placebo (différence médiane de -23% et pourcentage de réduction de 26% à 30 %), ainsi que sur la variation de la fréquence totale des crises avec chute à court terme sur 14 semaines (critère de jugement principal pour le syndrome de Lennox-Gastaut) avec une quantité d'effet supplémentaire modérée par rapport au placebo (différence médiane de - 17% à - 22%), o sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés notamment le taux de patients répondeurs au traitement, (<i>i.e.</i> réduction \geq 50 % des crises convulsives ou avec chute selon l'étude) et la variation de la fréquence totale des crises (toute crise confondues) sur 14 semaines dans 3 études sur les 4 concernées, - du besoin médical important, en raison des alternatives limitées dans ces maladies rares, et malgré : <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie, - l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance du cannabidiol à long terme, notamment en termes d'impact sur la détérioration neurocognitive et le développement psychomoteur des patients, dans le cadre d'une maladie au long cours, <p>la Commission considère qu'EPIDYOLEX (cannabidiol) en association au clobazam apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge 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.</p>
ISP	EPIDYOLEX n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de l'efficacité d'EPIDYOLEX, en association au clobazam, par rapport au placebo, à court terme (14 semaines), - et en l'absence de données disponibles par rapport à un autre antiépileptique dans un contexte de pharmacorésistance élevée, <p>la Commission considère qu'EPIDYOLEX (cannabidiol) est une option thérapeutique en association au clobazam dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet, chez les patients de 2 ans et plus pharmacorésistants.</p> <p>La Commission signale que le conditionnement, un flacon multi-doses avec deux dispositifs d'administration gradués en ml tandis que la posologie est exprimée en mg, nécessite une conversion (de mg en ml) favorisant le risque d'erreur médicamenteuse et de surdosage.</p> <p>La Commission souligne de plus l'importance de la clarté du libellé de la posologie sur la prescription médicale et de l'information adéquate des personnes en charge de la dispensation et de l'administration d'EPIDYOLEX (cannabidiol), comprenant les professionnels de santé et aussi l'entourage de l'enfant.</p>

La Commission salue la disponibilité des données cliniques issues de 4 études de phases III internationales randomisées en double-aveugle ayant évalué l'efficacité de EPIDYOLEX (cannabidiol) dans ces maladies rares et pédiatriques.

► Conditionnements

Afin de diminuer le risque d'erreur médicamenteuse et de surdosage lié au conditionnement, la Commission souhaite la mise à disposition d'un dispositif d'administration plus adapté aux posologies de l'AMM avec une graduation en mg. La Commission souligne de plus l'importance de la clarté du libellé de la posologie sur la prescription médicale et de l'information adéquate des personnes en charge de la dispensation et de l'administration d'EPIDYOLEX (cannabidiol), comprenant les professionnels de santé et aussi l'entourage de l'enfant.

► Demandes de données

La Commission souhaite la mise en place d'un suivi de cohorte des patients traités par EPIDYOLEX (cannabidiol) en France permettant de :

- décrire leurs caractéristiques,
- décrire la pratique clinique,
- observer l'évolution des patients sous traitement en termes d'efficacité (notamment en termes de réduction des crises convulsives/avec chute selon le syndrome, détérioration neurocognitive et impact sur le développement psychomoteur) et de tolérance sur une durée minimale de 12 à 24 mois.

La Commission recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence et de compétence des épilepsies rares. La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximum de 5 ans en vue d'une réévaluation.

Dans ce même temps, la Commission souhaite par ailleurs être destinataire des résultats de l'analyse finale de l'étude internationale de suivi en ouvert GWPCARE5.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité EPIDYOLEX 100 mg/ml, solution buvable à base de cannabidiol sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication suivante : « EPIDYOLEX (cannabidiol) est indiqué 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. ». Le laboratoire revendique l'inscription dans une indication restreinte de l'AMM à savoir uniquement chez les patients pharmacorésistants.

Le cannabidiol est un phytocannabinoïde issu de la plante *Cannabis sativa*. Il s'agit d'un des composants majeurs de la plante en termes de concentration avec le delta-9-tetrahydrocannabinol (ou THC). Les mécanismes précis par le biais desquels le cannabidiol exerce ses effets anticonvulsivants chez l'humain ne sont pas connus. Le cannabidiol n'exerce pas son effet anticonvulsivant par le biais de l'interaction avec les récepteurs cannabinoïdes. Le cannabidiol réduit l'hyperexcitabilité des neurones en modulant le calcium intracellulaire via les récepteurs GPR55 (G protein-coupled receptor 55) et TRPV-1 (transient receptor potential vanilloid 1) ainsi qu'en modulant la signalisation induite par l'adénosine par le biais de l'inhibition de la recapture de l'adénosine via l'ENT-1 (équilibrative nucleoside transporter 1). Comparativement au dronabinol (THC de synthèse), le cannabidiol comporte un faible risque d'abus potentiel (cf. rubrique « 5.1. Propriétés pharmacodynamiques » du RCP d'EPIDYOLEX (cannabidiol)).

EPIDYOLEX (cannabidiol) a obtenu l'AMM dans l'indication concernée le 19 septembre 2019. Cette spécialité a fait l'objet d'ATU nominatives depuis décembre 2018 dans une indication plus restreinte que celle de l'AMM actuelle à savoir : « chez des patients âgés de 2 ans et plus, en adjuvant au clobazam et en association à au moins un traitement antiépileptique, dans le traitement des convulsions insuffisamment contrôlées par les traitements actuels :

- dans le syndrome de Lennox-Gastaut
- dans le syndrome de Dravet »

A noter que cette ATU nominative s'accompagne¹ :

- du statut de médicament stupéfiant du cannabidiol avec une prescription limitée à 28 jours ;
- d'une prescription hospitalière réservée aux spécialistes en neurologie et en neuropédiatrie ;
- de la nécessité d'une surveillance hépatique rapprochée.

Les critères d'octroi de l'ATU et les modalités de prescription et de suivi sont détaillés sur le site de l'ANSM.

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« EPIDYOLEX (cannabidiol) est indiqué 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. »

03 POSOLOGIE

« Le traitement par EPIDYOLEX doit être instauré et supervisé sous la surveillance de médecins expérimentés dans le traitement de l'épilepsie.

La dose initiale recommandée de cannabidiol est de 2,5 mg/kg en deux prises par jour (5 mg/kg/jour) pendant une semaine. Au bout d'une semaine, la dose doit être augmentée à une dose d'entretien de 5 mg/kg deux fois par jour (10 mg/kg/jour). Selon la réponse clinique et la tolérance individuelles, chaque dose pourra être augmentée chaque semaine par paliers de 2,5 mg/kg deux fois par jour (5

¹ ANSM. <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/EPIDYOLEX-nbsp-100-mg-ml-solution-buvable> [accédé le 29/11/2019]

mg/kg/jour) jusqu'à une dose maximale recommandée de 10 mg/kg deux fois par jour (20 mg/kg/jour).

Toute augmentation de dose supérieure à 10 mg/kg/jour, jusqu'à la dose maximale recommandée de 20 mg/kg/jour, doit être adaptée en fonction du bénéfice et du risque individuels attendu et conformément au protocole de surveillance (voir rubrique 4.4 du RCP).

Chaque boîte d'EPIDYOLEX est fournie avec :

- Deux seringues de 1 mL avec des graduations de 0,05 mL (chaque palier de 0,05 mL correspond à 5 mg de cannabidiol)
- Deux seringues de 5 mL avec des graduations de 0,1 mL (chaque palier de 0,1 mL correspond à 10 mg de cannabidiol)

Si la dose calculée est de 100 mg (1 mL) ou moins, la plus petite seringue de 1 mL devra être utilisée.

Si la dose calculée est supérieure à 100 mg (1 mL), la plus grande seringue de 5 mL devra être utilisée.

La dose calculée doit être arrondie au palier le plus proche.

Arrêt du traitement

Si le traitement par cannabidiol doit être interrompu, la dose devra être diminuée progressivement. Dans les essais cliniques, l'arrêt du traitement par cannabidiol consistait à diminuer la dose d'environ 10 % par jour pendant 10 jours (voir rubrique 4.4 du RCP). Une diminution plus lente ou plus rapide de la dose peut être requise, selon l'indication clinique, à la discrétion du prescripteur.

Oubli de doses

En cas d'oubli d'une ou de plusieurs doses, les doses oubliées ne doivent pas être compensées. L'administration se poursuivra selon le calendrier d'administration habituel. En cas d'oubli de doses pendant plus de 7 jours, une nouvelle titration jusqu' à la dose thérapeutique sera nécessaire.

Populations particulières

- *Patients âgés (65 ans et plus)*

La sécurité et l'efficacité du cannabidiol chez les patients de 65 ans et plus n'ont pas été établies.

En règle générale, la sélection de la dose chez un patient âgé se fera avec prudence, en commençant habituellement par la dose la plus faible en tenant compte de la fréquence plus élevée d'atteinte hépatique, rénale ou cardiaque ainsi que des maladies sous-jacentes ou des traitements concomitants (voir rubriques 4.4 « Atteinte hépatocellulaire » et 5.2. du RCP).

- *Insuffisance rénale*

Le cannabidiol peut être administré à des patients atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère sans adaptation de la dose (voir rubrique 5.2 du RCP). Il n'y a pas de données chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale. On ne sait pas si le cannabidiol est dialysable.

- *Insuffisance hépatique*

Le cannabidiol ne nécessite aucune adaptation posologique chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A).

Il doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) ou sévère (Child-Pugh C). Une dose initiale plus faible est recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère. L'adaptation posologique doit être réalisée selon les instructions contenues dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Adaptations posologiques chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée à sévère

Insuffisance hépatique	Dose initiale	Dose d'entretien	Dose maximale recommandée
Modérée	1,25 mg/kg deux fois par jour (2,5 mg/kg/jour)	2,5 mg/kg deux fois par jour (5 mg/kg/jour)	5 mg/kg deux fois par jour (10 mg/kg/jour)
Sévère	0,5 mg/kg deux fois par jour (1 mg/kg/jour)	1 mg/kg deux fois par jour (2 mg/kg/jour)	2 mg/kg deux fois par jour (4 mg/kg/jour)*

*Des doses plus élevées de cannabidiol peuvent être envisagées chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère lorsque les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques.

- *Population pédiatrique*

L'utilisation de cannabidiol chez les enfants de moins de 6 mois n'est pas justifiée.

La sécurité et l'efficacité de cannabidiol chez les enfants âgés de 6 mois à 2 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Adaptations posologiques d'autres médicaments utilisés en association au cannabidiol

Un médecin expérimenté dans le traitement des patients recevant plusieurs antiépileptiques évaluera la nécessité d'adaptations posologiques spécifiques du cannabidiol ou du(des) médicament(s) associé(s) afin de tenir compte des éventuelles interactions médicamenteuses (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP).

04 BESOIN MEDICAL

04.1 Crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut^{2,3,4}

Le syndrome de Lennox-Gastaut est une forme rare et sévère d'encéphalopathie épileptique pharmacorésistante apparaissant le plus fréquemment entre l'âge de 3 et 5 ans. Son incidence est estimée à 0,1/100 000 cas par an et sa prévalence à 15/100 000 en Europe⁵ avec une survenue un peu plus fréquente chez le garçon. L'étiologie du syndrome de Lennox-Gastaut est dans la majorité des cas connue (70 à 80%) avec des patients ayant des antécédents ou une atteinte cérébrale existante (retard neurologique, encéphalite, autre forme d'épilepsie tel que le syndrome de West...)

Le tableau clinique est caractérisé par la triade symptomatique suivante :

- la présence de multiples types de crises, souvent toniques, entraînant le plus souvent des crises avec chutes de l'enfant et risque de blessure,
- un tracé EEG caractéristique associant des pointes-ondes lentes, diffuses, intercritiques (<3 Hz) lors de la veille, et des rythmes rapides (10 Hz) pendant le sommeil,
- un ralentissement du développement intellectuel et des troubles de la personnalité et comportementaux (hyperactivité, agressivité et traits autistiques).

La répétition et l'intensification des crises ainsi que les troubles associés impactent fortement la qualité de vie des patients et des aidants.

La fréquence des crises diminue avec l'âge avec néanmoins un retard cognitif observé pour la majorité des patients.

La prise en charge actuelle du syndrome de Lennox-Gastaut repose sur la mise en place rapide d'un traitement antiépileptique symptomatique afin de réduire la fréquence et l'intensité des crises, prenant en compte un contexte de pharmacorésistance important observé dans cette maladie. Le valproate de sodium est recommandé en traitement de 1^{ère} intention. La lamotrigine est ajoutée au traitement lorsque le valproate de sodium en monothérapie n'est pas assez efficace, ou mal toléré. Les autres molécules ayant l'AMM dans le syndrome de Lennox-Gastaut sont le topiramate, le rufinamide, le clonazépam, le felbamate et le clobazam avec des profils de tolérance différents.

A noter que plusieurs antiépileptiques actuellement disponibles sont contre-indiqués dans le syndrome de Lennox-Gastaut car pouvant provoquer une aggravation des crises (carbamazépine, gabapentine, oxcarbazépine, pregabaline, tiagabine, vigabatrine).

04.2 Crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet^{4,6}

Le syndrome de Dravet ou épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN) est une forme rare et sévère d'encéphalopathie épileptique pharmacorésistante apparaissant dans la première année de vie, principalement vers l'âge de 5 mois. Sa prévalence est estimée à 2,5/100 000 naissances⁵ avec deux fois plus de garçons touchés que de filles. Le syndrome de Dravet est dans la majorité des cas (70 à 85%) d'origine génétique dû à une mutation du gène SCN1A entraînant un

² Orphanet. https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=2382 [accédé le 13/01/2020]

³ https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Urgences_Lennox-Gastaut.pdf

⁴ NICE. Guideline. Epilepsies: diagnosis and management. Actualisée en octobre 2019.

⁵ Les Cahiers d'Orphanet - Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques - Janvier 2019 - Numéro 1 http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf

⁶ Orphanet. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Dravet-FRfrPub10307v01.pdf>

dysfonctionnement des canaux sodiques voltage-dépendant et contribuant à des perturbations de la transmission nerveuse, à l'origine de l'épilepsie et du retard de développement. Ces mutations du gène SCN1A sont dans la majorité des cas des mutation de novo.

Le tableau clinique est principalement caractérisé par la survenue de crises d'épilepsie dès la première année, souvent déclenchées par une infection, de la fièvre ou une vaccination. Les crises peuvent être généralisées ou unilatérales et de différents types (principalement tonico-cloniques ou cloniques la première année puis pouvant associer d'autres types de crises les années suivantes : myoclonies, absences...). Les crises répétées, notamment la première année, peuvent conduire à un état de mal épileptique engageant le pronostic vital de l'enfant et constituant une urgence pédiatrique. Le syndrome de Dravet entraîne un décès prématuré dans 15 % des cas environ avec comme principales causes de décès : l'état de mal épileptique, une infection ou un accident dû à une crise voire à une mort subite. Les crises se poursuivent dans l'enfance à une fréquence plus ou moins élevée puis deviennent moins importantes à partir de l'adolescence.

Les crises d'épilepsie sont associées à un retard de développement généralement évident après l'âge de deux ans avec des difficultés de langage observées, une mauvaise coordination des mouvements et des troubles du comportement, s'intensifiant avec le temps et évoluant vers un déficit intellectuel. Le déficit intellectuel est à l'origine de troubles de la concentration, de l'attention, ou de troubles de la mémoire d'importance variable. La moitié des enfants présentent un déficit sévère. La répétition et l'intensification des crises ainsi que les troubles associés impactent fortement la qualité de vie des patients et des aidants.

A la différence du syndrome de Lennox-Gastaut, les patients atteints de syndrome de Dravet ne présentent pas de tracé à l'EEG caractéristique.

La prise en charge actuelle du syndrome de Dravet repose sur la mise en place rapide d'un traitement antiépileptique symptomatique afin de réduire la fréquence et l'intensité des crises, prenant en compte un contexte de pharmacorésistance important observé dans cette maladie. Le valproate de sodium associé à des benzodiazépines (clobazam ou lorazépam) est recommandé en traitement de 1^{ère} intention. L'association du valproate avec le topiramate peut également être efficace, mais le topiramate ne peut être utilisé qu'à partir de l'âge de deux ans. Le stiripentol (DIACOMIT) a l'AMM spécifiquement chez les patients atteints du syndrome de Dravet en association au valproate de sodium et au clobazam dans le traitement des convulsions tonico-cloniques généralisées insuffisamment contrôlées par l'association clobazam/valproate de sodium. A noter que plusieurs antiépileptiques actuellement disponibles sont contre-indiqués dans le syndrome de Dravet car pouvant provoquer une aggravation des crises (carbamazépine, gabapentine, lamotrigine, oxcarbazépine, phénytoïne, prégabaline, tiagabine ou vigabatrine).

04.3 Besoin médical dans ces deux indications

Prenant en compte les alternatives médicamenteuses limitées, il existe un besoin médical important à disposer de médicaments efficaces dans le syndrome de Lennox-Gastaut et dans le syndrome de Dravet pour diminuer la fréquence et l'intensité des crises des cas résistants au prix d'effets secondaires maîtrisés. Le besoin médical est actuellement très partiellement couvert.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents d'EPIDYOLEX (cannabidiol) sont les molécules indiquées dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet, chez les patients âgés de 2 ans et plus.

05.1 Médicaments

► Médicaments indiqués dans le syndrome de Lennox-Gastaut

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
DEPAKINE- MICROPAKINE LP et ses génériques (valproate de sodium) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	Chez l'adulte et l'enfant : soit en monothérapie, soit en association à un autre antiépileptique : traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut.	08/06/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
EPITOMAX et ses génériques (topiramate) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	En association aux autres antiépileptiques chez l'enfant à partir de 2 ans, l'adolescent et l'adulte dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées, ainsi que dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut [...]	27/09/2017 (RI)	Important	Sans objet	Oui

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
INOVELON (rufinamide) <i>Eisai SAS</i>	Non	Traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés de 1 an à moins de 4 ans.	06/11/2019 (EI)	Important	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données de pharmacocinétique chez l'enfant âgé de 1 à moins de 4 ans comparables à celle de la population des patients âgés de 4 ans et plus, population pour laquelle l'efficacité du rufinamide a été démontrée vs placebo en termes de réduction de la fréquence totale des crises, réduction de la fréquence des crises toniques-atoniques et diminution de la sévérité des crises, - de l'absence de supériorité démontrée versus d'autres traitements antiépileptiques sur un score comportemental (critère principal), dans l'étude de phase III randomisée, comparative, en ouvert, ayant inclus un faible effectif de patients âgés de 1 an à moins de 4 ans, - de l'absence de donnée de bon niveau de preuve sur la qualité de vie des patients ou des aidants, <p>la Commission considère qu'INOVELON n'apporte pas d'ASMR dans la prise en charge.</p>	Non
		Traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez les patients âgés de 4 ans ou plus.	20/05/2015 (RI)	Important	Sans objet	Oui

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
LAMICTAL et ses génériques (lamotrigine) <i>GlaxoSmithKline</i>	Non	<u>Adultes et adolescents âgés de 13 ans et plus</u> : Crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut. Lamictal est administré en association à un autre traitement mais peut être l'antiépileptique de 1 ^{ère} intention dans le syndrome de Lennox- Gastaut. <u>Enfants et adolescents de 2 à 12 ans</u> : Traitement en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques et les crises associées à un syndrome de Lennox-Gastaut.	02/10/2013 (RI)	Important	Sans objet	Oui
RIVOTRIL 2 mg, comprimé quadrisécable et 2,5 mg/ml, solution buvable en gouttes (clonazépam) <i>Roche</i>	Non	Chez l'adulte et chez l'enfant, soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre antiépileptique : traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut	05/07/2017 (RI)	<u>Solution buvable</u> : Important. <u>Comprimé</u> : Important chez l'enfant et Modéré chez l'adulte	Sans objet	Oui
TALOXIA (felbamate) <i>MSD France</i>	Non	[...] TALOXIA peut être prescrit dans l'indication suivante après une évaluation soigneuse du rapport B/R [...]: Traitement du syndrome de Lennox-Gastaut de l'adulte et de l'enfant à partir de 4 ans , non contrôlé par les autres anti-épileptiques appropriés disponibles [...]	22/06/1994 (Inscription)	NA	NA	Oui

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
URBANYL 10 et 20 mg, comprimé (clobazam) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	En association à un autre antiépileptique, chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans : traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
LIKOZAM (clobazam) <i>Advicenne</i>	Non	En association à un autre antiépileptique chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans , lorsque le traitement avec un ou plusieurs antiépileptiques est inefficace : traitement des épilepsies partielles simples ou complexes, avec ou sans généralisation secondaire et traitement de tous les types d'épilepsie généralisée (crises toniques/cloniques, crises myocloniques, crises d'absence).	21/09/2016 (Inscription)	Important dans le traitement de l'épilepsie partielle ou généralisée, en association à un autre antiépileptique chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, en cas d'échec de deux monothérapies consécutives. [...]	La Commission reconnaît l'intérêt de la forme en suspension buvable du clobazam, particulièrement chez les patients pour qui la forme en comprimés n'est pas adaptée ainsi que chez les enfants âgés de 6 ans ou moins. Cependant, compte tenu de : - l'absence de comparaison d'efficacité entre le clobazam sous forme de comprimés et le clobazam sous sa forme en suspension buvable chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, - l'absence de données d'efficacité du clobazam sous sa forme en suspension buvable chez l'enfant de plus de 2 ans à 6 ans, LIKOZAM, en association avec un autre traitement antiépileptique n'apporte pas d'ASMR dans la stratégie de traitement de l'épilepsie partielle ou généralisée chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, qui comprend notamment le clobazam sous forme de comprimés au-delà de 6 ans, en cas d'échec de deux monothérapies consécutives	Post-ATU dans l'indication : suivante : « en association avec un autre traitement antiépileptique : traitement des épilepsies partielles simples ou complexes et des épilepsies généralisées résistantes, lorsque les autres associations appropriées se sont révélées inefficaces ou mal tolérées chez l'enfant, ainsi que chez l'adulte ayant des difficultés de déglutition ».

*classe pharmaco-thérapeutique, ASMR : amélioration du service médical rendu, EI : extension d'indication, SMR : service médical rendu, RI : renouvellement d'inscription

► Médicaments indiqués dans le syndrome de Dravet

Seule la spécialité DIACOMIT (stiripentol) dispose d'une indication spécifique dans le syndrome de Dravet. Les autres molécules citées par les recommandations nationales (Orphanet)⁶ et les recommandations du NICE⁴ dans le traitement du syndrome de Dravet sont les suivantes : le valproate de sodium, le topiramate et le clobazam.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
DIACOMIT (stiripentol) <i>Biocodex</i>	Non	Indiqué en association au valproate de sodium et au clobazam dans le traitement des convulsions tonico-cloniques généralisées chez des patients atteints d'une épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN, syndrome de Dravet) et insuffisamment contrôlées par l'association clobazam/valproate de sodium.	19/07/2017 (RI)	Important	Sans objet	Oui
DEPAKINE-MICROPAKINE LP et ses génériques (valproate de sodium) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	Chez l'adulte et l'enfant : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique : Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut.	08/06/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
EPITOMAX et ses génériques (topiramate) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	En association aux autres antiépileptiques chez l'enfant à partir de 2 ans, l'adolescent et l'adulte dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ou dans les crises tonico-cloniques généralisées, ainsi que dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut [...]	27/09/2017 (RI)	Important	Sans objet	Oui
URBANYL (clobazam)	Non	URBANYL 10 et 20 mg, comprimé : En association à un autre traitement antiépileptique, chez l'adulte et	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui

Sanofi-Aventis		chez l'enfant de plus de 6 ans : Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, spasmes infantiles et syndrome de Lennox-Gastaut				
LIKOZAM (clobazam) Advicenne	Non	Likozam peut être utilisé en association avec un autre traitement antiépileptique chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans , lorsque le traitement avec un ou plusieurs antiépileptiques est inefficace : traitement des épilepsies partielles simples ou complexes, avec ou sans généralisation secondaire et traitement de tous les types d'épilepsie généralisée (crises toniques/cloniques, crises myocloniques, crises d'absence).	21/09/2016 (Inscription)	Important dans le traitement de l'épilepsie partielle ou généralisée, en association avec un autre traitement antiépileptique chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, en cas d'échec de deux monothérapies consécutives. [...]	La Commission reconnaît l'intérêt de la forme en suspension buvable du clobazam, particulièrement chez les patients pour qui la forme en comprimés n'est pas adaptée ainsi que chez les enfants âgés de 6 ans ou moins. Pendant, compte tenu de : - l'absence de comparaison d'efficacité entre le clobazam sous forme de comprimés et le clobazam sous sa forme en suspension buvable chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans, - l'absence de données d'efficacité du clobazam sous sa forme en suspension buvable chez l'enfant de plus de 2 ans à 6 ans, LIKOZAM, en association avec un autre traitement antiépileptique n'apporte pas d'ASMR dans la stratégie de traitement de l'épilepsie partielle ou généralisée chez les adultes ou les enfants de plus de 2 ans, qui comprend notamment le clobazam sous forme de comprimés au-delà de 6 ans, en cas d'échec de deux monothérapies consécutives	Post-ATU dans l'indication : suivante seulement « en association avec un autre traitement antiépileptique : traitement des épilepsies partielles simples ou complexes et des épilepsies généralisées résistantes, lorsque les autres associations appropriées se sont révélées inefficaces ou mal tolérées chez l'enfant, ainsi que chez l'adulte ayant des difficultés de déglutition ».

*classe pharmaco-thérapeutique, RI : renouvellement d'inscription

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Le régime cétogène et la stimulation du nerf vague sont des traitements de recours, en cas d'échec des traitements médicamenteux, chez les patients atteints de syndrome de Lennox-Gastaut ou de syndrome de Dravet.

La chirurgie palliative de type callosotomie est indiquée en dernier recours après échec médicamenteux dans le syndrome de Lennox-Gastaut.

Ne se situant pas au même stade de la stratégie thérapeutique, ces alternatives ne sont donc pas considérées comme des comparateurs cliniquement pertinents d'EPIDYOLEX (cannabidiol).

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de EPIDYOLEX (cannabidiol) sont les médicaments cités dans les tableaux ci-dessus selon l'indication concernée.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

EPIDYOLEX (cannabidiol) a obtenu une AMM européenne dans l'indication concernée par cette évaluation ainsi qu'une AMM aux Etats-Unis dans l'indication suivante : « *For the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome in patients two years of age and older* ». Malgré l'absence de mention spécifique de l'association avec le clobazam dans le libellé d'indication, le RCP américain précise néanmoins les précautions à prendre en termes d'ajustement de dose en cas d'association du cannabidiol avec le clobazam et le valproate notamment au regard des atteintes hépatiques, suggérant une possible utilisation concomitante.

Les informations de prise en charge d'EPIDYOLEX (cannabidiol) sont présentées ci-dessous.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui (18/12/2019)	NICE (18/12/2019) : « Cannabidiol with clobazam is recommended as an option for treating seizures associated with Dravet syndrome or Lennox-Gastaut syndrome in people aged 2 years and older, only if the frequency of convulsive seizures is checked every 6 months, and cannabidiol is stopped if the frequency has not fallen by at least 30% compared with the 6 months before starting treatment »
Allemagne	En cours	Population de l'AMM
Espagne		
Italie		
Pays-Bas	Non (demande à venir)	-
Belgique		

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de la spécialité EPIDYOLEX (cannabidiol) repose sur les données suivantes fournies par le laboratoire :

- 4 études cliniques de phase III, de schémas similaires, randomisées en double-aveugle ayant évalué l'efficacité du cannabidiol par rapport au placebo, tous deux en adjuvant d'un traitement conventionnel, parmi lesquelles :
 - o 2 études (GWPCARE1-B⁷ et GWPCARE2 (non publiée)) dans le traitement des crises associées au syndrome de Dravet chez l'enfant
 - o 2 études (GWPCARE3⁸ et GWPCARE4⁹) dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez l'enfant et l'adulte
- les résultats intermédiaires d'une étude de suivi en ouvert (GWPCARE5^{10,11}) ayant inclus les patients ayant complété la période de traitement des études précitées et dont l'objectif a été d'évaluer la tolérance à long terme du cannabidiol chez ces patients (syndrome de Dravet et syndrome de Lennox-Gastaut inclus). Compte-tenu de l'objectif de cette étude, les résultats ont été présentés en rubrique « 07.2. Tolérance » de cet avis.
- les données issues d'un programme d'accès précoce (« expanded access program ») aux Etats-Unis¹² ayant eu pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité à long terme du cannabidiol chez l'enfant et l'adulte pharmacorésistant au traitement du syndrome de Lennox-Gastaut ou du syndrome de Dravet. Cette étude étant non comparative et les doses de cannabidiol utilisées étant supérieures à celles autorisées par l'AMM d'EPIDYOLEX (cannabidiol), les données ne seront pas décrites par la suite.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etudes dans le syndrome de Dravet chez l'enfant

7.1.1.1 Méthodes des études GWPCARE1-B et GWPCARE2

Référence	GWPCARE1 – Partie B ¹³	GWPCARE2 (non publiée)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02091375	N° d'enregistrement : NCT02224703
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du cannabidiol par rapport au placebo en termes d'efficacité en tant que traitement antiépileptique adjuvant.	
Type de l'étude	Étude de phase III de supériorité multicentrique, contrôlée, randomisée en double-aveugle en groupe parallèles, comparative versus placebo <u>Etude stratifiée sur l'âge</u> : 2 à 5 ans, 6 à 12 ans et 13 à 18 ans inclus	
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 30 mars 2015	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 13 avril 2015

⁷ Devinsky O, Cross JH, Laux L et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. N Engl J Med. 2017 ; 376 : 2011-20

⁸ Devinsky O, Patel AD, Cross JH et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox–Gastaut syndrome. N Engl J Med. 2018; 378 : 1888-97.

⁹ Thiele EA, Marsh ED, French JA et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2018 ; 391 : 1085-96.

¹⁰ Devinsky O, Nabbout R, Miller I et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. Epilepsia. 2018 60 : 294-302.

¹¹ Thiele E, Marsh E, Mazurkiewicz-Beldzinska M et al. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. Epilepsia. 2019 ; 60 :419-28.

¹² Laux LC, Bebin EM, Checketts D et al. CBD EAP study group. Long-term safety and efficacy of cannabidiol in children and adults with treatment resistant Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome: Expanded access program results. Epilepsy Res. 2019 ; 154 : 13-20

¹³ L'étude GWPCARE 1 a comporté deux parties (A et B). La partie A correspondait à une étude de recherche de dose et ne sera par conséquent pas détaillée compte-tenu de son objectif.

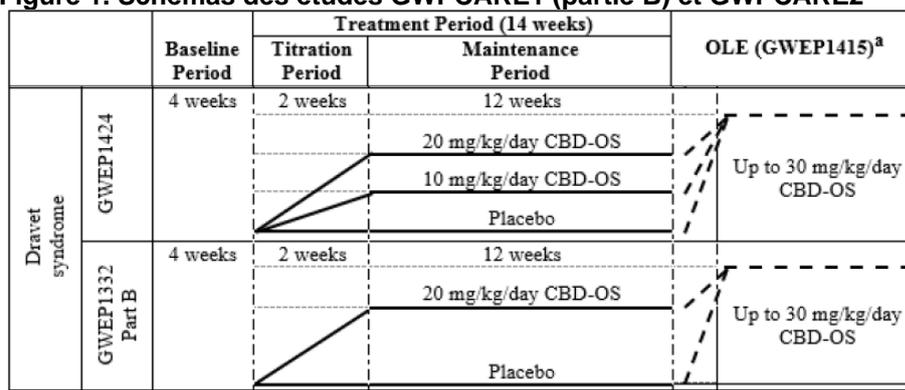
	Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 26 novembre 2015 Etude conduite dans 23 centres dans 4 pays : Etats-Unis, Pologne, Royaume-Uni et France (4 centres incluant 18 patients)	Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 9 avril 2018 Etude conduite dans 38 centres dans 6 pays : Etats-Unis, Espagne, Pologne, Australie, Israël et Pays-Bas
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - âge de 2 à 18 ans inclus ; - antécédents documentés de syndrome de Dravet non complètement contrôlé par les médicaments anti-épileptiques utilisés¹⁴ ; - patient ayant ≥ 4 crises convulsives (<i>i.e.</i> tonico-cloniques, toniques, cloniques, atoniques) pendant les 28 jours de la période d'inclusion¹⁴ ; - patient prenant 1 ou plusieurs médicaments anti-épileptique à une dose stable depuis au moins 4 semaines ; - tous les médicaments/interventions anti-épileptiques (dont régime cétoène et stimulation du nerf vague) étaient stables durant les 4 semaines précédant l'étude ; - remplissage du journal téléphonique interactif IVRS ((Interactive voice response system) pendant au moins 25 jours de la période d'inclusion 	
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - symptômes cliniquement pertinents ou maladie cliniquement significative, autre que l'épilepsie, dans les 4 semaines avant l'inclusion ou la randomisation ; - anomalies cliniquement pertinentes à l'ECG ; - antécédent ou présence d'alcoolisme ou toxicomanie au cours des 2 dernières années ou consommation journalière ≥ 5 boissons alcoolisées et ne souhaitant pas s'abstenir ; - utilisation ou antécédent d'utilisation de cannabis à des fins récréatives ou médicinales, ou de médicaments à base de cannabinoïdes synthétiques (y compris Sativex) au cours des 3 mois précédant l'étude et ne souhaitant pas s'abstenir ; - antécédent de symptômes (<i>i.e.</i> vertiges, étourdissements, vision floue, palpitations, fatigue, syncope) liés à une hypotension artérielle due à des changements posturaux ; - patient prenant du felbamate et l'ayant pris depuis moins d'1 an avant l'inclusion ; - atteinte hépatique significative¹⁵ ; - antécédent de comportement ou de pensée suicidaire de type 4 ou 5 sur l'échelle d'évaluation Columbia-Suicide Severity Rating Scale à l'inclusion 	
Schéma de l'étude	<p>La randomisation a été stratifiée par groupes d'âge (2-5 ans, 6-12 ans et 13-18 ans). L'étude a comporté plusieurs périodes (cf. figure 1 ci-dessous) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une période d'inclusion de 4 semaines à l'issue de laquelle les patients éligibles ont été ensuite randomisés ; - une randomisation avec selon l'étude : <ul style="list-style-type: none"> o GWPCARE1 (partie B) : selon un ratio 1 :1 dans le groupe cannabidiol 20 mg/kg/j ou dans le groupe placebo o GWPCARE2 : selon un ratio 2 : 2 : 1 :1 dans un des quatre groupes de traitement : cannabidiol 10 mg/kg/j, cannabidiol 20 mg/kg/j, placebo (à volume équivalent à la dose de 10 mg/kg/jour ou 20 mg/kg/jour) - une période de traitement de 14 semaines avec : <ul style="list-style-type: none"> o une phase de titration de dose de 11 jours à 20 mg/kg/j (ou équivalent en volume de placebo) ou de 7 jours à 10 mg/kg/j (ou équivalent en volume placebo) selon la dose étudiée, o une phase d'entretien de 12 semaines à la dose fixée (20 ou 10 mg/kg/j) - une période de suivi de 4 semaines 	

¹⁴ Le diagnostic de syndrome de Dravet et la vérification des types de crises des patients inclus ont également été confirmés par un comité de relecture indépendant selon un protocole standardisé.

¹⁵ L'atteinte hépatique significative a été définie selon l'étude par la présence d'un des critères suivants :

- GWPCARE1 :
 - o ALAT > 5 xLSN (limite supérieure normale) **et** bilirubine totale > 2 xLSN
 - o ALAT ou ASAT >3 xLSN **et** (bilirubine totale > 2 x LSN ou INR > 1,5)
- GWPCARE2 :
 - o ALAT ou ASAT > 5 xLSN
 - o ALAT ou ASAT > 3 xLSN **et** (bilirubine totale > 2 x LSN ou INR > 1,5)
 - o ALAT ou ASAT >3 xLSN avec présence de fatigue, nausées, vomissements, douleur ou sensibilité du quadrant abdominal supérieur droit, fièvre, éruption cutanée, et/ou éosinophilie (>5%)

Figure 1. Schémas des études GWPCARE1 (partie B) et GWPCARE2



A la fin de la période de traitement, les patients ont eu la possibilité de poursuivre le traitement par cannabidiol au cours d'une étude de suivi en ouvert (GWPCARE5) selon un protocole distinct. Les patients n'entrant pas de suite dans GWPCARE5 ont eu une réduction progressive de dose (10% par jour pendant 10 jours).

<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir par voie orale (solution buvable) en 2 prises/j :</p> <p><u>Groupe cannabidiol</u> : cannabidiol à la dose d'entretien de 20 mg/kg/jour suite à une titration</p> <p><u>Groupe placebo</u> : placebo</p>	<p>Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 2 : 2 : 1 : 1) pour recevoir par voie orale (solution buvable) en 2 prises/j :</p> <p><u>Groupe cannabidiol 10 mg/kg/j</u> : cannabidiol à la dose d'entretien de 10 mg/kg/jour après titration</p> <p><u>Groupe cannabidiol 20 mg/kg/j</u> : cannabidiol à la dose d'entretien de 20 mg/kg/jour après titration.</p> <p><u>Groupe placebo</u> : placebo à volume équivalent à la dose de 10 mg/kg/jour ou 20 mg/kg/jour</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Variation de la fréquence totale des crises <u>convulsives</u> (i.e. tonico-cloniques, toniques, cloniques et atoniques) pendant la période de traitement (de 14 semaines) par rapport à l'inclusion (mesure dans la population ITT)¹⁶</p>	
<p>Principaux critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement hiérarchisés¹⁷ évalués pendant la période de traitement</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pourcentage de patients avec une réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des crises <u>convulsives</u> par rapport à l'inclusion - pourcentage de patients avec une réduction $\geq 25\%$, $\geq 75\%$, ou 100% de la fréquence des crises <u>convulsives</u> par rapport à l'inclusion - effectifs de patients avec en termes de fréquence des crises <u>convulsives</u> par rapport à l'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> o une aggravation (i.e. augmentation $>25\%$) o sans changement (i.e. variation entre -25% et $+25\%$) o une amélioration (i.e. réduction de $25\%-50\%$, $50\%-75\%$, ou $>75\%$) 	<p><u>Critères de jugement hiérarchisés</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - variation de la fréquence totale des crises (<u>toutes crises confondues</u>) - pourcentage de patients avec une réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des crises <u>convulsives</u> par rapport à l'inclusion - score d'impression globale de changement selon l'aidant CGIC²² <p><u>Critères de jugement non hiérarchisés</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - effectifs de patients avec en termes de fréquence des crises <u>convulsives</u> par rapport à l'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> o une aggravation (i.e. augmentation $>25\%$ ou ≥ 0 à $\leq 25\%$) o une amélioration (i.e. réduction de >0 à $< 25\%$, $\geq 25\%$ à $< 50\%$, $\geq 50\%$ à $< 75\%$, ou $\geq 75\%$) - pourcentage de patients avec une réduction $\geq 25\%$ ou $\geq 75\%$ de la

¹⁶ Le nombre et le type de crises convulsives (toniques, cloniques, tonico-cloniques, ou atoniques) ont été évalués par le patient ou l'aidant quotidiennement tout au long de l'étude par journal téléphonique interactif IVRS.

¹⁷ Les critères de jugement secondaires ont été hiérarchisés uniquement dans le cadre de la soumission réglementaire européenne (inclusion dans le plan d'analyse statistique avant levée de l'aveugle des données).

	<ul style="list-style-type: none"> - variation en pourcentage de la fréquence totale des crises <u>non convulsives</u> par rapport à l'inclusion - variation en pourcentage de la fréquence des crises par type de crise par rapport à l'inclusion - variation des scores de troubles du sommeil¹⁸ et du score de l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS)¹⁹ - qualité de vie : QOLCE²⁰ - score Vineland-II²¹ - score CGIC²² 	<ul style="list-style-type: none"> fréquence des crises <u>convulsives</u> par rapport à l'inclusion - variation de la fréquence des crises <u>non-convulsives</u> - variation des scores de troubles du sommeil¹⁸ et du score de l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS)¹⁹ - qualité de vie : QOLCE²⁰ - score Vineland -II²¹ - instruments d'évaluation cognitive.
Taille de l'échantillon	Afin de mettre en évidence une différence de réduction moyenne de la fréquence des crises convulsives par rapport à l'inclusion d'au moins 32% entre les deux groupes de traitement, la réduction attendue dans le groupe placebo étant de 18% et celle dans le groupe cannabidiol de 50%, avec une puissance de 80%, un risque alpha bilatéral de 5% et un écart-type de 56%, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 100 patients au total.	Un nombre total de sujets nécessaires de 186 patients a été requis pour obtenir une puissance d'au moins 80%, avec un test de Wilcoxon-Mann-Whitney comparant deux distributions avec un niveau de signification bilatéral de 0,05. Le calcul a été basé sur une distribution gamma pour les groupes cannabidiol avec un paramètre d'échelle de 65,614 et un paramètre de forme de 1,0886, et une distribution gamma pour le groupe placebo avec un paramètre d'échelle de 40,887 et un paramètre de forme de 2,3059. Les paramètres d'échelle et de forme ont été calculées par des estimations du maximum de vraisemblance utilisant l'approximation de Newton-Raphson avec les données de l'étude GWPCARE1 – partie B.
Méthode d'analyse des résultats	<u>Hierarchisation des analyses</u>	
	<u>L'analyse a été hiérarchisée</u> sur les critères de jugement secondaires uniquement dans le cadre de la soumission réglementaire européenne suite à amendement.	<u>L'analyse a été hiérarchisée</u> par une procédure de type « gate-keeping » afin de gérer la multiplicité des tests <u>sur les quatre critères de jugement suivants</u> : <ul style="list-style-type: none"> - <u>Critère de jugement principal</u> : <ul style="list-style-type: none"> o 20 mg/kg/j vs placebo o puis 10 mg/kg/j vs placebo - <u>Critères de jugement secondaire</u> : <ul style="list-style-type: none"> o variation des crises (toutes crises) : 20 mg/kg/j vs placebo puis 10 mg/kg/j vs placebo o patients avec réduction ≥ 50 % des crises convulsives : 20 mg/kg/j vs placebo puis 10 mg/kg/j vs placebo

¹⁸ Le score d'interruption du sommeil (0-10 NRS) a été évalué par l'aidant sur une échelle de 0 (« dort extrêmement bien ») à 10 (« incapable de dormir »).

¹⁹ L'échelle de somnolence d'Epworth (ESS - Epworth Sleepiness Scale) évalue le niveau de somnolence diurne du patient ou sa propension moyenne à dormir dans la vie quotidienne. Il a été évalué par l'aidant sur une échelle de 0 (absence de somnolence) à 24 (somnolence diurne excessive).

²⁰ Le score de qualité de vie Quality of Life in Childhood Epilepsy (QOLCE) a été évalué par le parent ou l'aidant des patients âgés de 4 ans et plus. Il évalue un score global de qualité de vie et des sous-scores d'attention/concentration, langage et interactions sociales sur une échelle globale de 0 (pire qualité de vie) à 100 (meilleure qualité de vie) ;

²¹ Le score Vineland II est une échelle de comportement adaptatif du patient selon l'âge évaluant les comportements adaptatifs dans les domaines suivants : communication, compétence de la vie quotidienne, socialisation, motricité) et un sous-score des comportements mal adaptatifs. Le score global est évalué par l'aidant sur une échelle de 20 (niveau adaptatif le plus bas) à 160 (niveau adaptatif le plus élevé).

²² Le score d'impression globale de changement selon l'aidant CGIC (Caregiver Global Impression of Change) a été évalué par l'aidant selon la question suivante : « depuis que votre enfant a commencé son traitement, évaluez l'état de santé général de votre enfant ? » avec 7 types de réponses possibles : « énormément amélioré », « très amélioré », « légèrement amélioré », « absence de changement », « légèrement empiré », « très empiré », « énormément empiré ». Le score total varie de 1 (« énormément amélioré ») à 7 (« énormément empiré »).

		<ul style="list-style-type: none"> ○ score CGIC : 20 mg/kg/j vs placebo puis 10 mg/kg/j vs placebo <p>L'hypothèse nulle de chaque test a dû être rejetée au risque alpha bilatéral de 0,05 pour tester l'hypothèse du critère de jugement suivant.</p> <p>L'analyse hiérarchisée n'ayant pas été poursuivie sur les autres critères de jugement secondaires, ceux-ci sont considérés comme exploratoires.</p>
<p><u>Analyse principale</u></p>		
<p>L'analyse a été réalisée sur la population ITT.</p> <p>Le pourcentage de réduction de la fréquence des crises convulsives au cours de la période de traitement par rapport à la période d'inclusion a été calculé selon la formule suivante : (Fréquence pendant la période de traitement/Fréquence pendant la période d'inclusion-1) x100. La fréquence pendant chaque période d'observation a été estimée sur la moyenne sur 28 jours et calculée ainsi : (nombre de crises sur la période observée/nombre de jours enregistrés par journal téléphonique interactif IVRS lors de cette période) x28.</p> <p>Les données ont été analysées selon l'étude :</p> <ul style="list-style-type: none"> - GWPCARE1 : par un test de Wilcoxon-Mann-Whitney. L'estimation de la différence médiane entre le groupe cannabidiol et le groupe placebo, ainsi que l'IC_{95%}, ont été calculées en utilisant l'approche de Hodges-Lehmann. <p>GWPCARE2 : selon un modèle à effets mixtes avec mesures répétées modélisant le nombre de crises convulsives au cours de la période d'inclusion et de la période de traitement implémenté dans des modèles linéaires généraux avec distribution de réponse binomiale négative. Les groupes d'âge stratifiés, le temps, le groupe de traitement, et l'interaction groupe de traitement-temps ont été les variables à effets fixes et le patient a été la variable aléatoire. Le nombre de jours où les crises ont été déclarées, transformé en logarithme, a été inclus dans le modèle en tant qu'écart. La variable de temps correspondait à un indicateur pour la période d'inclusion et la période de traitement. Les ratios estimés des moyennes des moindres carrés pour la période de traitement par rapport à la période d'inclusion et leurs IC_{95%} ont été présentés pour chaque groupe de traitement. De plus, le rapport estimé entre chaque groupe cannabidiol et le groupe placebo et son IC_{95%} ont été présentés, ainsi que la valeur de p testant l'hypothèse nulle selon laquelle ce rapport était égal à 1.</p>		
<p><u>Populations d'analyses</u></p>		
<ul style="list-style-type: none"> - population ITT : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant des données d'efficacité collectées après la randomisation - population de tolérance : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement 		
<p><u>Analyses des critères de jugement secondaires :</u></p>		
<ul style="list-style-type: none"> • Le pourcentage de réduction de la fréquence des crises (toutes crises) a été calculé de la même manière que le critère de jugement principal. • Les pourcentages de patients avec une réduction des crises ≥ 50 % par rapport à l'inclusion, ont été cumulés par groupe de traitement et analysés par un test de Cochran–Mantel–Haenszel (CMH) stratifié par tranche d'âge. Ont été présentées : la différence de pourcentage et son IC_{95%}, l'estimation des Odds ratio (OR) (cannabidiol vs placebo), l'IC_{95%} de ces OR et la valeur de p de la différence obtenue avec le test CMH. • Score CGIC : les scores à la fin de la visite de traitement et à la dernière visite (si différente) ont été analysés par régression logistique ordinale. La modélisation des OR proportionnelles a été réalisée en incluant le groupe de traitement en tant que facteur fixe. L'OR estimé (cannabidiol par rapport au placebo), l'IC_{95%} pour l'OR et la valeur p testant l'hypothèse nulle selon laquelle OR est égal à 1, ont été présentés. L'analyse des données de la dernière visite a été considérée comme l'analyse principale. 		
<p><u>Des analyses en sous-groupes</u>, dont l'utilisation ou non du clobazam, ont été réalisées sans méthode d'ajustement de la multiplicité des tests et sont donc <u>considérées comme exploratoires</u>.</p>		

Gestion des données manquantes : en cas de retrait du patient de l'étude pendant la période de traitement, le critère principal a été calculé à partir de toutes les données disponibles avant le retrait du patient.

7.1.1.2 Résultats

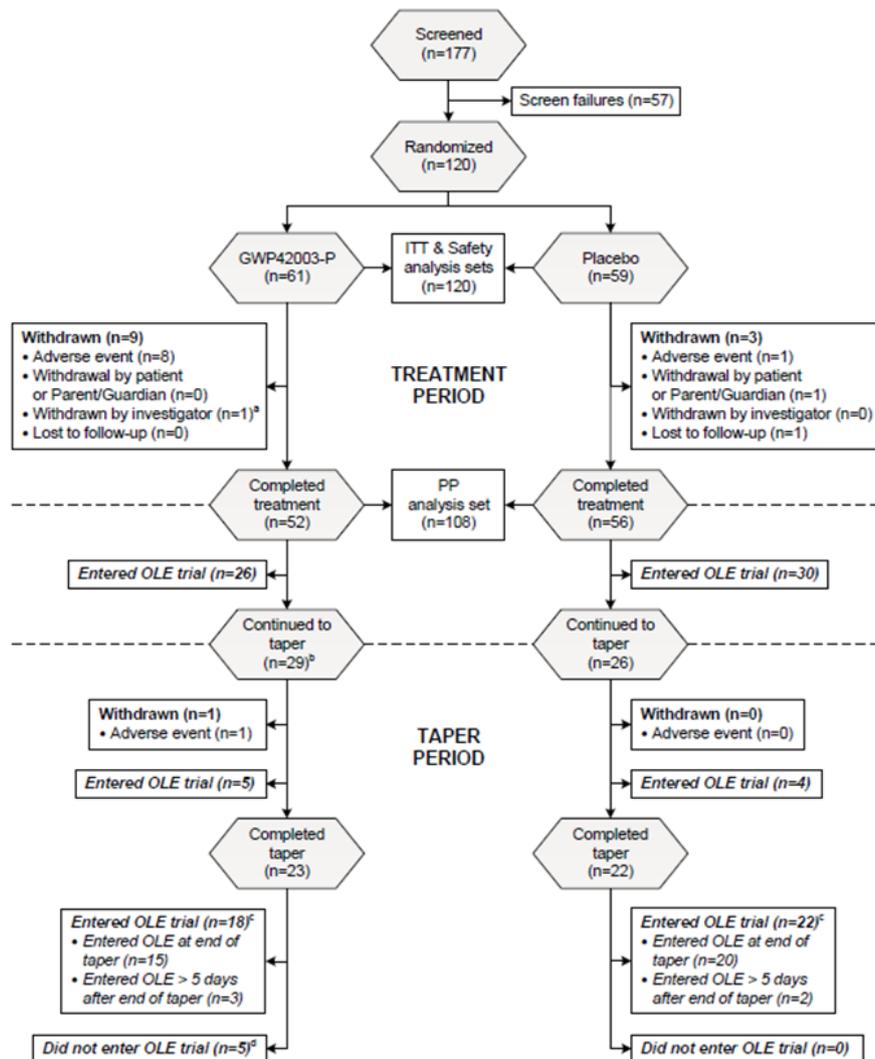
Effectifs

Etude GWPCARE1-B

Au total, 120 patients ont été randomisés dans l'étude parmi lesquels 61 dans le groupe cannabidiol 20 mg/kg/j et 59 dans le groupe placebo, correspondant à la population ITT.

Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude avant la fin de la période de traitement a été de 14,8 % (n=9/61) dans le groupe cannabidiol 20 mg/kg/j versus 5,1 % (n=3/59) dans le groupe placebo avec comme principales causes d'arrêt : la tolérance (13,1 % [n=8/61] versus 1,7 % [n=1/59] respectivement dans chaque groupe) (cf. figure 2).

Figure 2. Répartition des patients dans l'étude GWPCARE1-B.

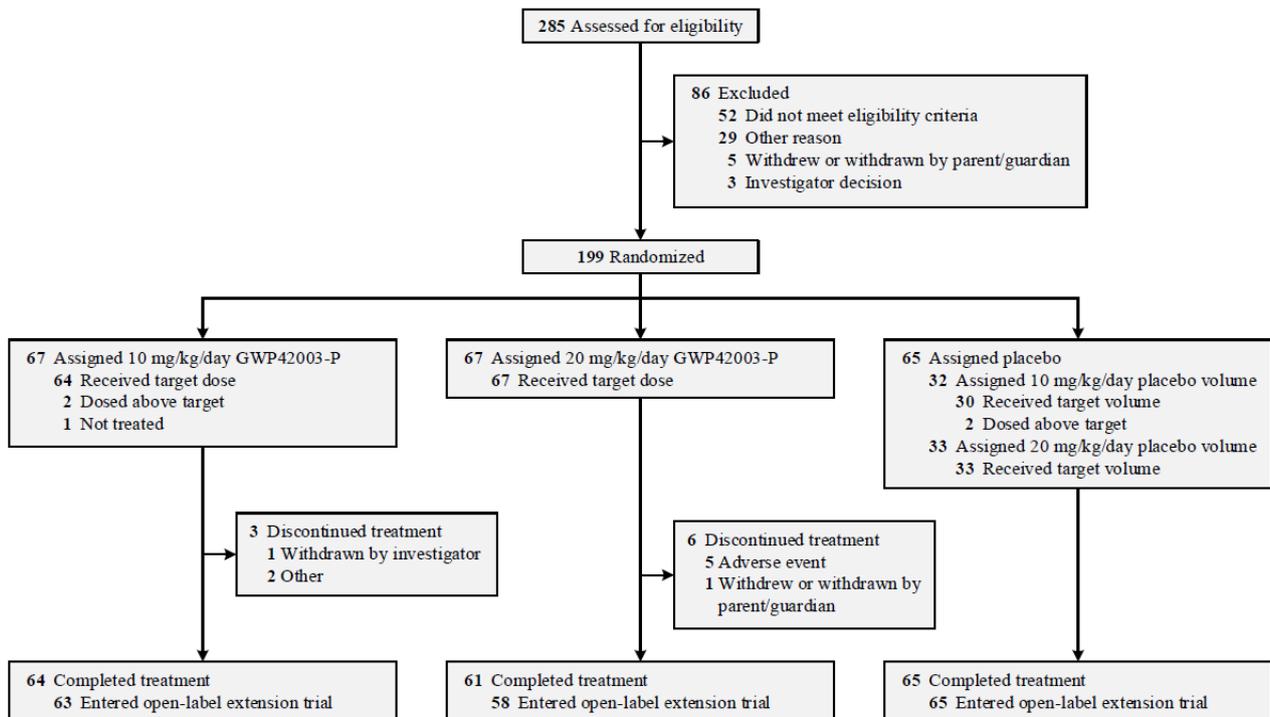


Etude GWPCARE2

Au total, 199 patients ont été randomisés dans l'étude parmi lesquels 67 dans le groupe cannabidiol 10 mg/kg/j, 67 dans le groupe cannabidiol 20 mg/kg/j et 65 dans le groupe placebo. Un patient ayant été randomisé par erreur dans le groupe cannabidiol 10 mg/kg/j et n'ayant pas reçu de traitement n'a pas été inclus dans la population ITT ; au total 198 patients ont été inclus dans la population ITT (cf. figure 3).

Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude avant la fin de la période de traitement a été de 4,4% (n=3/67) dans le groupe cannabidiol 10 mg/kg/j et 8,9% (n=6/67) dans le groupe cannabidiol 20 mg/kg/j. Aucun patient n'a arrêté l'étude avant la fin de la période de traitement dans le groupe placebo. La principale cause d'arrêt (*i.e.* > 2 patients) a été la tolérance dans le groupe cannabidiol 20/mg/kg (n=5/67 patients).

Figure 3. Répartition des patients dans l'étude GWPCARE2



► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (études GWPCARE1-B et GWPCARE2)

Parmi les patients randomisés, l'âge médian était entre 8,2 et 10 ans selon l'étude et environ la moitié des patients (41 à 57 %) étaient de sexe masculin. Le nombre médian de crises convulsives à l'inclusion était de 9 à 17 crises sur 28 jours selon l'étude avec majoritairement des crises tonico-cloniques (86 à 95 %). A noter que le nombre médian de crises convulsives à l'inclusion était numériquement plus élevé dans les groupes placebo (15 à 17 crises sur 28 jours) que dans les groupes cannabidiol (9 à 14 crises sur 28 jours). Le nombre médian de médicaments antiépileptiques antérieurs a été de 4 (min-max : 0-26). Le nombre médian de traitements antiépileptiques concomitants au cours de l'étude a été de 3 (min-max : 1-5) avec principalement du clobazam (60 à 68 %), de l'acide valproïque (54 à 74 %) et du stiripentol (33 à 49 %). Le pourcentage de patients ayant également eu un traitement cétogène concomitant a été de 7 à 10 % et ayant eu une stimulation du nerf vague de 10 à 17 %. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans les études GWPCARE1 et GWPCARE2 (population ITT)

	GWPCARE1-B		GWPCARE2		
	Groupe cannabidiol 20 mg/kg/jour (n =61)	Groupe placebo (n =59)	Groupe cannabidiol 10 mg/kg/jour (n =66)	Groupe cannabidiol 20 mg/kg/jour (n =67)	Groupe placebo (n=65)
Caractéristiques des patients					
Âge (ans)					
Moyenne (ÉT)	9,7 (4,7)	9,8 (4,8)	9,2(4,3)	9,2 (4,4)	9,6 (4,6)
Médiane (min-max)	9,1 (2,5 - 18,0)	9,2 (2,3 - 18,4)	8,2 (2,3 - 17,7)	10,0 (2,2 - 18,9)	9,1 (2,2 - 18,1)
<u>Groupes (n,%)</u>					
2-5 ans	18 (29,5)	17 (28,8)	19 (28,8)	20 (29,9)	18 (27,7)
6-12 ans	23 (37,7)	24 (40,7)	31 (47,0)	31 (46,3)	28 (43,1)
13-18 ans	20 (32,8)	18 (30,5)	16 (24,2)	16 (23,9)	19 (29,2)
Sexe, n (%)					
Masculin	35 (57,4)	27 (45,8)	27 (40,9)	36 (53,7)	31 (47,7)
Féminin	26 (42,6)	32 (54,2)	39 (59,1)	31 (46,3)	34 (52,3)
Caractéristiques de l'épilepsie					
Principaux types de crise pendant la période d'inclusion, n (%)					
Tonico-clonique	55 (90,2)	52 (88,1)	57 (86,4)	62 (92,5)	62 (95,4)
Absence	20 (32,8)	23 (39,0)	26 (39,4)	35 (52,2)	23 (35,4)
Myocloniques	18 (29,5)	25 (42,4)	24 (36,4)	26 (38,8)	34 (52,3)
Toniques	17 (27,9)	12 (20,3)	24 (36,4)	31 (46,3)	26 (40,0)
Partielle	15 (24,6)	14 (23,7)	21 (31,8)	20 (29,9)	27 (41,5)
dénombrable	14 (23,0)	11 (18,6)	18 (27,3)	17 (25,4)	14 (21,5)
Clonique					
Nombre de crises sur 28 jours (toutes crises confondues),					
Nombre médian (min - max)	24,0 (4,1 - 2712,5)	41,5 (4,0 - 3170,0)	34,5 (3,7 - 1541,0)	26,0 (3,9 - 4141,0)	46,3 (4,0 - 2659,0)
Nombre de crises convulsives sur 28 jours à l'inclusion,					
Nombre médian (min - max)	12,4 (3,9 - 1 717,7)	14,9 (3,7 - 718,0)	13,5 (0,0 - 467,0)	9,0 (3,9 - 661,2)	16,6 (3,0 - 770,5)
Traitements antiépileptiques concomitants au cours de l'étude					
Nombre de traitements					
1	4 (6,6)	4 (6,8)	5 (7,6)	4 (6,0)	2 (3,1)
2	15 (24,6)	15 (25,4)	23 (34,8)	20 (29,9)	17 (26,2)
3	26 (42,6)	27 (45,8)	27 (40,9)	27 (40,3)	25 (38,5)
4	11 (18,0)	10 (16,9)	8 (12,1)	16 (23,9)	19 (29,2)
5	5 (8,2)	3 (5,1)	3 (4,5)	0	2 (3,1)
<u>Traitements médicamenteux</u>					
Clobazam, n (%)	40 (65,6)	38 (64,4)	45 (68,2)	40 (59,7)	41 (63,1)
Acide valproïque (%)	36 (59,0)	32 (54,2)	44 (66,7)	47 (70,1)	48 (73,8)
Stiripentol, n (%)	30 (49,2)	21 (35,6)	25 (37,9)	22 (32,8)	24 (36,9)

► Critère de jugement principal : variation du pourcentage de fréquence totale des crises convulsives pendant la période de traitement par rapport à l'inclusion (population ITT)

La supériorité du cannabidiol 20 et 10 mg/kg/j par rapport au placebo a été démontrée sur la variation de la fréquence totale des crises convulsives pendant la période de traitement (de 14 semaines) par rapport à l'inclusion avec selon l'étude (cf. tableau 2) :

- Etude GWPCARE1-B : cannabidiol 20 mg/kg/j *versus* placebo : différence médiane de **-22,8% IC_{95%} [-41,1 ; -5,4] (p = 0,0123)**
- Étude GWPCARE2 :
 - cannabidiol 20mg/kg/j *versus* placebo : pourcentage de réduction de **25,7% IC_{95%} [2,9 ; 43,2] (p=0,0299)**
 - cannabidiol 10mg/kg/j *versus* placebo : pourcentage de réduction de **29,8% IC_{95%} [8,4 ; 46,2] (p = 0,0095)**

La supériorité ayant été démontré sur le critère de jugement principal, l'analyse a été poursuivie sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés.

Tableau 2. Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal des études GWPCARE1-B et GWPCARE2 (population ITT)

	GWPCARE1-B		GWPCARE2		
	Groupe cannabidiol 20 mg/kg/j (n=61)	Groupe placebo (n=59)	Groupe cannabidiol 10 mg/kg/jour (n=66)	Groupe cannabidiol 20 mg/kg/jour (n=67)	Groupe Placebo (n=65)
Critère de jugement principal : Fréquence totale des crises convulsives (par 28 jours)					
A l'inclusion					
Nombre médian (Q1, Q3)	12,4 (6,2 ; 28,0)	14,9 (7,0 ; 36,0)	13,5 (6,0, 31,2)	9,0 (6,3, 21,2)	16,6 (7,0, 51,1)
A la fin de la période de traitement					
Nombre médian (Q1, Q3)	5,9 (3,2 ; 17,3)	14,1 (4,2 ; 31,1)	6,3 (2,7 ; 18,6)	4,9 (2,3 ; 21,8)	14,0 (5,7 ; 49,3)
Variation intragroupe, %	-38,9% ^a Q1,Q3 (-69,5 ; -4,8)	-13,3% ^a Q1,Q3 (-52,5 ; 20,2)	48,7% ^b IC _{95%} [37,9, 57,6]	45,7% ^b IC _{95%} [34,2, 55,2]	26,9% ^b IC _{95%} [11,9, 39,4]
Variation intergroupe estimée versus placebo, % [IC_{95%}]					
Valeur de p	-22,8% [-41,1 ; -5,4] ^c p = 0,0123^a		29,8% [8,4 ; 46,2] ^d p = 0,0095^b	25,7% [2,9 ; 43,2] ^d p=0,0299^b	-

^a Pourcentage de réduction médian

^b Ratios estimés des moyennes des moindres carrés [pourcentage de réduction] pour la période de traitement par rapport à la période d'inclusion.

^c Différence médiane de Hodges-Lehman, IC_{95%} et p évalués à partir d'un test de la somme des rangs de Wilcoxon.

^d Ratio estimé du nombre de crises convulsives pendant la période d'inclusion et la période de traitement et IC_{95%} calculés selon un modèle de régression binomiale négative. Le modèle a inclus le nombre total de crise comme variable de réponse, les groupes d'âge stratifiés, le temps, le groupe de traitement, et l'interaction groupe de traitement-temps comme variables à effets fixes et le patient comme variable aléatoire.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Etude GWPCARE1-B

L'analyse hiérarchisée a été poursuivie sur le critère de jugement secondaire de pourcentage de patients avec une réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des crises convulsives par rapport à l'inclusion. Aucune différence significative n'a été observée entre le groupe cannabidiol 20 mg/kg/j et le groupe placebo sur ce critère de jugement : **42,6 % versus 27,1 % (OR : 2,0 ; IC_{95%} [0,93 ; 4,30], NS)**. L'analyse hiérarchisée sur les autres critères de jugement secondaires a ainsi été interrompue.

Etude GWPCARE2

La supériorité du cannabidiol 20 et 10 mg/kg/j par rapport au placebo a été démontrée sur les trois critères de jugements hiérarchisés (cf. tableau 3) :

- Variation de la fréquence totale des crises (toutes crises confondues) pendant la période de traitement (de 14 semaines) par rapport à l'inclusion :
 - cannabidiol 20mg/kg/j *versus* placebo : pourcentage de réduction : **25,1% IC_{95%}[3,5 ; 41,9] (p=0,0255)**
 - cannabidiol 10 mg/kg/j *versus* placebo : pourcentage de réduction : **38,0% IC_{95%} [20,1 ; 51,9] (p = 0,0003)**
- Taux de patients répondeurs (réduction $\geq 50\%$ des crises convulsives par rapport à l'inclusion) pendant la période de traitement (de 14 semaines) par rapport à l'inclusion :
 - cannabidiol 20mg/kg/j *versus* placebo : **OR : 2,7 IC_{95%}[1,3 ; 5,7] (p = 0,0069)**
 - cannabidiol 10 mg/kg/j *versus* placebo : **OR : 2,2 IC_{95%} [1,1 ; 4,6] (p = 0,0332)**
- Score CGIC : pourcentage de patients avec amélioration du score à la fin de la période de traitement par rapport à l'inclusion
 - cannabidiol 20mg/kg/j *versus* placebo : **OR : 2,02 IC_{95%} [1,1 ; 3,8] (p =0,0279)**

- cannabidiol 10 mg/kg/j *versus* placebo : OR : 2,9 IC_{95%} [1,6 ; 5,5] (p =0,0009)

Tableau 3. Résultats d'efficacité sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude GWPCARE2 (population ITT)

	GWPCARE2		
	Groupe cannabidiol 10 mg/kg/jour (n =66)	Groupe cannabidiol 20 mg/kg/jour (n =67)	Groupe placebo (n=65)
Fréquence totale des crises (toutes crises confondues) (par 28 jours)			
A l'inclusion			
Nombre médian (Q1, Q3)	34,5 (10,4, 104,5)	26,0 (10,0, 194,1)	46,3 (16,0, 217,0)
A la fin de la période de traitement			
Nombre médian (Q1, Q3)	12,8 (3,7 ; 76,9)	15,7 (4,4 ; 96,9)	35,7 (10,2 ; 124,0)
Pourcentage de réduction entre la période de traitement et la période d'inclusion^a			
% [IC _{95%}]	56,4% 47,8, 63,6]	47,3% [36,9 ;56,0]	29,7% [16,0, 41,1]
Variation intergroupe estimée <i>versus</i> placebo^b [IC_{95%}]	38,0% [20,1 ;51,9]	25,1 % [3,5 ; 41,9]	-
Valeur de p ^b	p = 0,0003	p=0,0255	-
Patients répondeurs au traitement (réduction ≥ 50 % des crises convulsives par rapport à l'inclusion)			
n (%)	29 (43,9)	33 (49,3)	17 (26,2)
Odds ratio [traitement actif/placebo] [IC _{95%}]	2,2 [1,1 ; 4,6]	2,7 [1,3 ; 5,7]	-
p ^c	p = 0,0332	p = 0,0069	-
Score CGIC			
A J15			
Score moyen (ET)	3,3 (0,95)	3,4 (0,87)	3,5 (0,85)
A la fin de la période de traitement			
Score moyen (ET)	2,8 (1,21)	3,1 (1,45)	3,5 (0,96)
Pourcentage de patients avec amélioration du score CGIC²² (toute amélioration confondue) à la dernière visite, n %	45 (68,2)	40 (59,7)	27 (41,5)
Odds ratio [traitement actif/placebo] [IC _{95%}] ^e	2,9 [1,6 ; 5,5]	2,02 [1,1 ; 3,8]	-
Valeur de p	p =0,0009	p =0,0279	-

ET : écart-type, IC_{95%} : intervalle de confiance à 95%

^aRatios estimés des moyennes des moindres carrés [pourcentage de réduction] pour la période de traitement par rapport à la période d'inclusion.

^b Ratio estimé du nombre de crises convulsives pendant la période d'inclusion et la période de traitement et IC_{95%} calculés selon un modèle de régression binomiale négative. Le modèle a inclus le nombre total de crise comme variable de réponse, les groupes d'âge stratifiés, le temps, le groupe de traitement, et l'interaction groupe de traitement-temps comme variables à effets fixes et le patient comme variable aléatoire.

^cvaleur de p calculée à l'issue d'un test de Cochran–Mantel–Haenszel stratifié par tranche d'âge (2-5, 6-12, 13-18 ans).

^eAnalyse par régression logistique ordinaire avec le groupe de traitement comme facteur fixe.

7.1.2 Etudes dans le syndrome de Lennox-Gastaut chez l'enfant et l'adulte

7.1.2.1 Méthodes des études GWPCARE3 et GWPCARE4

Les méthodes des 2 études GWPCARE3 et GWPCARE4 dans le traitement des crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut chez l'enfant sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Référence	GWPCARE3 ⁸	GWPCARE4 ⁹
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02224560	N° d'enregistrement : NCT02224690
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du cannabidiol par rapport au placebo en termes d'efficacité en tant que traitement antiépileptique adjuvant chez les patients atteints de syndrome de Lennox-Gastaut.	
Type de l'étude	Étude de phase III de supériorité multicentrique, contrôlée, randomisée en double-aveugle en groupe parallèles, comparative versus placebo Étude stratifiée sur l'âge : 2 à 5 ans, 6 à 11 ans, 12 à 17 ans et 18 à 55 ans inclus	
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 8 juin 2015 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 19 mai 2016	Début du recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 28 avril 2015 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 18 mars 2016

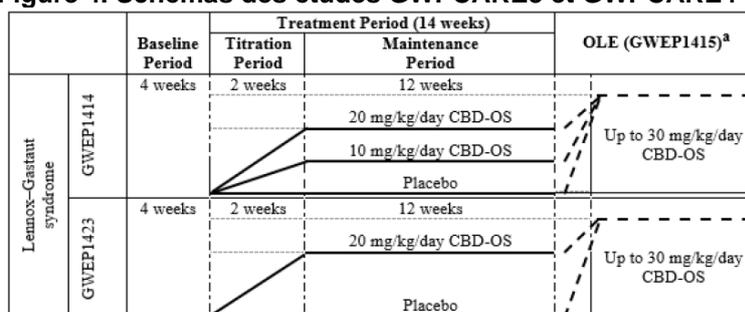
	Etude conduite dans 29 centres dans 4 pays : Etats-Unis, Espagne, Royaume-Uni et France (1 centre ayant inclus 1 patient)	Etude conduite dans 24 centres dans 3 pays : Etats-Unis, Pologne et Pays-Bas
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - âge de 2 à 55 ans inclus ; - antécédent documenté²³ de syndrome de Lennox-Gastaut ; - antécédent de configuration de pics et vagues lents (< 3,0 Hz) à l'EEG ; - ≥2 crises épileptiques/semaine durant les 28 premiers jours de période d'inclusion ; - patient pharmacorésistant avec échecs documentés à plus d'un antiépileptique ; - prise ≥ 1 antiépileptique(s) à dose stable depuis au moins 4 semaines ; - tous les médicaments/interventions antiépileptiques (dont régime cétoène et stimulation du nerf vague) étaient stables durant les 4 semaines précédant l'étude ; - remplissage du journal téléphonique interactif IVRS pendant au moins 25 jours de la période d'inclusion 	
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - étiologie des crises due à une maladie neurologique progressive. Les patients atteints de sclérose tubéreuse n'ont pas été exclus, à moins d'une tumeur progressive ; - épisode anoxique nécessitant une réanimation dans les 6 mois précédant l'étude ; - symptômes cliniquement pertinents ou maladie cliniquement significative, autre que l'épilepsie, dans les 4 semaines avant l'inclusion ou la randomisation ; - anomalies cliniquement pertinentes à l'ECG ; - antécédent ou présence d'alcoolisme ou de toxicomanie au cours des 2 dernières années ou consommation journalière ≥5 boissons alcoolisées ; - utilisation ou antécédent d'utilisation de cannabis à des fins récréatives ou médicinales, ou de médicaments à base de cannabinoïdes synthétiques (y compris Sativex) au cours des 3 mois ayant précédé l'étude et ne souhaitant pas s'abstenir ; - antécédent de symptômes (<i>i.e.</i> vertiges, étourdissements, vision floue, palpitations, fatigue, syncope) liés à une hypotension artérielle due à des changements posturaux ; - atteinte hépatique significative²⁴ à l'inclusion ou à la randomisation ; - antécédent de comportement ou de pensée suicidaire de type 4 ou 5 sur l'échelle d'évaluation Columbia-Suicide Severity Rating Scale à l'inclusion ; - prise de plus de 4 médicaments antiépileptiques simultanément ; - prise de felbamate depuis moins d'1 an avant l'inclusion ; 	
Schéma de l'étude	<p>La randomisation a été stratifiée par groupes d'âge (2 à 5 ans, 6 à 11 ans, 12 à 17 ans et 18 à 55 ans inclus).</p> <p>L'étude a comporté plusieurs périodes (cf. figure 5 ci-dessous) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une période d'inclusion de 4 semaines à l'issue de laquelle les patients éligibles ont été ensuite randomisés ; - une randomisation avec selon l'étude : <ul style="list-style-type: none"> ○ GWPCARE3 : selon un ratio 1 :1 :1 dans un des trois groupes suivants : cannabidiol 10 mg/kg/j, cannabidiol 20 mg/kg/j ou placebo (volume équivalent à la dose de 10 mg/kg/j ou 20 mg/kg/j) ○ GWPCARE4 : selon un ratio 1 :1 dans un des deux groupes : cannabidiol 20 mg/kg/j ou placebo à un volume équivalent à la dose de 20 mg/kg/jour - une période de traitement de 14 semaines avec : <ul style="list-style-type: none"> ○ une phase de titration de dose de 11 jours à 20 mg/kg/j (ou équivalent en volume de placebo) ou de 7 jours à 10 mg/kg/j (ou équivalent en volume placebo) selon la dose étudiée ○ une phase d'entretien de 12 semaines à la dose fixée (20 ou 10 mg/kg/j) - une période de suivi de 4 semaines 	

²³ documentation attestant que le patient a satisfait aux critères de diagnostic par l'EEG et la preuve d'au moins un type de crise généralisée, y compris des crises avec chute (atoniques, toniques ou tonico-cloniques) pendant au moins 6 mois. Une attention a été portée de ne pas inclure d'épilepsie myoclonique bénigne de la petite enfance, d'épilepsie partielle bénigne atypique (pseudo syndrome de Lennox) ou des ondes de pointe continues de sommeil lent. La vérification des types de crises des patients inclus a été confirmée par un comité de relecture indépendant.

²⁴ L'atteinte hépatique significative était définie par la présence d'un des critères suivants :

- ALAT ou ASAT > 5 xLSN
- ALAT ou ASAT > 3 xLSN **et** (bilirubine totale > 2 x LSN ou INR > 1,5)
- ALAT ou ASAT >3 xLSN avec présence de fatigue, nausées, vomissements, douleur ou sensibilité du quadrant abdominal supérieur droit, fièvre, éruption cutanée, et/ou éosinophilie (>5%)

Figure 4. Schémas des études GWPCARE3 et GWPCARE4



A l'issue de la période de traitement, les patients ont eu la possibilité de poursuivre le traitement par cannabidiol au cours d'une étude de suivi en ouvert (GWPCARE5) selon un protocole distinct. Les patients n'entrant pas de suite dans GWPCARE5 ont eu une réduction progressive de dose (10% par jour pendant 10 jours).

<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 1 : 1 : 1) pour recevoir par voie orale (solution buvable) en 2 prises par jour :</p> <p><u>Groupe cannabidiol 10 mg/kg/j</u> : cannabidiol à la dose d'entretien de 10 mg/kg/jour après titration.</p> <p><u>Groupe cannabidiol 20 mg/kg/j</u> : cannabidiol à la dose d'entretien de 20 mg/kg/jour après titration.</p> <p><u>Groupe placebo</u> à un volume équivalent à la dose de 10 mg/kg/jour ou 20 mg/kg/jour</p>	<p>Les patients ont été randomisées (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir par voie orale (solution buvable) en 2 prises par jour :</p> <p><u>Groupe cannabidiol</u> : cannabidiol à la dose d'entretien de 20 mg/kg/jour après titration</p> <p><u>Groupe placebo</u></p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Variation de la fréquence totale des <u>crises avec chute</u> pendant la période de traitement par rapport à l'inclusion (mesure dans la population ITT)²⁵</p>	
<p>Principaux critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement hiérarchisés dans les deux études²⁶ évalués pendant la période de traitement</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - effectifs de patients répondeurs (<i>i.e.</i> réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des crises avec chute) par rapport à l'inclusion ; - variation en pourcentage du nombre total de crises par rapport à l'inclusion (en moyenne par 28 jours) - variation par rapport à l'inclusion du score S/CGIC²⁷ à la dernière visite <p><u>Critères de jugement non hiérarchisés évalués pendant la période de traitement</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - effectifs de patients considérés comme répondeurs avec une réduction $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, ou 100% de la fréquence des crises avec chute par rapport à l'inclusion (globalement et toutes les 4 semaines) ; - effectifs de patients avec en termes de fréquence des crises avec chutes par rapport à l'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> o une aggravation (<i>i.e.</i> augmentation $>25\%$) o sans changement (<i>i.e.</i> variation entre $-25\% \geq 0\%$ ou $>0\% < +25\%$) o une amélioration (<i>i.e.</i> réduction de $25\%-50\%$, $50\%-75\%$, ou $\geq 75\%$) ; 	

²⁵ Le nombre et le type de crises avec chute (atoniques, toniques, tonico-cloniques) ont été évalués par le patient ou l'aidant quotidiennement tout au long de l'étude par journal téléphonique interactif IVRS (Interactive voice response system).

²⁶ Pour l'étude GWPCARE4, les critères de jugement ont été hiérarchisés uniquement dans le cadre de la soumission réglementaire européenne (inclusion dans le plan d'analyse statistique avant levée de l'aveugle des données).

²⁷ Le score d'impression globale de changement selon le patient ou l'aidant S/CGIC (Subject/Caregiver Global Impression of Change) a été évalué par le patient ou l'aidant selon la question suivante : « depuis que vous/votre enfant avez/a commencé son traitement, évaluez votre/son état de santé général ? » avec 7 types de réponses possibles : « énormément amélioré », « très amélioré », « légèrement amélioré », « absence de changement », « légèrement empiré », « très empiré », « énormément empiré ». Le score total varie de 1 (« énormément amélioré ») à 7 (« énormément empiré »).

	<ul style="list-style-type: none"> - variation en pourcentage par rapport à l'inclusion (moyenne sur 28 jours) du nombre de crises sans chutes, de sous-types de crises, de crises avec chutes et de crises non-convulsives - variation des scores de troubles du sommeil NRS-score²⁸ et du score de l'échelle de somnolence d'Epworth (ESS)²⁹ - qualité de vie : QOLCE³⁰ pour les patients de 2 à 18 ans ou QOLIE-31-P pour les patients ≥ 19 ans - score Vineland-II²¹
Taille de l'échantillon	Afin de mettre en évidence une différence de réduction moyenne de la fréquence des crises avec chute par rapport à l'inclusion d'au moins 32% entre les deux groupes de traitement, la réduction attendue dans le groupe placebo étant de 18% et celle dans le groupe cannabidiol de 50%, avec une puissance de 80%, un risque alpha bilatéral de 5% et un écart-type de 56%, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 50 patients par groupe de traitement soit 150 patients au total pour l'étude GWPCARE3 et 100 patients au total pour l'étude GWPCARE4.
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse hiérarchisée</p> <p><u>L'analyse a été hiérarchisée par une procédure de type gate-keeping afin de gérer la multiplicité des tests sur quatre critères de jugement suivants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Critère de jugement principal : 20 mg/kg/j versus placebo puis 10 mg/kg/j versus placebo - Critères de jugement secondaires <ul style="list-style-type: none"> o patients avec réduction ≥50% de la fréquence des crises avec chute : 20 mg/kg/j versus placebo o variation du nombre total de crises : 20 mg/kg/j versus placebo o score S/CGIC : 20 mg/kg/j versus placebo o patients avec réduction ≥50% de la fréquence des crises avec chute : 10 mg/kg/j versus placebo o variation de la fréquence totale des crises : 10 mg/kg/j versus placebo o score S/CGIC : 10 mg/kg/j versus placebo <p><u>L'analyse a été hiérarchisée par une procédure de type gate-keeping afin de gérer la multiplicité des tests sur quatre critères de jugement suivants :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Critère de jugement principal - Critères de jugement secondaires : <ul style="list-style-type: none"> o patients avec réduction ≥50% de la fréquence des crises avec chute o variation du nombre total de crises o score S/CGIC <p>L'hypothèse nulle de chaque test a dû être rejetée au risque alpha bilatéral de 0,05 pour tester l'hypothèse du critère de jugement suivant. L'analyse hiérarchisée n'ayant pas été poursuivie sur les autres critères de jugement secondaires, ceux-ci sont considérés comme exploratoires.</p> <p>Analyse principale : analyse réalisée sur la population ITT. Le pourcentage de réduction de la fréquence des crises avec chute au cours de la période de traitement par rapport à la période d'inclusion a été calculé selon la formule suivante : ((Fréquence pendant la période de traitement- Fréquence pendant la période d'inclusion)/Fréquence pendant la période d'inclusion) x100. La fréquence pendant chaque période d'observation a été estimée sur la moyenne sur 28 jours et calculée comme suit : (nombre de crises sur la période observée/nombre de jours enregistrés par journal téléphonique interactif IVRS lors de cette période) x28</p>

²⁸ Le score d'interruption du sommeil (0-10 NRS) a été évalué par l'aidant ou le patient sur une échelle de 0 (« dort extrêmement bien ») à 10 (« incapable de dormir »).

²⁹ L'échelle de somnolence d'Epworth (ESS - Epworth Sleepiness Scale) évalue le niveau de somnolence diurne du patient ou sa propension moyenne à dormir dans la vie quotidienne. Il a été évalué par le patient ou l'aidant (pour les patients < 18 ans ou incapable de compléter l'échelle) sur une échelle de 0 (absence de somnolence) à 24 (somnolence diurne excessive).

³⁰ Les échelles QOLCE (Quality of Life in Childhood Epilepsy) et QOLIE-31-P (Quality of Life in Epilepsy-31) sont des échelles spécifiques de la qualité de vie chez les patients épileptiques. L'échelle QOLCE spécifique chez l'enfant évalue un score global de qualité de vie et des sous-scores d'attention/concentration, langage et interactions sociales sur une échelle globale de 0 (pire qualité de vie) à 100 (meilleure qualité de vie). L'échelle QOLIE-31-P spécifique chez l'adulte évalue deux composantes : émotion/aspects psychologiques et effets médicaux/sociaux avec pour chaque composante, l'évaluation du niveau d'affectation du patient et est cotée de 0 (pire qualité de vie) à 100 (meilleure qualité de vie).

	<p>En cas de randomisation des patients sans crises avec chute pendant la période d'inclusion, la variation en pourcentage par rapport à l'inclusion a été calculée ainsi : $(\text{Fréquence pendant la période de traitement} + 1) \times 100$.</p> <p>Les données ont été analysées par un test de Wilcoxon-Mann-Whitney. L'estimation des différences médiane entre chaque groupe cannabidiol et le groupe placebo, ainsi que l'IC_{95%}, ont été calculées en utilisant l'approche de Hodges-Lehmann.</p>
	<p><u>Population d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - population ITT : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant des données d'efficacité collectées après la randomisation - population de tolérance : ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement
	<p><u>Analyses des critères de jugement secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • le pourcentage de réduction de la fréquence des crises (toutes crises) a été calculé de la même manière que le critère de jugement principal. • les pourcentages de patients avec une réduction des crises $\geq 50\%$, ont été cumulés par groupe de traitement et analysés par un test de Cochran–Mantel–Haenszel (CMH) stratifié par tranche d'âge. Ont été présentées : la différence de pourcentage et son IC_{95%}, l'estimation des Odds ratio (cannabidiol <i>versus</i> placebo), leurs IC_{95%} et la valeur de p de la différence obtenue avec le test CMH. • Score CGIC : les scores à la fin de la visite de traitement et à la dernière visite (si différente) ont été analysés par régression logistique ordinale. La modélisation des OR proportionnelles a été réalisée en incluant le groupe de traitement en tant que facteur. L'OR estimé (cannabidiol <i>versus</i> placebo), son IC_{95%} et la valeur p testant l'hypothèse nulle selon laquelle OR est égal à 1, ont été présentés. L'analyse des données de la dernière visite a été considérée comme l'analyse principale.
	<p><u>Des analyses en sous-groupes</u>, dont l'utilisation ou non du clobazam, ont été réalisées sans méthode d'ajustement de la multiplicité des tests <u>et sont donc considérées comme exploratoires.</u></p>

7.1.2.2 Résultats

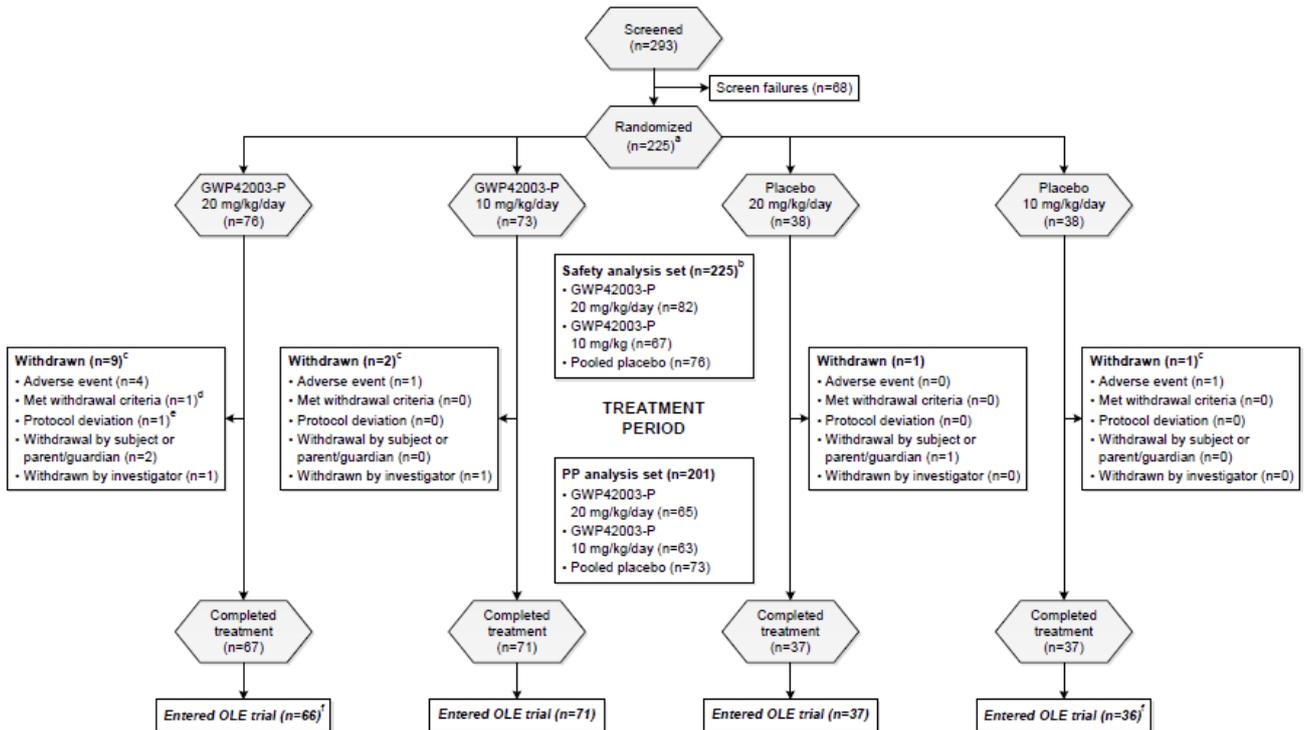
► Effectifs

Etude GWPCARE3

Au total, 225 patients ont été randomisés dans l'étude parmi lesquels 76 dans le groupe cannabidiol 20 mg/kg/j, 73 dans le groupe cannabidiol 10 mg/kg/j et 76 dans le groupe placebo correspondant à la population ITT.

Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude avant la fin de la période de traitement a été de 11,8% (n=9/76) dans le groupe cannabidiol 20 mg/kg/j, 2,7% (n=2/73) dans le groupe cannabidiol 10 mg/kg/j et 2,6 % (n= 2/76) dans le groupe placebo avec comme principale cause d'arrêt : la tolérance (4 patients dans le groupe cannabidiol 20 mg/kg/j, 1 patient dans le groupe cannabidiol 10 mg/kg/j et aucun patient dans le groupe placebo) (cf. figure 5).

Figure 5. Répartition des patients dans l'étude GWPCARE3

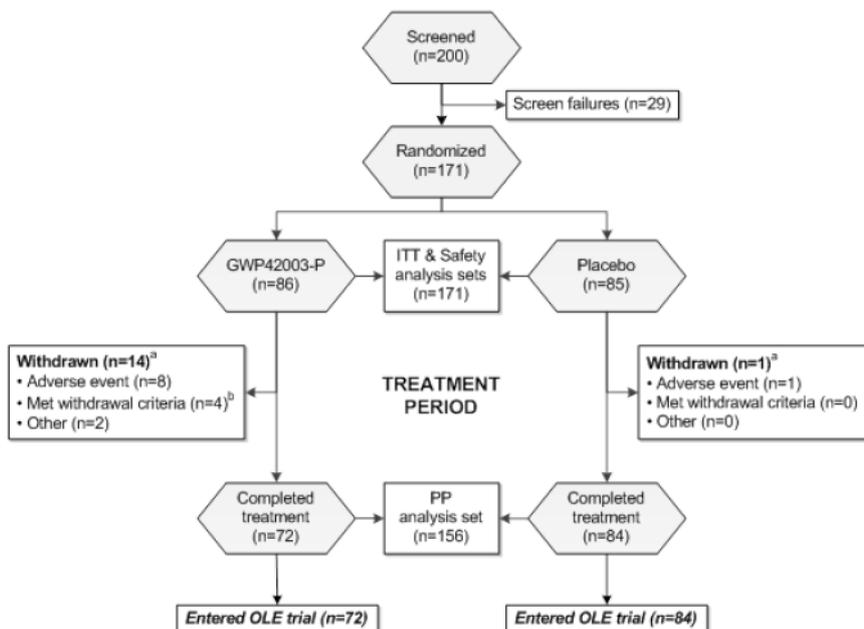


Etude GWPCARE4

Au total, 171 patients ont été randomisés dans l'étude parmi lesquels 86 dans le groupe cannabidiol 20 mg/kg/j et 85 dans le groupe placebo correspondant à la population ITT.

Le pourcentage de patients ayant arrêté l'étude avant la fin de la période de traitement a été de 16,3% (n=14/86) dans le groupe cannabidiol 20 mg/kg/j et 1,2 % (n= 1/85) dans le groupe placebo avec comme principale cause d'arrêt : la tolérance (8 patients dans le groupe cannabidiol 20 mg/kg/j et 1 patient dans le groupe placebo) et un critère de retrait satisfait (4 patients dans le groupe cannabidiol 20 mg/kg/j dont 3 avec une élévation des transaminases hépatiques et 1 ayant refusé de poursuivre l'étude et aucun dans le groupe placebo) (cf. figure 6).

Figure 6. Répartition des patients dans l'étude GWPCARE4



► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (études GWPCARE3 et GWPCARE4)

Parmi les patients randomisés, l'âge médian était entre 12,7 et 14,2 ans selon l'étude avec environ deux tiers des patients (65 à 71 %) âgés de moins de 18 ans et un peu plus de la moitié des patients (51 à 59 %) de sexe masculin. Le nombre médian de crises avec chute à l'inclusion était de 71 à 87 crises sur 28 jours selon l'étude avec majoritairement des crises toniques (75 à 83 %). Le nombre médian de médicaments antiépileptiques antérieurs a été de 6 (min-max : 0-28). Le nombre médian de traitement antiépileptique concomitant au cours de l'étude a été de 3 (min-max : 1-5) avec principalement du clobazam (47 à 51%), de l'acide valproïque (37 à 42%), de la lamotrigine (26 à 38%), du lévétiracétam (27 à 41%) et du rufinamide (26 à 34%). Le pourcentage de patients ayant également eu un traitement cétogène concomitant a été de 5 à 12% et ayant eu une stimulation du nerf vague de 19 à 30 %. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans les études GWPCARE3 et GWPCARE4 (population ITT)

Caractéristiques	GWPCARE3			GWPCARE4	
	Groupe cannabidiol 10 mg/kg/jour (n =73)	Groupe cannabidiol 20 mg/kg/jour (n =76)	Groupe placebo (n=76)	Groupe cannabidiol 20 mg/kg/jour (n =86)	Groupe placebo (n =85)
Caractéristiques des patients					
Âge (ans)					
Moyenne (ÉT)	15,4 (9,5)	16,0 (10,8)	15,3 (9,3)	15,5 (8,7)	15,3 (9,8)
Médiane (min-max)	12,7 (2,6 - 42,6)	13,4 (2,6 – 48,0)	12,7 (2,6 – 43,4)	14,2 (2,7 - 38,9)	13,3 (2,8 - 45,1)
<u>Groupes d'âge, n (%)</u>					
2-5 ans	8 (11,0)	9 (11,8)	9 (11,8)	11 (12,8)	12 (14,1)
6-11 ans	24 (32,9)	25 (32,9)	24 (31,6)	26 (30,2)	27 (31,8)
12-17 ans	19 (26,0)	20 (26,3)	20 (26,3)	19 (22,1)	18 (21,2)
18-55 ans	22 (30,1)	22 (28,9)	23 (30,3)	30 (34,9)	28 (32,9)
Sexe, n (%)					
Masculin	40 (54,8)	45 (59,2)	44 (57,9)	45 (52,3)	43 (50,6)
Féminin	33 (45,2)	31 (40,8)	32 (42,1)	41 (47,7)	42 (49,4)
Caractéristiques de l'épilepsie					
Principaux types de crise pendant la période d'inclusion					
Tonico-clonique	37 (50,7)	41 (53,9)	34 (44,7)	49 (57,0)	53 (62,4)
Absence	28 (38,4)	40 (52,6)	37 (48,7)	42 (48,8)	40 (47,1)
Atoniques	35 (52,2)	55 (67,1)	41 (53,9)	47 (54,7)	59 (69,4)
Myocloniques	22 (30,1)	33 (43,4)	30 (39,5)	38 (44,2)	41 (48,2)
Toniques	56 (76,7)	59 (77,6)	57 (75,0)	71 (82,6)	65 (76,5)
Partielle dénombrable	18 (24,7)	17 (22,4)	19 (25,0)	20 (23,3)	19 (22,4)
Nombre de crises sur 28 jours (toutes crises confondues)					
Nombre médian (min - max)	165,0 (14,0 ; 13607,0)	174,3 (13,0 ; 4591,0)	180,6 (11,0 ; 3017,2)	144,6 (15,0 – 2829,0)	176,7 (11,2 – 4357,4)
Nombre de crises avec chute sur 28 jours à l'inclusion					
Nombre médian (min - max)	86,9 (14,0 – 7494,0)	85,5 (13,0 - 1092,0)	80,3 (8,7 - 1278,3)	71,4 (10,3 – 855,9)	74,7 (11,2 – 3174,6)
Traitements antiépileptiques concomitants au cours de l'étude					
Nombre de traitements					
1	4 (5,5)	4 (5,3)	5 (6,6)	5 (5,8)	5 (5,9)
2	20 (27,4)	20 (26,3)	20 (26,3)	26 (30,2)	21 (24,7)
3	27 (37,0)	33 (43,4)	29 (38,2)	31 (36,0)	34 (40,0)
4	21 (28,8)	17 (22,4)	21 (27,6)	22 (25,6)	25 (29,4)
5	1 (1,4)	1 (1,3)	1 (1,3)	2 (2,3)	0
<u>Traitements médicamenteux</u>					
Clobazam, n (%)	37 (50,7)	36 (47,4)	37 (48,7)	42 (48,8)	42 (49,4)
Acide valproïque, n (%)	27 (37,0)	28 (36,8)	30 (39,5)	36 (41,9)	33 (38,8)
Lamotrigine, n (%)	22 (30,1)	20 (26,3)	25 (32,9)	33 (38,4)	31 (36,5)
Lévétiracétam, n (%)	22 (30,1)	24 (31,6)	23 (30,3)	23 (26,7)	35 (41,2)
Rufinamide, n (%)	19 (26,0)	26 (34,2)	20 (26,3)	25 (29,1)	21 (24,7)

► Critère de jugement principal : variation du pourcentage de fréquence totale des crises avec chute pendant la période de traitement par rapport à l'inclusion (population ITT)

La supériorité du cannabidiol 20 et 10 mg/kg/j par rapport au placebo a été démontrée sur la variation de la fréquence totale des crises avec chute pendant la période de traitement (de 14 semaines) par rapport à l'inclusion (cf. tableau 5) avec selon l'étude :

- GWPCARE3 :
 - cannabidiol 20mg/kg/j *versus* placebo : différence médiane de - **21,6% IC_{95%} [-34,8 ; -6,7] (p = 0,0047)**

- cannabidiol 10 mg/kg/j *versus* placebo : différence médiane de **-19,2% IC_{95%} [-31,2 ; -7,7] (p=0,0016)**
- GWPCARE4 : cannabidiol 20 mg/kg/j *versus* placebo : différence médiane de **-17,2% IC_{95%} [-30,3 ; -4,1] (p = 0,0135)**

La supériorité ayant été démontré sur le critère de jugement principal, l'analyse a été poursuivie sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés.

Tableau 5. Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal des études GWPCARE3 et GWPCARE4 (population ITT)

	GWPCARE3			GWPCARE4	
	Groupe cannabidiol 20 mg/kg/jour (n =76)	Groupe cannabidiol 10 mg/kg/jour (n =73)	Groupe placebo (n=76)	Groupe cannabidiol 20 mg/kg/jour (n =86)	Groupe placebo (n =85)
Critère de jugement principal : Fréquence totale des crises avec chute (par 28 jours)					
A l'inclusion Médiane (Q1, Q3)	85,5 (38,3 ; 161,5)	86,9 (40,6 ;190,0)	80,3 (47,8 ;148,0)	71,4 [27,0 ;156,0]	74,7 [47,3 ; 144,0]
A la fin de la période de traitement Médiane (Q1, Q3)	44,9 (14,4 ; 117,4)	50,0 (20,5 ; 113,2)	72,7 (35,3 ;125,0)	31,4 [14,4 ; 92,0]	56,3 [29,7 ; 129,3]
Pourcentage de variation médian intragroupe % (Q1, Q3)	-41,9 (-72,4 ; -1,3)	-37,2 (-63,8 ; -5,6)	-17,2 (-37,1 ;0,9)	-43,9 (-69,6 ; -1,9)	-21,8 (-45,7, 1,7)
Différence médiane intergroupe estimée <i>versus</i> placebo^a [IC_{95%}] Valeur de p ^a	-21,6 [-34,8 ; -6,7] p = 0,0047	-19,2 [-31,2 ; -7,7] p=0,0016	-	-17,2 [-30,3 ; -4,1] p = 0,0135	

^aDifférence médiane de Hodges-Lehmann et intervalle de confiance et valeur de p évalués à partir d'un test de la somme des rangs de Wilcoxon.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

La supériorité du cannabidiol 20 et 10 mg/kg/j par rapport au placebo a été démontrée sur les trois critères de jugements hiérarchisés (cf. tableau 6) :

- Taux de patients répondeurs au traitement (*i.e.* réduction \geq 50 % des crises avec chute) pendant la période de traitement (de 14 semaines) par rapport à l'inclusion :
 - GWPCARE3 :
 - cannabidiol 20mg/kg/j *versus* placebo : **OR : 3,85 IC_{95%} [1,75 ; 8,47] (p = 0,0006)**
 - cannabidiol 10 mg/kg/j *versus* placebo : **OR : 3,27 IC_{95%} [1,47 ; 7,26] (p = 0,0030)**
 - GWPCARE4 : cannabidiol 20mg/kg/j *versus* placebo : **OR : 2,6 IC_{95%} [1,3 ; 5,0] (p= 0,0043)**
- Variation de la fréquence totale des crises (toutes crises confondues) pendant la période de traitement (de 14 semaines) par rapport à l'inclusion :
 - GWPCARE3 :
 - cannabidiol 20mg/kg/j *versus* placebo : **différence médiane : -18,8% IC_{95%} [-31,8; -4,4] (p = 0,0091)**
 - cannabidiol 10 mg/kg/j *versus* placebo : **différence médiane : -19,5 % IC_{95%} [-30,4; -7,5] (p=0,0015)**
 - GWPCARE4 : cannabidiol 20mg/kg/j *versus* placebo : **différence médiane : -21,1 % [-33,3 ; -9,4] (p= 0,0005)**
- Score S/CGIC : pourcentage de patients avec amélioration du score à la dernière visite par rapport à l'inclusion
 - GWPCARE3 :
 - cannabidiol 20mg/kg/j *versus* placebo : **OR : 1,8 IC_{95%} [1,0 ; 3,3], p= 0,0439**
 - cannabidiol 10 mg/kg/j *versus* placebo : **OR : 2,6 IC_{95%} [1,4 ; 4,7], p=0,0020**
 - GWPCARE4 : cannabidiol 20mg/kg/j *versus* placebo : **OR : 2,5 IC_{95%} [1,5 ; 4,5], p =0,0012**

Tableau 6. Résultats d'efficacité sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés des études GWPCARE3 et GWPCARE4 (population ITT)

	GWPCARE3			GWPCARE4	
	Groupe cannabidiol 20 mg/kg/jour (n =76)	Groupe cannabidiol 10 mg/kg/jour (n =73)	Groupe placebo (n=76)	Groupe cannabidiol 20 mg/kg/jour (n =86)	Groupe placebo (n =85)
Patients répondeurs au traitement (réduction ≥ 50 % des crises avec chute par rapport à l'inclusion)					
n (%)	30 (39,5)	26 (35,6)	11 (14,5)	38 (44,2)	20 (23,5)
Odds ratio [traitement actif/placebo] [IC _{95%}]	3,85 [1,75 ; 8,47]	3,27 [1,47 ; 7,26]	-	2,6 [1,3 ; 5,0]	
p ^a	p = 0,0006	p = 0,0030	-	p= 0,0043	
Fréquence totale des crises (toutes crises confondues) (par 28 jours)					
A l'inclusion					
Nombre médian (Q1, Q3)	174,3 (82,7 ; 392,4)	165,0 (81,3 ; 359,0)	180,6 (90,4 ; 431,3)	144,6 (72,0 ; 385,7)	176,7 (68,6 ; 359,5)
A la fin de la période de traitement					
Nombre médian (Q1, Q3)	90,3 (28,7 ; 234,0)	76,1 (38,5 ; 188,4)	138,9 (65,2 ; 403,4)	83,8 (27,4 ; 255,4)	128,7 (59,3 ; 337,4)
Pourcentage de variation médian intragroupe, % (Q1, Q3)	-38,4% (-64,6 ; -0,7)	-36,4% (-64,5 ; -10,8)	-18,5% (-39,0 ; 0,5)	-41,2% (-62,8 ; -13,0)	-13,7% (-45,0 ; 7,3)
Différence médiane intergroupe estimée versus placebo ^b ,% [IC _{95%}]	-18,8% [-31,8 ; -4,4]	-19,5% [-30,4 ; -7,5]	-	-21,1% [-33,3 ; -9,4]	
p ^b	p = 0,0091	p=0,0015		p= 0,0005	
Score S/CGIC					
A J15					
Score moyen (ET)	3,4 (1,1)	3,2 (0,9)	3,6 (0,7)	3,1 (1,0)	3,7 (0,9)
A la dernière visite					
n	75	73	75	84	85
Score moyen (ET)	3,2 (1,1)	3,0 (1,1)	3,6 (1,0)	3,0 (1,3)	3,7 (1,2)
Pourcentage de patients avec une amélioration du score S/CGIC (toute amélioration confondue) à la dernière visite, n (%)	43/75 (57,6)	48/73 (65,8)	33/75 (43,4)	49/84 (58,3)	29/85 (34,1)
Odds ratio [IC _{95%}] ^c	1,8 [1,0 ; 3,3]	2,6 [1,4 ; 4,7]	-	2,5 [1,5 ; 4,5]	
Valeur de p ^c	p= 0,0439	p=0,0020		p =0,0012	

^a valeur de p calculée à l'issue d'un test de Cochran–Mantel–Haenszel stratifié par tranche d'âge (2-5, 6-11,12-17 et 18-55 ans).

^bDifférence médiane de Hodges-Lehman, IC_{95%} et p évalués à partir d'un test de la somme des rangs de Wilcoxon.

^cAnalyse par régression logistique ordinaire avec le groupe de traitement comme facteur fixe.

7.1.3 Résultats d'efficacité chez les patients traités concomitamment par clobazam, correspondant à l'AMM validée de EPIDYOLEX (cannabidiol)

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées au cours des 4 études dont le sous-groupe non stratifié d'utilisation concomitante ou non du clobazam. Ces analyses ont été considérées comme exploratoires car réalisées sans méthode d'ajustement de la multiplicité des tests. Les résultats ont suggéré des différences plus importantes sur la variation de la fréquence des crises (critère de jugement principal) et le taux de patient répondeurs (critère de jugement secondaire) par rapport à l'inclusion du cannabidiol par rapport au placebo chez les patients recevant du clobazam concomitamment que chez les patients n'en recevant pas (cf. EPAR).

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les 4 études en double-aveugle GWPCARE1B, GWPCARE2, GWPCARE3 et GWPCARE4 dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires spécifiques de l'épilepsie : QOLCE²⁰ chez l'enfant et QOLIE-31-P³⁰ chez l'adulte.

La qualité de vie ayant été un critère exploratoire non hiérarchisé dans ces études, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère et les résultats ne seront par conséquent pas décrits.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données groupées issues des études cliniques randomisées en double-aveugle

Les données groupées de tolérance rapportées dans l'EPAR sont détaillées dans cette rubrique.

Au total, parmi les études cliniques randomisées dans le syndrome de Dravet et le syndrome de Lennox-Gastaut, 456 patients ont été exposés au cannabidiol et 292 patients ont été exposés au placebo, représentant respectivement 113,55 et 78,34 patients-années sous traitement.

Les patients avaient majoritairement ≤ 18 ans. Dans les études dans le syndrome de Lennox-Gastaut, environ 30 % des patients avaient ≥ 18 ans, tandis que dans les études dans le syndrome de Dravet, environ 30% des patients étaient < 6 ans et tous les patients avaient ≤ 18 ans. Chez les patients traités par cannabidiol, l'âge moyen était de 15,6 ans chez les patients atteints de syndrome de Lennox Gastaut et 9,2 ans chez les patients atteints de syndrome de Dravet.

Au cours des études cliniques randomisées, le pourcentage de patients avec un événement indésirable (EI) a été de 88 % dans le groupe cannabidiol toutes doses confondues (de 80 à 90 % selon la dose) et 76 % dans le groupe placebo. Les plus fréquents ont été :

- somnolence : 24,3 % dans le groupe cannabidiol *versus* 9,6 % dans le groupe placebo
- léthargie : 5,0 % *versus* 2,4% respectivement
- sédation : 4,6 % *versus* 0,7 %
- diarrhée : 18,2 % *versus* 9,6 %
- vomissements : 11,0% *versus* 10,3 %
- pyrexie : 15,8 % *versus* 12,0 %
- fatigue : 11,2 % *versus* 5,1 %
- infection respiratoire des voies supérieures : 8,6 % dans les deux groupes
- diminution de l'appétit : 21,1 % *versus* 7,5 %
- augmentation de la concentration en ALAT : 5,9 % *versus* 1,0 %
- augmentation de la concentration en ASAT : 5,5 % *versus* 0,7 %
- augmentation des GGT : 4,4 % *versus* 2,1 %

Concernant les EI d'intérêt associés à une atteinte hépatique, le pourcentage de patients ayant présentés ces troubles a été de 14,9 % dans le groupe traité par cannabidiol (dont 17,6 % dans le groupe 20 mg/kg/j et 9,4 % dans le groupe 10 mg/kg/j) *versus* 3,1 % dans le groupe placebo. Les 3 EI les plus communs ont été : augmentation des ALAT, augmentation des ASAT et augmentation des GGT. La majorité des augmentations des transaminases hépatiques ont été en-dessous de 3 x LSN. Le risque d'élévation des transaminases a été augmenté chez les patients ayant des transaminases élevées avant le traitement et particulièrement chez ceux recevant de l'acide valproïque concomitamment.

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 19 % dans le groupe cannabidiol toute doses et 9 % dans le groupe placebo. Les plus fréquents (≥ 5 patients) ont été :

- état de mal épileptique : 6,1 % [n=28 patients] dans le groupe cannabidiol toutes doses confondues *versus* 5,1 % [n=15 patients] dans le groupe placebo
- convulsion : 2,2 % [n=10 patients] *versus* 1,0 % [n=3 patients]
- pneumonie : 3,1 % [n=14 patients] *versus* 0%
- augmentation des ASAT : 1,8 % [n=8 patients] *versus* 0 %

- augmentation des ALAT : 1,3 % [n=6 patients] *versus* 0 %
- somnolence : 1,5 % [n=7 patients] *versus* 0 %
- pyrexie : 1,1 % [n=5 patients] *versus* 0,3 % [n=1 patient]

Les arrêts de traitement pour EI ont été de 7,7 % dans le groupe cannabidiol toutes doses *versus* 1,0 % dans le groupe placebo avec comme EI les plus fréquents (≥ 5 patients) : augmentation des ASAT (2,2 % [n=10 patients] dans le groupe cannabidiol toutes doses *versus* 0 % dans le groupe placebo), augmentation des ALAT (2,0 % [n=9 patients] *versus* 0 %), somnolence (1,5 % [n=7 patients] *versus* 0 %), diminution de l'appétit (1,3 % [n=6 patients] *versus* 0 %), fatigue (1,1 % [n=5 patients] *versus* 0 %) et convulsion (1,1 % [n=5 patients] *versus* 0,3 % [n=1 patient]).

Un décès est survenu au cours de l'étude GWPCARE4 (syndrome de Lennox-Gastaut) dans le groupe cannabidiol 20 mg/kg/j n'ayant pas été considéré comme lié au traitement.

7.3.2 Données groupées issues de l'étude de suivi en ouvert (GWPCARE5)

Cette étude de suivi a eu pour objectif d'évaluer la tolérance au long terme du cannabidiol, comme traitement adjuvant, chez les enfants et adultes atteints de syndrome de Dravet ou de syndrome de Lennox-Gastaut ayant des crises non contrôlées. Ont été inclus les patients ayant précédemment complété les périodes de traitement en double-aveugle des études GWPCARE1-B, GWPCARE2, GWPCARE3 et GWPCARE4. Cette étude a comporté une phase de titration de 2 semaines, une période d'entretien, une phase de réduction de dose de 10 jours et une phase de suivi de 4 semaines. Les patients pouvaient recevoir le traitement jusqu'à un maximum de 3 ans selon le pays. Les patients pouvaient recevoir une dose de titration de 1,25 mg/kg/j à 20 mg/kg/j puis durant la période d'entretien la dose pouvait être diminuée en cas de mauvaise tolérance ou augmentée jusqu'à un maximum de 30 mg/kg/j en cas d'inefficacité sur les crises, correspondant à une dose maximale supérieure à celle recommandée par le RCP EPIDYOLEX (cannabidiol).

Les résultats d'une analyse intermédiaire ont été publiés^{31,32} (à titre indicatif, l'analyse finale est prévue pour juin 2020 selon le site clinicaltrials.gov³³). A la date d'analyse du 3 novembre 2016, un total de 630 patients a été inclus (366 atteints de syndrome de Lennox-Gastaut et 264 atteints de syndrome de Dravet). A la date d'analyse, 34 patients (5 %, tous atteints de syndrome de Dravet) ont complété la phase de traitement, 142 patients (23 %, 67 atteints de syndrome de Lennox-Gastaut et 75 atteints de syndrome de Dravet) ont eu un retrait de l'étude, et 454 patients (72% ; 299 atteints de syndrome de Lennox-Gastaut, 155 atteints de syndrome de Dravet) était en poursuite de traitement. L'âge médian était de 9,3 ans chez les patients atteints de syndrome de Dravet et 13,7 ans chez les patients atteints de syndrome de Lennox-Gastaut. La durée médiane de traitement était d'environ 39 semaines pour les deux populations de patients et la dose moyenne de traitement était de 21 mg/kg/j (intervalle : 20 à 23 mg/kg/j) pour les patients atteints de syndrome de Dravet et 23 mg/kg/j (intervalle : 21 à 24 mg/kg/j) pour les patients atteints de syndrome de Lennox-Gastaut.

Les EI rapportés au cours de cette étude ont été similaires à ceux observés au cours des études randomisées à plus court terme avec majoritairement une diarrhée (34 %), des vomissements (20%), une pyrexie (28 %), des infections respiratoires des voies supérieures (18 %) et une rhinopharyngite (16%). Les EI d'intérêt associés à une atteinte hépatique ont été similaires à ceux observés au cours des études randomisés à plus court terme avec un pourcentage de patients ayant présentés ces troubles de 18,6 % dans le groupe traité par cannabidiol. Six décès sont survenus au cours de l'étude en ouvert n'ayant pas été considéré comme liés au traitement.

³¹ Devinsky O, Nabbut R, Miller I et al. Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial. *Epilepsia*. 2019 ; 60 : 294-302.

³² Thiele E, Marsh E, Mazurkiewicz-Beldzinska M et al. Cannabidiol in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia*. 2019 ; 60 : 419-28.

³³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02224573?term=gwpcare5&draw=1&rank=1> [accédé le 13/05/2020]

7.3.3 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Risques importants identifiés	- Lésion hépatocellulaire - Somnolence et sédation - Léthargie - Pneumonie - Réactions d'hypersensibilité (éruptions cutanées)
Risques importants potentiels	- Comportements et idées suicidaires (effet de classe) - Aggravation des crises - Agressivité - Euphorie - Impact sur le développement cognitif - Rétention urinaire
Informations manquantes	- Exposition pendant la grossesse et l'allaitement - Tolérance sur le long terme

7.3.4 Autres informations

A titre informatif, l'ANSM a publié une mise en garde le 22 janvier 2019 suite à la mise à disposition de la spécialité EPIDYOLEX (cannabidiol) via le dispositif d'ATU nominatives.³⁴ Elle a notamment alerté sur la vente des produits contenant du cannabidiol en dehors du circuit légal de distribution et sur la qualité et la sécurité non garantie de ces produits en particulier en ce qui concerne la quantité réelle de cannabidiol et la présence éventuelle d'autres composés actifs du cannabis ou d'autres produits toxiques, exposant à des risques.

07.4 Données d'utilisation issues des ATU nominatives

Selon l'ANSM, un total de 484 patients a été traité par ATU nominatives au 17 décembre 2019 dans l'indication suivante « chez des patients âgés de 2 ans et plus, en adjuvant au clobazam et en association à au moins un traitement antiépileptique, dans le traitement des convulsions insuffisamment contrôlées par les traitements actuels :

- dans le syndrome de Lennox-Gastaut
- dans le syndrome de Dravet »

A noter que cette ATU nominative s'est accompagnée :

- du statut de médicament stupéfiant du cannabidiol avec une prescription limitée à 28 jours ;
- d'une prescription hospitalière réservée aux spécialistes en neurologie et en neuropédiatrie ;
- de la nécessité d'une surveillance hépatique rapprochée.

La répartition des patients était la suivante : 337 patients traités pour un syndrome de Lennox-Gastaut et 147 patients traités pour un syndrome de Dravet. Une centaine de patients ont été traités hors référentiel notamment pour des épilepsies résistantes. Les données d'efficacité ou de tolérance concernant ces patients ne sont pas disponibles.

07.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription d'EPIDYOLEX (cannabidiol) repose principalement sur 4 études de schémas similaires ayant évalué l'efficacité du cannabidiol versus placebo en adjuvant d'un traitement conventionnel dans le syndrome de Dravet chez l'enfant (2 études) et dans le syndrome de Lennox-Gastaut (2 études) chez l'enfant et chez l'adulte.

³⁴ <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Epilepsie-l-ANSM-alerte-sur-les-dangers-lies-a-l-utilisation-de-produits-contenant-du-cannabidiol-vendus-notamment-sur-Internet-Point-d-information>

■ Efficacité

• Syndrome de Dravet chez l'enfant

Les études GWPCARE1-B et GWPCARE2, de méthodologie similaire, sont deux études de phase III randomisées en double-aveugle qui ont évalué l'efficacité du cannabidiol par rapport au placebo en traitement adjuvant d'un traitement conventionnel chez des enfants atteints de syndrome de Dravet non complètement contrôlé par les médicaments antiépileptiques utilisés.

L'étude GWPCARE1-B a randomisé 120 patients dans 2 groupes (placebo ou cannabidiol 20mg/kg/j) et l'étude GWPCARE2 a randomisé 199 patients dans 3 groupes (placebo, cannabidiol 20 mg/kg/j ou cannabidiol 10 mg/kg/j).

L'âge médian des patients était entre 8,2 et 10 ans selon l'étude et environ la moitié des patients (41 à 57 %) était de sexe masculin. Le nombre médian de crises convulsives à l'inclusion était de 9 à 17 crises sur 28 jours selon l'étude avec majoritairement des crises tonico-cloniques (86 à 95 %). A noter que le nombre médian de crises convulsives à l'inclusion était numériquement plus élevé dans les groupes placebo (15 à 17 crises sur 28 jours) que dans les groupes cannabidiol (9 à 14 crises sur 28 jours). Le nombre médian de médicaments antiépileptiques antérieurs a été de 4 (min-max : 0-26). Le nombre médian de traitement anti-épileptiques concomitant au cours de l'étude a été de 3 (min-max : 1-5) avec principalement du clobazam (60 à 68%), de l'acide valproïque (54 à 74%) et du stiripentol (33 à 49%).

La supériorité du cannabidiol 20 mg/kg/j (dose maximale) et 10 mg/kg/j par rapport au placebo, tous deux en traitement adjuvant, a été démontrée sur la variation de la fréquence totale des crises convulsives pendant la période de traitement (de 14 semaines) par rapport à l'inclusion avec selon l'étude :

- GWPCARE1-B : cannabidiol 20 mg/kg/j *versus* placebo : différence médiane de **-22,8% IC_{95%} [-41,1 ; -5,4] (p = 0,0123)**
- GWPCARE2 :
 - cannabidiol 20mg/kg/j *versus* placebo : pourcentage de réduction de **25,7% IC_{95%} [2,9 ; 43,2] (p=0,0299)**
 - cannabidiol 10 mg/kg/j *versus* placebo : pourcentage de réduction de **29,8% IC_{95%} [8,4 ;46,2] (p = 0,0095)**

Concernant les critères de jugement secondaires hiérarchisés :

- GWPCARE1-B : aucune différence significative n'a été observée entre le groupe cannabidiol 20 mg/kg/j et le groupe placebo sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de pourcentage de patients avec une réduction $\geq 50\%$ de la fréquence des crises convulsives par rapport à l'inclusion au cours de l'étude GWPCARE1 : **42,6 % *versus* 27,1 % (OR : 2,0 ; IC_{95%} [0,93 ; 4,30], NS).**
- GWPCARE2 : la supériorité du cannabidiol 20 et 10 mg/kg/j par rapport au placebo a été démontrée sur les trois critères de jugements hiérarchisés :
 - Variation de la fréquence totale des crises (toutes crises confondues) pendant la période de traitement (de 14 semaines) par rapport à l'inclusion :
 - cannabidiol 20mg/kg/j *versus* placebo : pourcentage de réduction : **25,1% IC_{95%}[3,5 ; 41,9] (p=0,0255)**
 - cannabidiol 10 mg/kg/j *versus* placebo : pourcentage de réduction : **38,0% IC_{95%}[20,1 ;51,9] (p = 0,0003)**
 - Taux de patients répondeurs au traitement (réduction $\geq 50\%$ des crises convulsives par rapport à l'inclusion) pendant la période de traitement (de 14 semaines) par rapport à l'inclusion :
 - cannabidiol 20mg/kg/j *versus* placebo : **OR : 2,7 IC_{95%}[1,3 ; 5,7] (p = 0,0069)**
 - cannabidiol 10 mg/kg/j *versus* placebo : **OR : 2,2 IC_{95%} [1,1 ; 4,6] (p = 0,0332)**
 - Score CGIC : pourcentage de patients avec amélioration du score à la fin de la période de traitement par rapport à l'inclusion
 - cannabidiol 20mg/kg/j *versus* placebo : **OR : 2,02 IC_{95%} [1,1 ; 3,8] (p =0,0279)**
 - cannabidiol 10 mg/kg/j *versus* placebo : **OR : 2,9 IC_{95%} [1,6 ; 5,5] (p =0,0009)**

- Syndrome de Lennox-Gastaut chez l'enfant et l'adulte

Les études GWPCARE3 et GWPCARE4, de méthodologie similaire, sont deux études de phase III randomisées en double-aveugle qui ont évalué l'efficacité du cannabidiol par rapport au placebo en traitement adjuvant d'un traitement conventionnel chez des enfants et adultes atteints de syndrome de Lennox-Gastaut pharmacorésistant à plus d'un médicament antiépileptique.

L'étude GWPCARE3 a randomisé 225 patients dans 3 groupes (placebo, cannabidiol 20 mg/kg/j ou cannabidiol 10 mg/kg/j) et l'étude GWPCARE4 a randomisé 171 patients dans 2 groupes (placebo ou cannabidiol 20 mg/kg/j).

L'âge médian des patients était entre 12,7 et 14,2 ans selon l'étude avec environ deux tiers des patients (65 à 71 %) âgés de moins de 18 ans et un peu plus de la moitié des patients (51 à 59 %) de sexe masculin. Le nombre médian de crises avec chute à l'inclusion était de 71 à 87 crises sur 28 jours selon l'étude avec majoritairement des crises toniques (75 à 83 %). Le nombre médian de médicaments antiépileptiques antérieurs a été de 6 (min-max : 0-28). Le nombre médian de traitement anti-épileptique concomitant reçu au cours de l'étude a été de 3 (min-max : 1-5) avec principalement du clobazam (47 à 51%), de l'acide valproïque (37 à 42%), de la lamotrigine (26 à 38%), du lévétiracétam (27 à 41%) et du rufinamide (26 à 34%).

La supériorité du cannabidiol 20 mg/kg/j (dose maximale) et 10 mg/kg/j par rapport au placebo, tous deux en traitement adjuvant, a été démontrée sur la variation de la fréquence totale des crises avec chute pendant la période de traitement (de 14 semaines) par rapport à l'inclusion avec selon l'étude :

- GWPCARE3 :
 - cannabidiol 20mg/kg/j *versus* placebo : **différence médiane de - 21,6% IC_{95%} [-34,8 ; -6,7] (p = 0,0047)**
 - cannabidiol 10 mg/kg/j *versus* placebo : **différence médiane de -19,2% IC_{95%} [-31,2 ; -7,7] (p=0,0016)**
- GWPCARE4 : cannabidiol 20 mg/kg/j *versus* placebo : **différence médiane de -17,2% IC_{95%} [-30,3 ; -4,1] (p = 0,0135)**

La supériorité du cannabidiol 20 et 10 mg/kg/j par rapport au placebo a été démontrée sur les critères de jugements hiérarchisés suivants :

- Taux de patients répondeurs au traitement (réduction \geq 50 % des crises avec chute par rapport à l'inclusion) pendant la période de traitement (de 14 semaines) par rapport à l'inclusion :
 - GWPCARE3 :
 - cannabidiol 20mg/kg/j *versus* placebo : **OR : 3,85 IC_{95%} [1,75 ; 8,47] (p = 0,0006)**
 - cannabidiol 10 mg/kg/j *versus* placebo : **OR : 3,27 IC_{95%} [1,47 ; 7,26] (p = 0,0030)**
 - GWPCARE4 : cannabidiol 20mg/kg/j *versus* placebo : **OR : 2,6 IC_{95%} [1,3 ; 5,0] (p= 0,0043)**
- Variation de la fréquence totale des crises (toutes crises confondues) pendant la période de traitement (de 14 semaines) par rapport à l'inclusion :
 - GWPCARE3 :
 - cannabidiol 20mg/kg/j *versus* placebo : **différence médiane : -18,8% IC_{95%} [-31,8; -4,4] (p = 0,0091)**
 - cannabidiol 10 mg/kg/j *versus* placebo : **différence médiane : -19,5 % IC_{95%} [-30,4; -7,5] (p=0,0015)**
 - GWPCARE4 : cannabidiol 20mg/kg/j *versus* placebo : **différence médiane : -21,1 % [-33,3 ; -9,4] (p= 0,0005)**
- Score S/CGIC : pourcentage de patients avec amélioration du score à la dernière visite par rapport à l'inclusion
 - GWPCARE3 :
 - cannabidiol 20mg/kg/j *versus* placebo : **OR : 1,8 IC_{95%} [1,0 ; 3,3], p= 0,0439**
 - cannabidiol 10 mg/kg/j *versus* placebo : **OR : 2,6 IC_{95%} [1,4 ; 4,7], p=0,0020**
 - GWPCARE4 : cannabidiol 20mg/kg/j *versus* placebo : **OR : 2,5 IC_{95%} [1,5 ; 4,5], p =0,0012**

Les analyses exploratoires du sous-groupe non stratifié d'utilisation concomitante ou non du clobazam ont suggéré des différences plus importantes sur la variation de la fréquence des crises

et le taux de patient répondeurs par rapport à l'inclusion du cannabidiol par rapport au placebo chez les patients recevant du clobazam concomitamment que chez les patients n'en recevant pas.

► Qualité de vie

Aucune donnée robuste de qualité de vie n'est disponible en l'absence de hiérarchisation de ce critère.

► Tolérance

Prenant en compte les données groupées des études cliniques randomisées, le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 19 % dans le groupe cannabidiol toutes doses *versus* 9 % dans le groupe placebo avec comme EI les plus fréquents (≥ 5 patients): état de mal épileptique : 6,1 % [n=28 patients] *versus* 5,1 % [n=15 patients] dans le groupe placebo, convulsion : 2,2 % [n=10 patients] *versus* 1,0 % [n=3 patients], pneumonie : 3,1 % [n=14 patients] *versus* 0%, augmentation des ASAT : 1,8 % [n=8 patients] *versus* 0 %, augmentation des ALAT : 1,3 % [n=6 patients] *versus* 0 %, somnolence : 1,5 % [n=7 patients] *versus* 0 % et pyrexie : 1,1 % [n=5 patients] *versus* 0,3 % [n=1 patient]

Les arrêts de traitement pour EI ont été de 7,7 % dans le groupe cannabidiol toutes doses *versus* 1,0 % dans le groupe placebo avec comme EI les plus fréquents (≥ 5 patients) : augmentation des ASAT (2,2 % [n=10 patients] dans le groupe cannabidiol toutes doses *versus* 0 % dans le groupe placebo), augmentation des ALAT (2,0 % [n=9 patients] *versus* 0 %), somnolence (1,5 % [n=7 patients] *versus* 0 %), diminution de l'appétit (1,3 % [n=6 patients] *versus* 0 %), fatigue (1,1 % [n=5 patients] *versus* 0 %) et convulsion (1,1 % [n=5 patients] *versus* 0,3 % [n=1 patient]).

Les données de tolérance à plus long terme (durée médiane de traitement de 39 semaines) ont rapporté des EI similaires avec majoritairement une diarrhée (34 %), des vomissements (20%), une pyrexie (28 %), des infections respiratoires des voies supérieures (18 %) et une rhinopharyngite (16%). Les EI d'intérêt associés à une atteinte hépatique ont été similaires à ceux observés au cours des études randomisées à plus court terme avec un pourcentage de patients ayant présentés ces troubles de 18,6 % dans le groupe traité par cannabidiol.

► Discussion

La supériorité du cannabidiol par rapport au placebo, tous deux en traitement adjuvant, principalement en association au clobazam, a été démontrée au cours de 4 études randomisées en double-aveugle (2 dans le syndrome de Dravet et 2 dans le syndrome de Lennox Gastaut) dans un contexte de pharmacorésistance élevée et de maladies rares sur :

- la variation de la fréquence totale des crises convulsives à court terme sur 14 semaines (critère de jugement principal pour le syndrome de Dravet) avec une quantité d'effet supplémentaire modérée par rapport au placebo (différence médiane de -23% et pourcentage de réduction de 26% à 30 %), ainsi que sur la variation de la fréquence totale des crises avec chute à court terme sur 14 semaines (critère de jugement principal pour le syndrome de Lennox-Gastaut) avec une quantité d'effet supplémentaire modérée par rapport au placebo (différence médiane de - 17% à - 22%),
- les critères de jugement secondaires hiérarchisés notamment le taux de patients répondeurs au traitement, (i.e. réduction ≥ 50 % des crises convulsives ou avec chute selon l'étude) et la variation de la fréquence totale des crises (toute crise confondues) sur 14 semaines dans 3 études sur les 4 concernées.

La Commission salue la réalisation d'essais cliniques comparatifs de phase III dans ces maladies rares et pédiatriques.

Pour autant, la portée des résultats est limitée par les points suivants :

- les études ont été réalisées *versus* placebo dans un contexte de pharmacorésistance aux autres traitements antiépileptiques (en médiane 4 traitements antérieurs dans le syndrome de Dravet et 6 traitements antérieurs dans le syndrome de Lennox-Gastaut). Aucune comparaison du cannabidiol en association au clobazam n'a été réalisée *versus* une autre association de traitements antiépileptiques disponibles par l'inclusion d'un troisième groupe comparateur dans les études par exemple ;
- aucune étude n'a évalué le cannabidiol en monothérapie *versus* un autre traitement antiépileptique afin de quantifier l'efficacité de la molécule seule, dans un contexte où un

potentiel d'effet anticonvulsivant additif dû à l'interaction pharmacocinétique bidirectionnelle entre le cannabidiol et le clobazam existe donnant lieu à des augmentations des niveaux circulants de leurs métabolites actifs respectifs ; ainsi la quantité d'effet spécifique de l'ajout du cannabidiol est mal connue ;

- les données d'efficacité versus placebo sont limitées à court terme (analyse principale à 14 semaines), ne permettant notamment pas d'évaluer l'impact du traitement sur la détérioration neurocognitive et le développement psychomoteur, ce qui est regrettable dans cette maladie chronique ;
- aucune donnée robuste de qualité de vie n'est disponible compte-tenu de l'absence de hiérarchisation de ce critère et de son évaluation exploratoire ;
- les données de tolérance du cannabidiol issues de l'étude de suivi en ouvert sont limitées avec un recul de 39 semaines. Par ailleurs, il est à noter que les patients inclus dans cette étude de suivi ont reçu des doses de cannabidiol supérieures à celles autorisées par le RCP EPIDYOLEX (cannabidiol) avec respectivement des doses de 20 à 23 mg/kg/j pour les patients atteints de syndrome de Dravet et 21 à 24 mg/kg/j pour les patients atteints de syndrome de Lennox-Gastaut.

Compte tenu des données d'efficacité à court terme et des données de tolérance à un recul limité (39 semaines) et dans un contexte de pharmacorésistance important associé à ces maladies rares, EPIDYOLEX (cannabidiol) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité. L'impact sur la morbi-mortalité à long terme notamment en termes d'impact sur la détérioration neurocognitive et le développement psychomoteur de l'enfant n'est en revanche pas connu. L'impact de son utilisation en termes de qualité de vie chez les patients et/ou les aidants n'a pas été démontré.

En conséquence, EPIDYOLEX (cannabidiol) apporte une réponse partielle au besoin médical important identifié. Il n'a pas été fourni de données relatives à un éventuel impact de EPIDYOLEX (cannabidiol) sur l'organisation des soins.

07.6 Programme d'études

Deux études sont en cours respectivement dans la sclérose tubéreuse de Bourneville et dans le syndrome de Rett.

Nom de l'étude	Titre de l'étude	Disponibilité des données
GWPCARE6 (NCT02544763)	Etude randomisée en double-aveugle, contrôlée versus placebo, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du cannabidiol comme traitement adjuvant chez les patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville ayant des crises non contrôlées.	Février 2022
ARCH (NCT03848832)	Etude randomisée en double-aveugle, contrôlée versus placebo, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du cannabidiol en solution orale chez des patients atteints de syndrome de Rett .	Août 2021

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

08.1 Crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut

La prise en charge des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut repose sur la mise en place rapide d'un traitement antiépileptique symptomatique afin de réduire leur fréquence et leur intensité, prenant en compte un contexte de pharmacorésistance important observé dans cette maladie.

Le valproate de sodium est recommandé en traitement de 1^{ère} intention. La lamotrigine est ajoutée au traitement lorsque le valproate de sodium en monothérapie n'est pas assez efficace, ou mal toléré.

Les autres molécules ayant l'AMM dans le syndrome de Lennox-Gastaut sont les suivantes : le topiramate, le rufinamide, le clonazépam, le felbamate et le clobazam avec des profils de tolérance différents.

A noter que plusieurs anti-épileptiques actuellement disponibles sont contre-indiqués dans le syndrome de Lennox-Gastaut car pouvant provoquer une aggravation des crises (carbamazépine, gabapentine, oxcarbazépine, pregabaline, tiagabine, vigabatrine).

Le régime cétogène et la stimulation du nerf vague sont des traitements de recours, en cas d'échec des traitements médicamenteux, chez les patients atteints de syndrome de Lennox-Gastaut. La chirurgie palliative de type callosotomie est indiquée en dernier recours après échec médicamenteux.

Place d'EPIDYOLEX (cannabidiol) dans la stratégie thérapeutique :

Au regard :

- **de la démonstration de l'efficacité d'EPIDYOLEX, en association au clobazam, par rapport au placebo, à court terme (14 semaines),**
- **et en l'absence de données disponibles par rapport à un autre antiépileptique dans un contexte de pharmacorésistance élevée,**

la Commission considère qu'EPIDYOLEX (cannabidiol) est une option thérapeutique en association au clobazam dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut, chez les patients de 2 ans et plus pharmacorésistants.

08.2 Crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet

La prise en charge des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet repose sur la mise en place rapide d'un traitement antiépileptique symptomatique afin de réduire la fréquence et l'intensité des crises, prenant en compte un contexte de pharmacorésistance important observé dans cette maladie.

Le valproate de sodium associé à des benzodiazépines (clobazam ou lorazépam) est recommandé en traitement de 1^{ère} intention. L'association du valproate avec le topiramate peut également être efficace, mais le topiramate ne peut être utilisé qu'à partir de l'âge de deux ans.

Le stiripentol (DIACOMIT) a l'AMM spécifiquement chez les patients atteints du syndrome de Dravet en association au valproate de sodium et au clobazam dans le traitement des convulsions tonico-cloniques généralisées insuffisamment contrôlées par l'association clobazam/valproate de sodium.

A noter que plusieurs anti-épileptiques actuellement disponibles sont contre-indiqués dans le syndrome de Dravet car pouvant provoquer une aggravation des crises (carbamazépine, gabapentine, lamotrigine, oxcarbazépine, phénytoïne, pregabaline, tiagabine ou vigabatrine).

Le régime cétogène et la stimulation du nerf vague sont des traitements de recours, en cas d'échec des traitements médicamenteux, chez les patients atteints de syndrome de Dravet.

Place d'EPIDYOLEX (cannabidiol) dans la stratégie thérapeutique :

Au regard :

- **de la démonstration de l'efficacité d'EPIDYOLEX, en association au clobazam, par rapport au placebo, à court terme (14 semaines),**
- **et en l'absence de données disponibles par rapport à un autre antiépileptique dans un contexte de pharmacorésistance élevée,**

la Commission considère qu'EPIDYOLEX (cannabidiol) est une option thérapeutique en association au clobazam dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Dravet, chez les patients de 2 ans et plus pharmacorésistants.

La Commission signale que le conditionnement, un flacon multi-doses avec deux dispositifs d'administration gradués en ml tandis que la posologie est exprimée en mg, nécessite une conversion (de mg en ml) favorisant le risque d'erreur médicamenteuse et de surdosage. La Commission souligne de plus l'importance de la clarté du libellé de la posologie sur la prescription médicale et de l'information adéquate des personnes en charge de la dispensation et de l'administration d'EPIDYOLEX (cannabidiol), comprenant les professionnels de santé et aussi l'entourage de l'enfant.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le syndrome de Lennox Gastaut et le syndrome de Dravet sont des formes sévères d'encéphalopathies épileptiques pharmacorésistantes entraînant un retard de développement neuro-cognitif et une altération importante de la qualité de vie des patients et des aidants.
- ▶ EPIDYOLEX (cannabidiol) est un traitement à visée symptomatique des crises d'épilepsie présentes dans le syndrome de Lennox Gastaut et le syndrome de Dravet.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables d'EPIDYOLEX (cannabidiol) est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses en nombre limité.
- ▶ EPIDYOLEX (cannabidiol) est une option thérapeutique en association au clobazam dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut ou au syndrome de Dravet, chez les patients de 2 ans et plus pharmacorésistants.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du syndrome de Lennox Gastaut et du syndrome de Dravet,
 - de leur prévalence,
 - du besoin médical important au regard des alternatives disponibles en nombre limité,
 - d'un impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité mais démontré uniquement à court terme (14 semaines) à ce stade, et donc de la réponse partielle au besoin identifié,
 - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins et le parcours de vie du patient,
 - de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie,
- EPIDYOLEX n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EPIDYOLEX (cannabidiol) est important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité du cannabidiol par rapport au placebo, en traitement adjuvant, principalement en association au clobazam, évaluée au cours de quatre études randomisées en double-aveugle, dont deux réalisées chez des enfants atteints du syndrome de Dravet et deux réalisées chez des enfants et adultes atteints du syndrome de Lennox-Gastaut,
 - o sur la variation de la fréquence totale des crises convulsives à court terme sur 14 semaines (critère de jugement principal pour le syndrome de Dravet) avec une quantité d'effet supplémentaire modérée par rapport au placebo (différence médiane de -23% et pourcentage de réduction de 26% à 30 %), ainsi que sur la variation de la fréquence totale des crises avec chute à court terme sur 14 semaines (critère de jugement principal pour le syndrome de Lennox Gastaut) avec une quantité d'effet supplémentaire modérée par rapport au placebo (différence médiane de - 17% à - 22%),
 - o sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés notamment le taux de patients répondeurs au traitement, (*i.e.* réduction ≥ 50 % des crises convulsives ou avec chute selon l'étude) et la variation de la fréquence totale des crises (toute crise confondues) sur 14 semaines dans 3 études sur les 4 concernées,
- du besoin médical important, en raison des alternatives limitées dans ces maladies rares, et malgré :
- l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie,
- l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance du cannabidiol à long terme, notamment en termes d'impact sur la détérioration neurocognitive et le développement psychomoteur des patients, dans le cadre d'une maladie au long cours,

la Commission considère qu'EPIDYOLEX (cannabidiol) en association au clobazam apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge 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.

09.3 Population cible

La population cible de EPIDYOLEX (cannabidiol) correspond aux patients de 2 ans et plus atteints de syndrome de Lennox-Gastaut ou de syndrome de Dravet.

► Patients atteints de syndrome de Lennox-Gastaut

Compte tenu de la gravité et de l'évolution de la maladie, la population cible d'EPIDYOLEX (cannabidiol) est approchée en restreignant son utilisation principale aux patients âgés de moins de 18 ans.

Selon l'Insee³⁵, la population française estimée au 1^{er} janvier 2020 d'âge ≥ 2 ans et ≤ 18 ans est de 13 830 067 enfants.

Selon les données Orphanet, l'incidence du syndrome de Lennox-Gastaut est estimée à 0,1/100 000 cas par an et sa prévalence à 15/100 000 en Europe⁵ soit environ 2 075 enfants.

D'après avis d'expert, la population cible de patients pharmacorésistants atteints de syndrome de Lennox-Gastaut susceptible de bénéficier d'EPIDYOLEX (cannabidiol) serait d'environ 2500 patients.

Au total, la population-cible d'EPIDYOLEX chez les patients atteints de syndrome de Lennox-Gastaut est comprise entre 2075 et 2500 patients environ.

► Patients atteints de syndrome de Dravet

Compte tenu de la gravité et de l'évolution de la maladie, la population cible d'EPIDYOLEX (cannabidiol) est approchée en restreignant son utilisation principale aux patients âgés de moins de 18 ans.

³⁵ <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892086?sommaire=1912926> [accédé le 11/02/2020]

Selon l'Insee³⁵, la population française estimée au 1^{er} janvier 2020 d'âge ≥ 2 ans et ≤ 18 ans est de 13 830 067 enfants.

Selon les données Orphanet, la prévalence du syndrome de Dravet est estimée à 2,5/100 000 naissances⁵ soit environ 346 enfants.

D'après avis d'expert, la population-cible de patients pharmacorésistants atteints de syndrome de Dravet susceptible de bénéficier d'EPIDYOLEX (cannabidiol) serait d'environ 500 patients.

Au total, la population-cible d'EPIDYOLEX chez les patients atteints de syndrome de Dravet est comprise entre 346 et 500 patients environ.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission salue la disponibilité des données cliniques issues de 4 études de phases III internationales randomisées en double-aveugle ayant évalué l'efficacité de EPIDYOLEX (cannabidiol) dans ces maladies rares et pédiatriques.

► Conditionnements

La Commission signale que le conditionnement, un flacon multi-doses avec **deux dispositifs d'administration** gradués en ml tandis que la posologie est exprimée en mg, nécessite une **conversion (de mg en ml)** favorisant le risque d'erreur médicamenteuse et de surdosage. Afin de diminuer ce risque, la Commission souhaite la mise à disposition d'un dispositif d'administration plus adapté aux posologies de l'AMM avec une graduation en mg. La Commission souligne de plus l'importance de la clarté du libellé de la posologie sur la prescription médicale et de l'information adéquate des personnes en charge de la dispensation et de l'administration d'EPIDYOLEX (cannabidiol), comprenant les professionnels de santé et aussi l'entourage de l'enfant.

► Demandes de données

La Commission souhaite la mise en place d'un suivi de cohorte des patients traités par EPIDYOLEX (cannabidiol) en France permettant de :

- décrire leurs caractéristiques,
- décrire la pratique clinique,
- observer l'évolution des patients sous traitement en termes d'efficacité (notamment en termes de réduction des crises convulsives/avec chute selon le syndrome, détérioration neurocognitive et impact sur le développement psychomoteur) et de tolérance sur une durée minimale de 12 à 24 mois.

La Commission recommande que le recueil de ces données soit défini en collaboration étroite avec les centres de référence et de compétence des épilepsies rares. La Commission souhaite obtenir ces données dans un délai maximum de 5 ans en vue d'une réévaluation.

Dans ce même temps, la Commission souhaite par ailleurs être destinataire des résultats de l'analyse finale de l'étude internationale de suivi en ouvert GWPCARE5.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 5 février 2020 Date d'adoption : 4 mars 2020 Date d'audition du laboratoire : 13 mai 2020 Date d'examen des observations du laboratoire : 13 mai 2020
Parties prenantes / expertise externe	Parties prenantes : Non Expertise externe : Oui
Présentations concernées	<u>EPIDYOLEX 100 mg/ml, solution buvable</u> 1 flacon en verre de 100 ml + 2 seringues de 1 ml + 2 seringues de 5 ml + 2 adaptateurs de flacon (CIP : 34009 301 879 6 8)
Demandeur	GW PHARMA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 19/09/2019
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin : dates de désignation : - le 15/10/2014 : dans le traitement du syndrome de Dravet - le 20/03/2017 : dans le traitement du syndrome de Lennox-Gastaut, ATU nominatives depuis décembre 2018 (cf. rubrique « 01 . Contexte ») Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en neurologie et neuropédiatrie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	N03AX24 Cannabidiol