



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 1<sup>ER</sup> DECEMBRE 2021

*cannabidiol*  
**EPIDYOLEX 100 mg/ml, solution buvable**

**Nouvelle indication**

#### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez les patients de 2 ans et plus uniquement en cas d'épilepsie pharmacorésistante.

Avis défavorable au remboursement en traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez les patients de 2 ans et plus non pharmacorésistants.

#### ► Quel progrès

Pas de progrès en traitement adjuvant dans la prise en charge des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville chez les patients de 2 ans et plus avec une épilepsie pharmacorésistante.

#### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les recommandations préconisent chez le patient atteint de STB présentant des crises d'épilepsie :

- En 1<sup>ère</sup> ligne : la vigabatrine chez les patients âgés de moins de 1 an, associé à un autre antiépileptique qui augmente l'inhibition GABAergique chez ceux âgés d'au moins 1 an.

- En 2ème ligne : la chirurgie, dont le succès dépend de la localisation précise du foyer épileptique et du caractère focal des crises, est préconisée chez les patients insuffisamment contrôlés par deux antiépileptiques et avec un foyer épileptogène unique et identifiable. Le taux de succès de la chirurgie est compris entre 25 et 90%.

- En 3ème ligne : un régime cétogène, une stimulation du nerf vague et d'autres antiépileptiques utilisés pour les crises focales.

Chez les patients âgés d'au moins 2 ans les spécialités VOTUBIA (évérolimus) comprimés dispersibles peuvent être utilisées en association aux antiépileptiques classiques, lorsque l'épilepsie devient pharmacorésistante (c'est-à-dire après échec de plus de 2 antiépileptiques). Il est à noter que chez les patients éligibles à la chirurgie, à savoir les patients avec un foyer épileptogène unique et identifiable, VOTUBIA (évérolimus) n'est pas une alternative à la chirurgie et son utilisation ne doit pas retarder une décision chirurgicale.

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

Au regard :

- de la démonstration de l'efficacité d'EPIDYOLEX (cannabidiol), par rapport au placebo, tous deux en traitement adjuvant, uniquement sur la fréquence totale des crises d'épilepsie associées à la STB à court terme (16 semaines) avec une quantité d'effet modeste,
- de l'absence de différence statistiquement significative démontrée par rapport au placebo, tous deux en traitement adjuvant sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de taux de répondeurs (réduction d'au moins 50 % du nombre des crises),
- et en l'absence de données disponibles par rapport à un autre antiépileptique dans un contexte de pharmacorésistance élevée (89 % recevant  $\geq 2$  AE)

la Commission considère qu'EPIDYOLEX (cannabidiol) est une option thérapeutique dans le traitement des crises d'épilepsie associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville, chez les patients de 2 ans et plus pharmacorésistants.

En l'absence de données comparatives entre les deux spécialités EPIDYOLEX (cannabidiol) et VOTUBIA (everolimus), dans un contexte où celles-ci ont fait l'objet d'un développement concomitant, le choix thérapeutique entre ces deux spécialités doit se faire notamment en fonction des caractéristiques des patients, de l'efficacité des molécules et de leurs profils de tolérance différents associés à des contre-indications.

Le bénéfice potentiel d'un traitement par cannabidiol devra être apprécié en tenant compte de la tolérance du produit et de l'absence de données de tolérance à long terme, notamment sur la tolérance hépatique (augmentation des enzymes hépatiques).

Dans les autres situations de l'extension d'indication d'AMM à savoir les patients non pharmacorésistants atteints de STB, compte-tenu des données limitées dans cette population, la Commission considère que EPIDYOLEX (cannabidiol) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

## **► Recommandations particulières**

La Commission souligne 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 recommande l'importance de la clarté du libellé de posologie sur la prescription médicale ainsi que 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	Extension d'indication
Indication concernée	<p>EPIDYOLEX (cannabidiol) est indiqué dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez les patients de 2 ans et plus.</p> <p>Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'extension d'AMM, à savoir <u>uniquement chez les patients avec épilepsie pharmacorésistante</u><sup>1</sup>, la Commission rend un avis dans l'entièreté de cette extension d'AMM</p>
SMR	<p><b>MODERE dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez les patients de 2 ans et plus avec épilepsie pharmacorésistante</b></p> <p><b>INSUFFISANT pour justifier de la prise en charge par la solidarité nationale chez les autres patients du périmètre de l'extension d'AMM correspondant aux patients âgés de 2 ans et plus avec épilepsie non pharmacorésistante atteints de crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB).</b></p>
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité du cannabidiol par rapport au placebo, en traitement adjuvant, dans une étude randomisée en double-aveugle, sur un critère de jugement principal restreint de variation de la fréquence totale des crises d'épilepsie associées à la STB à court terme (16 semaines), critère de jugement principal, avec une quantité d'effet modeste (différence médiane de -30,1% chez des patients ayant un nombre médian de 54 à 61 crises par mois à l'inclusion), dans un contexte de pharmacorésistance élevée</li> <li>- du besoin médical important, en raison des alternatives limitées dans cette maladie rare,</li> </ul> <p>mais au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de l'absence de différence statistiquement significative démontrée par rapport au placebo sur le pourcentage de patients présentant une réduction d'au moins 50 % du nombre de crises), critère de jugement secondaire hiérarchisé pertinent,</li> <li>- de l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie, particulièrement impactée dans cette maladie,</li> <li>- de 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,</li> </ul> <p>la Commission considère <b>qu'EPIDYOLEX (cannabidiol) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des crises d'épilepsie pharmacorésistantes associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville, chez les patients de 2 ans et plus.</b></p>
ISP	<p>EPIDYOLEX (cannabidiol) <b>n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</b></p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Au regard :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de l'efficacité d'EPIDYOLEX (cannabidiol), par rapport au placebo, tous deux en traitement adjuvant, uniquement sur la fréquence totale des crises d'épilepsie associées à la STB à court terme (16 semaines) avec une quantité d'effet modeste,</li> <li>- de l'absence de différence statistiquement significative démontrée par rapport au placebo, tous deux en traitement adjuvant sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de taux de répondeurs (réduction d'au moins 50 % du nombre des crises),</li> <li>- et en l'absence de donnée disponible par rapport à un autre antiépileptique dans un contexte de pharmacorésistance élevée (89 % recevant <math>\geq 2</math> AE)</li> </ul>

<sup>1</sup> définis comme étant en échec à au moins deux traitements antiépileptiques bien conduits et bien tolérés, que ce soit en monothérapie ou en association.

	<p>la Commission considère qu'EPIDYOLEX (cannabidiol) est une option thérapeutique dans le traitement des crises d'épilepsie associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville, chez les patients de 2 ans et plus pharmacorésistants.</p> <p>En l'absence de donnée comparative entre les deux spécialités EPIDYOLEX (cannabidiol) et VOTUBIA (everolimus), dans un contexte où celles-ci ont fait l'objet d'un développement concomitant, le choix thérapeutique entre ces deux spécialités doit se faire notamment en fonction des caractéristiques des patients, de l'efficacité des molécules et de leurs profils de tolérance différents associés à des contre-indications.</p> <p>Le bénéfice potentiel d'un traitement par cannabidiol devra être apprécié en tenant compte de la tolérance du produit et de l'absence de données de tolérance à long terme, notamment sur la tolérance hépatique (augmentation des enzymes hépatiques)</p> <p>Dans les autres situations de l'extension d'indication d'AMM à savoir les patients non pharmacorésistants atteints de STB, compte-tenu des données limitées dans cette population, la Commission considère que EPIDYOLEX (cannabidiol) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.</p>
<b>Population cible</b>	Environ 2740 patients par an.
<b>Recommandations</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Demandes de données Conformément à l'avis rendu lors de l'inscription d'EPIDYOLEX (cannabidiol) en 2020 dans les indications de syndrome de Dravet et de Lennox-Gastaut, la Commission souhaite un suivi des patients atteints de la sclérose tubéreuse de Bourneville et traités par EPIDYOLEX (cannabidiol) en France afin de : <ul style="list-style-type: none"> <li>- décrire leurs caractéristiques,</li> <li>- décrire la pratique clinique,</li> <li>- observer l'évolution des patients sous traitement en termes d'efficacité (notamment en termes de réduction des crises d'épilepsie selon le syndrome, détérioration neurocognitive et impact sur le développement psychomoteur) et de tolérance sur une durée minimale de 12 à 24 mois. Un amendement du protocole proposé lors de l'inscription pourra être envisagé afin d'inclure ces patients.</li> </ul> </li> </ul> <p>La Commission réévaluera EPIDYOLEX (cannabidiol) dans l'ensemble de ses indications sur la base de ces données et de celles demandées dans l'avis du 13/05/2020 dans un délai maximal de 4 ans. 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 GWPCARE6.</p>

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication 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 dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez les patients de 2 ans et plus ». Le laboratoire revendique l'inscription dans une indication restreinte de l'AMM à savoir uniquement pour les patients pharmacorésistants. Néanmoins, conformément aux dispositions réglementaires applicables, la Commission doit évaluer l'extension d'indication dans l'entièreté de l'AMM. Par conséquent, le présent avis porte sur l'indication dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à une STB chez les patients de 2 ans et plus.

Le cannabidiol est un phytocannabinoïde issu de la plante *Cannabis sativa*. 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)).

La spécialité EPIDYOLEX (cannabidiol) a obtenu une AMM initiale le 19 septembre 2019 dans l'indication en association à la thérapie conventionnelle incluant le clobazam dans le traitement des crises d'épilepsie associées au syndrome de Lennox-Gastaut (SLG) ou au syndrome de Dravet (SD), chez des patients âgés de 2 ans et plus. Dans son avis du 13 mai 2020, la Commission de la transparence a considéré que le service médical rendu (SMR) de EPIDYOLEX (cannabidiol) était important et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) de niveau IV dans cette indication<sup>2</sup>. A la date de cet avis, cette spécialité n'est pas inscrite au Journal Officiel et n'est par conséquent pas remboursée.

EPIDYOLEX (cannabidiol) a obtenu l'AMM dans l'extension d'indication en traitement adjuvant des crises associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville le 20 avril 2021. Cette spécialité a fait l'objet d'ATU nominatives depuis le mai 2021 dans un périmètre restreint de cette extension d'indication en traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez les patients de 2 ans et plus, **après échec des traitements disponibles et adaptés à la situation clinique**<sup>3</sup>. Les critères d'octroi de l'ATU et les modalités de prescription et de suivi sont détaillés sur le site de l'ANSM.

Pour rappel, EPIDYOLEX (cannabidiol) a également fait l'objet d'ATU nominatives dans l'indication initiale de traitement des crises d'épilepsies associées au syndrome de Lennox-Gastaut et au syndrome de Dravet.

## 02 INDICATIONS

---

« 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. »

**« EPIDYOLEX est indiqué dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez les patients de 2 ans et plus ».**

---

<sup>2</sup> Avis de la Commission de la Transparence EPIDYOLEX, 13 mai 2020 disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3184783/fr/epidyolex-cannabidiol](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3184783/fr/epidyolex-cannabidiol) [accédé le 16/06/2021]

<sup>3</sup> <https://ansm.sante.fr/tableau-atun/epidyolex-100-mg-ml-solution-buvable> [consulté le 16/06/2021]

## 03 POSOLOGIE

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

### Posologie

#### *Indication de STB*

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 de 5 mg/kg deux fois par jour (10 mg/kg/jour) et la réponse clinique ainsi que la tolérance doivent être évaluées. 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 mg/kg/jour) jusqu'à une dose maximale recommandée de 12,5 mg/kg deux fois par jour (25 mg/kg/jour).

Toute augmentation de dose supérieure à 10 mg/kg/jour, jusqu'à la dose maximale recommandée de 25 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).

Les recommandations posologiques pour le SLG, le SD et la **STB** sont résumées dans le tableau suivant :

**Tableau 1 : Recommandations posologiques**

	SLG et SD	STB
Dose initiale – première semaine	<b>2,5 mg/kg deux fois par jour (5 mg/kg/jour)</b>	
Deuxième semaine	Dose d'entretien 5 mg/kg deux fois par jour (10 mg/kg/jour)	<b>5 mg/kg deux fois par jour (10 mg/kg/jour)</b>
Nouvelle augmentation si nécessaire (paliers)	<b>Augmentations hebdomadaires par paliers de 2,5 mg/kg deux fois par jour (5 mg/kg/jour)</b>	
Dose maximale recommandée	10 mg/kg deux fois par jour (20 mg/kg/jour)	<b>12,5 mg/kg deux fois par jour (25 mg/kg/jour)</b>

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*

Les essais cliniques sur le cannabidiol dans le traitement du SLG, du SD **et de la STB** n'incluaient pas suffisamment de patients âgés de plus de 55 ans pour déterminer si leur réponse était différente ou non de celle des patients plus jeunes.

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 concomitantes 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 2 : Adaptations posologiques chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique**

Insuffisance hépatique	Dose initiale SLG, SD et STB	Dose d'entretien SLG et SD	Deuxième semaine STB	Dose maximale recommandée SLG et SD	Dose maximale recommandée STB
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)	6,25 mg/kg deux fois par jour (12,5 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) *	2,5 mg/kg deux fois par jour (5 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*

#### **STB**

**L'utilisation de cannabidiol chez les enfants de moins de 1 mois n'est pas justifiée. La sécurité et l'efficacité de cannabidiol chez les enfants âgés de 1 mois à 2 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles chez les patients âgés de 1 à 2 ans sont décrites dans la rubrique 5.1 du RCP mais aucune recommandation posologique ne peut être émise.**

### *Adaptations posologiques d'autres médicaments utilisés en association au cannabidiol*

Un médecin expérimenté dans le traitement des patients recevant plusieurs antiépileptiques (AE) 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<sup>4</sup>

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie autosomique dominante pluri systémique caractérisée par la survenue de tumeurs bénignes sur le plan histologique (hamartomes), dues à des anomalies de certaines cellules embryonnaires, dans divers organes. La prévalence est estimée à 1/10 000 en Europe<sup>5</sup>. L'atteinte est pluri-tissulaire, affectant préférentiellement le système nerveux central, la peau, les reins, le cœur et les poumons. Les signes neurologiques tels que les crises d'épilepsie, les troubles mentaux et le retard intellectuel dominent le tableau clinique.

Un taux de 85% des patients présentent une épilepsie d'apparition précoce (spasmes infantiles et/ou convulsions focales). Ces crises d'épilepsies sont majoritairement résistantes aux traitements antiépileptiques (84% du registre TOSCA<sup>6</sup>).<sup>7</sup>

La STB est due à des mutations des gènes TSC1 (9q34) et TSC2 (16p13.3) qui codent pour des protéines inhibant indirectement la voie mTOR. Lorsqu'il est exprimé en excès, mTOR est responsable d'une activité glutamatergique disproportionnée, conduisant à l'interruption de la plasticité synaptique. La STB est une maladie chronique et permanente. Lors du passage à l'âge adulte, les convulsions peuvent persister, les atteintes rénales et/ou pulmonaires peuvent devenir plus importantes et induire des risques de morbidité significative et de mortalité. Les troubles psychologiques et comportementaux peuvent apparaître, persister ou devenir plus significatifs. Le diagnostic de la STB repose sur des critères cliniques ou génétiques, il est souvent posé après le début des crises de l'épilepsie<sup>8</sup>.

Les crises d'épilepsie impactent fortement la qualité de vie des patients mais également celle de leurs aidants.<sup>9</sup>

### ► **Prise en charge des crises d'épilepsies associées à la STB**

La prise en charge de la STB est multidisciplinaire. Les recommandations préconisent d'associer au traitement pharmacologique des patients pharmacorésistants des alternatives non-médicamenteuses (intervention chirurgicale et/ ou un régime cétoène)<sup>10,11</sup>. La prise en charge médicamenteuse inclut l'utilisation de la vigabatrine (inhibiteur de la GABA transaminase), efficace contre les spasmes infantiles et les convulsions d'apparition précoce.

Actuellement VOTUBIA (évérolimus) comprimé dispersible<sup>12</sup> est le seul médicament disposant d'une indication spécifique dans le traitement des épilepsies de la STB avec l'indication suivante : « en association chez les patients âgés de 2 ans et plus chez qui des crises épileptiques **partielles pharmacorésistantes**, avec ou sans généralisation secondaire, sont associées à une STB ». La

<sup>4</sup> Site Orphanet. Sclérose tubéreuse de Bourneville, consulté le 26/05/2021

<sup>5</sup> Prévalence des maladies rares – Données bibliographiques, classement par prévalence ou incidence décroissante ou par nombre publié de cas, Numéro 2 - janvier 2021

<sup>6</sup> TuberOus SCLerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA)

<sup>7</sup> Kingswood JC, d'Augeres GB, Belousova E, Ferreira JC, Carter T, Castellana R, et al. TuberOus SCLerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. Orphanet J Rare Dis. 2017;12(1):2.

<sup>8</sup> Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, Aronica E, Ferreira JC, Feucht M, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. Eur J Paediatr Neurol. 2018;22(5):738-48.

<sup>9</sup> Contribution de l'association Sclérose Tubéreuse de Bourneville.

<sup>10</sup> Curatolo P, Józwiak S, Nabbout R et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex (TSC): clinical recommendations. Eur J Paediatr Neurol 2012; 16: 582-6.

<sup>11</sup> Krueger DA, Northrup H; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex surveillance and management: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol 2013;49: 255-65.

<sup>12</sup> Les spécialités VOTUBIA comprimés pelliculés ne disposent pas d'une AMM dans le traitement des épilepsies de la STB.



Commission a examiné cette extension d'indication le 13 juin 2018<sup>13</sup> et a octroyé à VOTUBIA (évérolimus) un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique. Elle a par ailleurs précisé que VOTUBIA (évérolimus) pouvait être utilisé en association aux antiépileptiques classiques, lorsque l'épilepsie devient pharmacorésistante (c'est-à-dire après échec de plus de 2 antiépileptiques) et que chez les patients éligibles à la chirurgie (à savoir les patients avec un foyer épileptogène unique et identifiable) VOTUBIA (évérolimus) n'est pas une alternative à la chirurgie et son utilisation ne doit pas retarder une décision chirurgicale.

D'autres molécules AE (tels que le topiramate, la carbamazépine et l'oxcarbazépine sont également citées par les recommandations nationales (Orphanet<sup>4</sup>) et les recommandations publiées dans l'*European Journal of Paediatric Neurology* européennes<sup>14</sup> comme traitement de seconde intention dans la prise en charge des crises d'épilepsie de type focales associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville. Ces molécules ne disposent cependant pas d'AMM spécifique pour cette indication.

**Prenant en compte les alternatives médicamenteuses limitées, il existe un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans le traitement des crises épileptiques associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville. Le besoin médical est actuellement partiellement couvert.**

## 05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM et non dans le périmètre sollicité pour le remboursement, à savoir chez les patients pharmacorésistants (en échec à au moins deux traitements antiépileptiques) uniquement. Les CCP d'EPIDYOLEX (cannabidiol) sont les molécules indiquées dans le traitement des crises d'épilepsies associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville chez les patients de 2 ans et plus. Les CCP sont néanmoins distingués dans les deux sous-populations : patients non pharmacorésistants (sous-population 1) et patients pharmacorésistants (sous-population 2 correspondant au périmètre de remboursement) ; les CCP sont différents dans ces 2 sous populations.

### 05.1 Médicaments

#### ► Crises épileptiques associées à la STB chez les patients non pharmacorésistants

Selon les recommandations Orphanet<sup>15,16</sup> et les recommandations européennes de 2018<sup>17</sup>, la vigabatrine constitue le traitement de première ligne des spasmes infantiles et des convulsions d'apparition précoce. D'autres molécules AE (tels que le topiramate, la carbamazépine et l'oxcarbazépine) sont également citées par les recommandations européennes comme traitement de seconde intention dans la prise en charge des crises d'épilepsie de type focales associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville. L'usage de ces dernières molécules est cependant hors AMM et aucune recommandation spécifique sur l'usage d'une molécule préférentielle n'est mentionné. Ces spécialités ne sont par conséquent pas considérées comme des CCP. La spécialité VOTUBIA (évérolimus) comprimé dispersible<sup>12</sup> dispose d'une indication spécifique dans la prise en charge des crises d'épilepsie pharmacorésistantes associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville et n'est par conséquent pas un CCP dans cette sous-population.

<sup>13</sup> Avis de la Commission du 13 juin 2018. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2857763/fr/votubia-everolimus-inhibiteur-de-proteine-tyrosine-kinase](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2857763/fr/votubia-everolimus-inhibiteur-de-proteine-tyrosine-kinase) [accédé le 16/06/2021]

<sup>14</sup> Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, Aronica E, Ferreira JC, Feucht M, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22(5):738-48.

<sup>15</sup> Site Orphanet. Sclérose tubéreuse de Bourneville, consulté le 26/05/2021

<sup>16</sup> <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/ScleroseTubereuseBourneville-FRfrPub660.pdf>

<sup>17</sup> Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, Aronica E, Ferreira JC, Feucht M, et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22(5):738-48.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non/En cours
KIGABEQ (vigabatrine) Orphelia Pharma	Non	Indiqué chez les nourrissons et les enfants âgés de 1 mois à 7 ans maximum dans le traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West)	05/06/2019 Inscription	Important (non susceptible d'avoir un impact sur la santé publique)	Compte-tenu de : - la démonstration de la bioéquivalence de KIGABEQ par rapport à la spécialité de référence SABRIL granulés pour solution buvable au cours d'une étude réalisée uniquement chez l'adulte, - l'absence de donnée d'efficacité et de tolérance <i>versus</i> un comparateur cliniquement pertinent, la Commission considère que KIGABEQ n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à SABRIL dans les indications de l'AMM.	Oui
SABRIL (vigabatrin) Sanofi Aventis France	Non	En association avec un autre traitement antiépileptique, traitement des épilepsies partielles résistantes, avec ou sans généralisation secondaire, lorsque toutes les autres associations thérapeutiques appropriées se sont révélées insuffisantes ou mal tolérées. - Traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West)	05/10/2016 (RI)	Important (non susceptible d'avoir un impact sur la santé publique)	Sans objet	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique ; Note : 'crise partielle' est l'ancienne terminologie pour 'crise focale'

► **Crises épileptiques associées à la STB chez les patients pharmacorésistants (correspondant au périmètre de remboursement)**

Seule la spécialité VOTUBIA (évérolimus) comprimé dispersible dispose d'une indication spécifique dans la prise en charge des crises d'épilepsie partielles **pharmacorésistantes** avec ou sans généralisation secondaire associées à une STB<sup>18</sup>. Cette spécialité est par conséquent considérée comme un CCP. Pour la même raison que mentionnée préalablement, les autres AE (tels que le topiramate, la carbamazépine et l'oxcarbazépine) cités comme traitement de seconde intention dans la prise en charge des crises d'épilepsie de type focales associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville ne sont pas considérées comme des CCP.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/Non/En cours
VOTUBIA (évérolimus) comprimé dispersible Novartis	Non	Indiqué comme traitement en association chez les patients âgés de 2 ans et plus, chez qui des crises épileptiques <b>partielles pharmacorésistantes</b> , avec ou sans généralisation secondaire, sont associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)	13/06/2018	Important ( <i>non susceptible d'avoir un impact sur la santé publique</i> )	Compte tenu : - de la démonstration de la supériorité d'évérolimus par rapport au placebo sur la réduction de la fréquence des crises d'épilepsie à 3 mois chez des patients présentant une STB avec une épilepsie partielle pharmacorésistante à 2 ou 3 antiépileptiques en association, - d'un maintien suggéré de cet effet dans le temps, - du profil de tolérance caractérisé par des stomatites, des ulcérations de la bouche et de la diarrhée, - des incertitudes sur la tolérance au long terme dans une population jeune, - du besoin médical important dans cette maladie rare, la Commission considère que VOTUBIA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des crises épileptiques partielles pharmacorésistantes à plus de 2 antiépileptiques, avec ou sans généralisation secondaire, associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville.	Oui

A noter que VOTUBIA (évérolimus) comprimé dispersible a obtenu son AMM le 27/01/2017 dans l'indication de STB là où les inclusions dans l'étude GWPCARE6 d'EPIDYOLEX (cannabidiol) ont débuté le 06/04/2016.

<sup>18</sup> Avis de la Commission du 13 juin 2018. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2857763/fr/votubia-everolimus-inhibiteur-de-proteine-tyrosine-kinase](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2857763/fr/votubia-everolimus-inhibiteur-de-proteine-tyrosine-kinase) [accédé le 16/06/2021] paragraphe 09 Place dans la stratégie thérapeutique  
HAS - Direction de l'Evaluation et de l'accès à l'innovation  
Avis version définitive

## 05.2 Comparateurs non médicamenteux

Les traitements non médicamenteux qui peuvent être utilisés chez les patients atteints de STB et présentant une pharmacorésistance sont :

- La chirurgie, essentiellement réservée aux patients insuffisamment contrôlés après deux antiépileptiques et présentant un foyer épileptogène identifiable parmi les différentes lésions présentes ;
- La stimulation du nerf vague, principalement utilisé chez les patients non éligibles à la chirurgie ;
- Le régime cétogène utilisé dans les mêmes cas que la stimulation du nerf vague.

### Conclusion

Les CCP d'EPIDYOLEX (cannabidiol) dans l'extension d'indication de l'AMM à savoir dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsies associées à la STB chez les patients de 2 ans et plus sont :

- chez les patients non pharmacorésistants : la vigabatrine (spécialités SABRIL et KIGABEQ)
- chez les patients pharmacorésistants, correspondant au périmètre du remboursement défini par la Commission : VOTUBIA (évérolimus) en comprimés dispersibles ainsi que les alternatives thérapeutiques non médicamenteuses mentionnées ci-dessus et adaptées dans certains cas

A noter qu'à la date de réalisation de l'étude GWPCARE6, le CCP de EPIDYOLEX (cannabidiol) était la vigabatrine. Compte tenu d'un développement concomitant, il n'est pas attendu de comparaison directe avec VOTUBIA (évérolimus) à la date de la présente évaluation.

## 06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

### ► AMM aux Etats-Unis

La spécialité EPIDYOLEX (cannabidiol) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé plus large à savoir chez les patients âgés de 1 an et plus versus 2 ans et plus validée par l'AMM centralisée.<sup>19,20</sup> : "EPIDIOLEX is indicated for the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome, or tuberous sclerosis complex in patients 1 year of age and older".

### ► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, les informations de prise en charge de EPIDYOLEX (cannabidiol) dans l'indication de STB sont les suivantes :

<sup>19</sup> Food and Drug Administration. Epidiolex Approval letter 2018 [Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2018/210365Orig1s000Approv.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210365Orig1s000Approv.pdf)].

<sup>20</sup> Food and Drug Administration (FDA). EPIDIOLEX Supplement approval 2020 [Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/appletter/2020/210365Orig1s005,%20s006,%20s007ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2020/210365Orig1s005,%20s006,%20s007ltr.pdf)].

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Soumission au NICE et SMC en cours dans l'indication STB	N/A
Allemagne	G-BA et GKV : Pris en charge depuis 19 April 2021 dans l'indication STB	Population de l'AMM
Pays-Bas	Non (demande à venir)	
Belgique	Non (demande à venir)	
Espagne	Non (demande à venir)	
Italie	Non (demande à venir)	

## 07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	13 mai 2020 Inscription
Indication	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 (libellé)	Important dans l'indication de l'AMM
Place 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 ou au syndrome de Dravet, chez les patients de 2 ans et plus <b>pharmacorésistants</b> .
ASMR (libellé)	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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"> <li>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%),</li> <li>o sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés notamment le taux de patients répondeurs au traitement, (i.e. réduction <math>\geq</math> 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,</li> </ul> </li> <li>- du besoin médical important, en raison des alternatives limitées dans ces maladies rares, et malgré :</li> <li>- l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie,</li> <li>- 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,</li> </ul> <p>la Commission considère qu'EPIDYOLEX (cannabidiol) en association au clobazam apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR</p>

	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.
<b>Etudes demandées</b>	<p>La Commission souhaite la mise en place d'un suivi de cohorte des patients traités par EPIDYOLEX (cannabidiol) en France permettant de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- décrire leurs caractéristiques,</li> <li>- décrire la pratique clinique,</li> <li>- 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.</li> </ul> <p>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.</p>
<b>Autres recommandations</b>	<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. 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>

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'EPIDYOLEX repose sur les données d'une étude pivot combinant deux études cliniques de phase III :

- GWPCARE6<sup>21</sup> est une étude multicentrique internationale, en double aveugle, randomisée, contrôlée, d'une durée de 16 semaines, ayant pour objectif principal d'évaluer *versus* placebo l'efficacité du cannabidiol en association avec le traitement habituel chez les patients STB présentant des crises d'épilepsie mal contrôlées.
- L'étude de suivi en ouvert GWPCARE6-OLE<sup>22</sup> qui est une extension de l'étude GWPCARE6 et avait pour objectif principal d'évaluer la tolérance à long terme du cannabidiol à une dose optimale en traitement adjuvant chez les patients atteints de STB présentant des crises d'épilepsie mal contrôlées. Compte tenu de l'objectif de cette étude, les résultats ont été présentés en rubrique « 08.2. Tolérance » de cet avis.

### 08.1 Efficacité

#### 8.1.1 Méthodes de l'étude GWPCARE6

Référence	GWPCARE6
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02544763
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité du cannabidiol en traitement adjuvant dans la réduction du nombre de crises d'épilepsie par comparaison à un placebo chez les patients atteints de STB
Type de l'étude	Etude clinique de phase III, de supériorité, multicentrique, internationale, contrôlée en double aveugle, en groupes parallèles (2 niveaux de dose), comparative vs placebo, d'une durée de 16 semaines de traitement.  Etude stratifiée sur l'âge : 1-6 ans, 7-11 ans, 12-17 ans et 18 ans et plus.  Etude conduite dans 44 centres actifs (Etats-Unis, 23 ; Pologne, 6. Espagne, 5 ; Australie, 4, Royaume-Uni, 4 ; Pays-Bas,2). Aucun centre français n'a été inclus.
Date et durée de l'étude	Début du recrutement (1 <sup>er</sup> patient inclus) : 06 avril 2016 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 15 février 2019
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"><li>- Âge entre 1 et 65 ans inclus.</li><li>- Diagnostic clinique de STB établi sur la base des critères de la Conférence Internationale de Consensus sur la STB datée de 2012<sup>23</sup>.</li><li>- Historique bien documenté de crises d'épilepsie mal contrôlées par la prise de médicaments antiépileptiques (MAE).</li><li>- <b>Traitement par 1 ou plusieurs MAE à une dose stable depuis au moins 4 semaines au moment de la sélection pour l'étude.</b></li><li>- Traitements médicamenteux et interventions pour épilepsie (p. ex., régime cétogène ou dispositifs médicaux de neurostimulation) stables depuis au moins 1 mois au moment de la sélection pour l'étude et patients disposés à les maintenir stables pendant toute la durée de l'étude.</li><li>- Patients ayant eu au moins 8 crises liées à leur STB pendant la période d'observation de 4 semaines, avec au moins 1 crise* hebdomadaire pour 3 de ces 4 semaines</li></ul>

<sup>21</sup> Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H et al. ; GWPCARE6 Study Group. Add-on Cannabidiol Treatment for Drug-Resistant Seizures in Tuberous Sclerosis Complex: A Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2021 Mar 1;78(3):285-292. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.4607.

<sup>22</sup> Elizabeth Thiele, E Martina Bebin, Francis Filloux et al.; Long-term Safety and Efficacy of Cannabidiol (CBD) for the Treatment of Seizures in Patients with Tuberous Sclerosis Complex (TSC) in an Open-label Extension (OLE) Trial (GWPCARE6). Neurology Apr 2020, 94 (15 Supplement) 677,

<sup>23</sup> Northrup H, Krueger DA; International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group. Tuberous sclerosis complex diagnostic criteria update: recommendations of the 2012 International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Conference. Pediatr Neurol. 2013 ;49(4):243-54.

	<p>* crise dénombrable et de type focale motrice sans altération de la conscience, focale avec altération de la conscience, focale évoluant vers une crise convulsive généralisée bilatérale, ou généralisée (tonico-clonique, tonique, clonique ou atonique).</p>
<p><b>Principaux critères de non inclusion</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antécédent de pseudo-crisés</li> <li>- Maladie cliniquement significative instable autre que l'épilepsie</li> <li>- Maladie autre que l'épilepsie dans les 4 semaines précédant la sélection ou la randomisation affectant la fréquence des crises selon l'investigateur</li> <li>- Anesthésie générale dans les 4 semaines précédant la sélection ou la randomisation</li> <li>- Chirurgie pour épilepsie dans les 6 mois précédant la sélection</li> <li>- Chirurgie pour épilepsie ou toute autre intervention requérant une anesthésie générale envisagée pendant l'essai</li> <li>- Patient prenant du felbamate depuis moins de 1 an avant la sélection</li> <li>- Patient prenant un inhibiteur de mTor par voie orale*</li> <li>- Patient présentant une hypersensibilité connue ou soupçonnée aux cannabinoïdes ou à l'un des excipients du médicament expérimental.</li> <li>- Antécédent de comportement suicidaire ou toute idée suicidaire de type 4 ou 5 sur le C-SSRS au cours du dernier mois ou lors de la période de sélection</li> <li>- Patient utilisant ou ayant utilisé dans le passé du cannabis à des fins récréatives ou médicinales, ou des médicaments à base de cannabinoïdes synthétiques au cours des 3 mois précédant la période de sélection et ne souhaitant pas s'abstenir pendant l'essai.</li> <li>- Patient avec une croissance tumorale pouvant selon l'investigateur affecter le critère d'évaluation principal</li> <li>- Patient avec des antécédents connus ou suspectés d'abus d'alcool ou de drogues</li> <li>- Patient avec une croissance tumorale pouvant affecter le critère principal selon l'investigateur</li> <li>- Altération de la fonction hépatique lors de la visite de sélection ou de randomisation<sup>24</sup></li> </ul> <p>* Au moment de la rédaction du protocole de cette étude et sa mise en œuvre, les inhibiteurs de mTor par voie orale n'étaient pas indiqués pour le traitement en association au traitement habituel des crises d'épilepsie, mais étaient indiqués lors d'astrocytome à cellules géantes (ou SEGA pour <i>SubEpendymal Giant cell Astrocytoma</i>) ou de angiomyolipome (AML) rénal associé à la STB.</p>
<p><b>Schéma de l'étude</b></p>	<p>La randomisation a été stratifiée par groupe d'âge (1-6 ans, 7-11 ans, 12-17 ans et 18 ans et plus).</p> <p>L'étude a comporté plusieurs périodes (cf figure 1 ci-dessous) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Une période d'inclusion de 4 semaines à l'issue de laquelle les patients éligibles ont ensuite été randomisés;</li> <li>- Une randomisation selon un ratio (2 :2 :1 :1) dans un des quatre groupes de traitement : cannabidiol 25 mg/kg/jour, 50 mg/kg/jour, placebo (à volume équivalent à la dose de 25 mg/kg/jour ou 50 mg/kg/jour)</li> <li>- Une période de traitement en double-aveugle de 16 semaines avec : <ul style="list-style-type: none"> <li>o une phase de titration de 4 semaines jusqu'à la dose préalablement définie,</li> <li>o Une phase d'entretien de 12 semaines à la dose fixée (25 ou 50 mg/kg/jour)</li> </ul> </li> <li>- Une période de suivi de 4 semaines</li> </ul> <p>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 (GWPCARE6-OLE) selon un protocole distinct. Les patients n'entrant pas de suite dans GWPCARE-OLE ont eu une réduction progressive de dose (10% par jour pendant 10 jours).</p>

- <sup>24</sup> L'atteinte hépatique significative a été définie selon l'étude par la présence d'un des critères suivants :

- i) ALT ou AST >5 LSN.
- ii) TBL ≥2 LSN (à l'exclusion des patients avec une maladie de Gilbert) ou INR >1.5
- iii) ALT ou AST ≥3 LSN avec fatigue, nausée, vomissement, douleur ou sensibilité du quadrant abdominal supérieur droit, fièvre, éruption cutanée, et/ou éosinophilie (>5%).



<b>Traitements étudiés</b>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 : 2 : 1 : 1 pour recevoir par voie orale (solution buvable) en 2 prises/jour :</p> <p><u>Groupe cannabidiol 25 mg/kg/jour</u> : cannabidiol à la dose de 25 mg/kg/jour après titration</p> <p><u>Groupe cannabidiol 50 mg/kg/jour</u> : cannabidiol à la dose de 50 mg/kg/jour après titration</p> <p><u>Groupe Placebo</u> : placebo à volume équivalent à la dose de 25 mg/kg/jour ou 50 mg/kg/jour</p> <p><b>Traitements concomitants : les médicaments antiépileptiques ainsi que les traitements non médicamenteux de l'épilepsie (régime cétogénée, stimulation du nerf vague) ont été autorisés au cours de l'étude.</b></p>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>Variation du nombre de crises médian associées à la STB<sup>25</sup> pendant la période traitement (de 16 semaines) par rapport à l'inclusion (analyse dans la population ITT)<sup>26</sup></b></p> <p>L'analyse principale était réalisée sur la population en ITT et l'analyse secondaire sur la population en PP.</p>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	<p><b><u>Critères de jugement hiérarchisés :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre de patients répondant au traitement tel que défini par une diminution <math>\geq 50\%</math> du nombre de crises associées à la STB<sup>25</sup></li> <li>- Changement de score au CGIC<sup>27</sup> (évaluation par les soignants) ou au SGIC (évaluation par les patients).</li> <li>- Changement du nombre total de crises (toutes crises confondues)</li> </ul> <p><b><u>Critères de jugement non hiérarchisés dans l'étude :</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre de patients répondant au traitement tel que défini par une diminution <math>\geq 25\%</math>, <math>\geq 50\%</math>, <math>\geq 75\%</math>, ou égale à 100% du nombre de crises associées à la STB</li> <li>- Nombre de patients avec un nombre de crises associées à la STB augmentant de plus de 25% (aggravation), ayant varié entre -25% et +25% (stabilisation), ou ayant diminué de 25% à 50%, 50% à 75%, ou <math>&gt; 75\%</math> (amélioration).</li> <li>- Changement dans le nombre de jours sans crises associées à la STB</li> <li>- Changement dans le nombre d' « autres » crises (absences, crises myocloniques, crises partielles (focales) sensorielles, et spasmes infantiles ou épileptiques).</li> <li>- <b>Qualité de vie</b> : score QOLCE<sup>28</sup></li> <li>- Changement de score au PGIC<sup>29</sup> (évaluation par les médecins).</li> </ul> <p><b>Critères d'évaluation secondaires : croissance et développement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Changement dans la concentration sérique en IGF-1 (patients &lt;18 ans)</li> <li>- Changement du score de Tanner (patients âgés de 10 à 17 ans inclus)</li> </ul> <p><b>Critères d'évaluation secondaires : innocuité/tolérance</b></p>
<b>Taille de l'échantillon</b>	<p>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 35% entre les groupes de traitement, la réduction attendue dans le groupe placebo étant de 15% et celle dans le groupe cannabidiol de 50%, avec une puissance de 90%, un risque alpha bilatéral de 5% et un écart-type de 60%, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 70 patients par groupe de traitement soit 140 patients au total pour l'étude GWPCARE6</p>

<sup>25</sup> Les crises associées au STB comprennent : les crises motrices focales sans altération de la conscience, les crises focales avec altération de la conscience, les crises focales évoluant vers des crises convulsives généralisées bilatérales et les crises généralisées (toniques cloniques, toniques, cloniques ou atoniques) qui peuvent être comptées.

<sup>26</sup> 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.

<sup>27</sup> 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 »).

<sup>28</sup> 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)

<sup>29</sup> Le questionnaire Patient Global Impression of Change (PGIC) est une échelle de satisfaction à remplir par le patient concernant le changement apporté par le traitement sur les activités quotidiennes, les symptômes, la qualité de vie en lien avec les douleurs.

**Les hypothèses testées dans l'étude GWPCARE6 ont été les suivantes :**

Analyse principale

L'analyse principale a été réalisée sur la population ITT selon une régression binomiale pour le nombre total de crises associées à la STB pendant la période de traitement et la période d'inclusion avec les réponses comme variables.

L'hypothèse nulle était qu'après 16 semaines de traitement, il n'y avait pas de différence dans la variation du nombre médian de crises par rapport à la période d'inclusion entre les Groupes CBD25 et Placebo. L'hypothèse nulle était rejetée s'il existait des preuves statistiques d'une différence entre les groupes de traitement, avec un risque  $\alpha$  de 0,05 pour le critère de jugement principal.

Critères de jugement secondaires hiérarchisés

Si l'hypothèse nulle était rejetée pour le critère de jugement principal alors des tests d'hypothèses statistiques similaires étaient réalisés pour les critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants selon une analyse hiérarchisée avec gestion de l'inflation du risque alpha dont l'ordre était le suivant :

- Critère de jugement principal : cannabidiol 25 mg/kg/jour vs placebo
- Critères de jugement secondaires suivants :
  - o taux de répondeurs avec une diminution  $\geq 50\%$  du nombre de crises associées à la STB : cannabidiol 25 mg/kg/jour vs placebo
- Critère de jugement principal, cannabidiol 50 mg/kg/jour vs placebo
  - o taux de répondeurs avec une diminution  $\geq 50\%$  du nombre de crises associées à la STB : cannabidiol 50 mg/kg/jour vs placebo
  - o changement de score CGIC : cannabidiol 25 mg/kg/jour vs placebo
  - o Changement du nombre total de crises : cannabidiol 25 mg/kg/jour vs placebo
  - o changement de score CGIC : cannabidiol 50 mg/kg/jour vs placebo
  - o Changement du nombre total de crises : cannabidiol 50 mg/kg/jour vs placebo

L'hypothèse nulle du critère devait être rejetée, avec un risque  $\alpha$  de 0,05 (bilatéral) pour tester l'hypothèse suivante (critère n+1).

Si une hypothèse nulle n'était pas rejetée, les tests s'arrêtaient et toutes les analyses après étaient déclarées non statistiquement significatives.

**Les autres critères de jugement secondaires n'ayant pas été hiérarchisés sans méthode de gestion de l'inflation du risque alpha sont considérés comme exploratoires.**

Les critères de jugement secondaires ont été analysés ainsi :

- Régression binomiale négative pour l'analyse des changements dans la fréquence des crises entre la période de traitement et la période d'inclusion avec les réponses comme variables.
- Tests de Cochran-Mantel-Haenszel stratifiés par groupe d'âge pour l'analyse de la proportion de patients répondeurs au traitement (la réponse au traitement étant définie par une diminution  $\geq 50\%$  du nombre de crises associées à la STB)
- Analyse de la covariance (ANCOVA) pour l'analyse des scores aux questionnaires QOLCE et QOLIE-31, avec les données de référence et les groupes d'âge comme covariables et le groupe de traitement comme facteur fixe.
- Modélisation des cotes proportionnelles pour l'analyse des scores du CGIC et sur l'impression globale du soignant sur le changement de la durée des crises, avec le traitement et le groupe d'âge comme facteurs.

**Les populations d'analyses ont été les suivantes :**

- La population en ITT (c.-à-d., tous les patients inclus ayant reçu au moins une dose de CBD ou de placebo et ayant des données après l'inclusion)
- La population PP (c.-à-d., tous les patients n'ayant aucune déviation au protocole (essai terminé sans déviation pouvant impacter l'efficacité du traitement).

Les analyses principales ont été réalisées sur la population en ITT. Elles ont été répétées sur la population PP pour le critère d'évaluation principal et les critères d'évaluation secondaires clés. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux avec un seuil de signification fixé à 5%.

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées pour le critère de jugement principal et le critère de jugement secondaire portant sur la réduction de  $\geq 50\%$  du nombre de crises. En l'absence méthode d'ajustement de la multiplicité des tests, ces analyses sont considérées comme exploratoires.

Parmi les sous-groupes, ont été analysés :

- le sous-groupe stratifié d'âge (1-6 ans, 7-11 ans, 12-17 ans, et 18+)
- Sexe (homme, femme) ; Région (États-Unis, reste du monde)
- Utilisation du clobazam (oui, non), du valproate de sodium (oui, non), du levetiracetam (oui, non), de la vigabatrine (oui, non)
- Fréquence moyenne des crises associées à la STB sur 28 jours à la période de référence selon les tertiles observés arrondis au chiffre entier le plus proche ( $\leq T1$ ,  $>T1$  et  $\leq T2$ ,  $>T2$ )
- Nombre de MAE pendant l'essai ( $<3$ ,  $\geq 3$ ), avant l'essai ( $<5$ ,  $\geq 5$ ), ou avant et pendant l'essai ( $<8$ ,  $\geq 8$ ).

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.

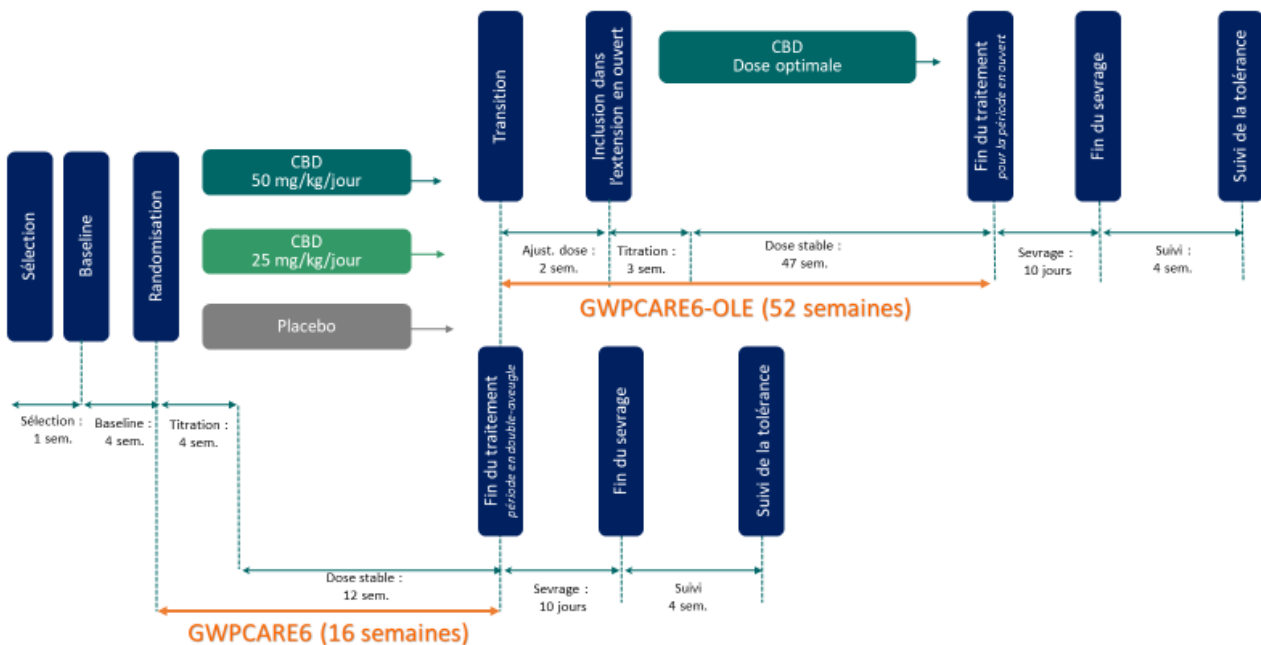


Figure 1 : Schéma de l'étude GWPCARE6 et GWPCARE-OLE

## 8.1.2 Résultats de l'étude GWPCARE6

Dans cette étude, les deux doses de traitement reçues étaient de 25 mg/kg/jour et 50 mg/kg/jour (**cette dernière dose correspondant à une posologie hors AMM de EPIDYOLEX (cannabidiol)**). L'analyse des critères de jugements secondaires hiérarchisés ayant porté sur les deux doses de traitement, les résultats seront présentés pour les deux groupes de traitement concernés : 25 mg/kg/j (correspondant à la dose maximale validée par l'AMM de EPIDYOLEX (cannabidiol) et 50 mg/kg/j (hors AMM).

### ► Effectifs

#### Etude GWPCARE6

Au total, 224 patients ont été randomisés dans l'étude parmi lesquels 75 dans le groupe cannabidiol 25 mg/kg/jour, 73 dans le groupe cannabidiol 50 mg/kg/jour 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 13,3% (n=10/75) dans le groupe cannabidiol 25 mg/kg/jour, 16,4% (n=12/73) dans le groupe cannabidiol 50 mg/kg/jour et 1,3% (n=1/76) dans le groupe placebo avec comme principale cause d'arrêt : la tolérance (8 patients dans le groupe cannabidiol 25 mg/kg/jour, 8 patients dans le groupe cannabidiol 50 mg/kg/jour et aucun patient dans le groupe placebo) (cf Figure 2).

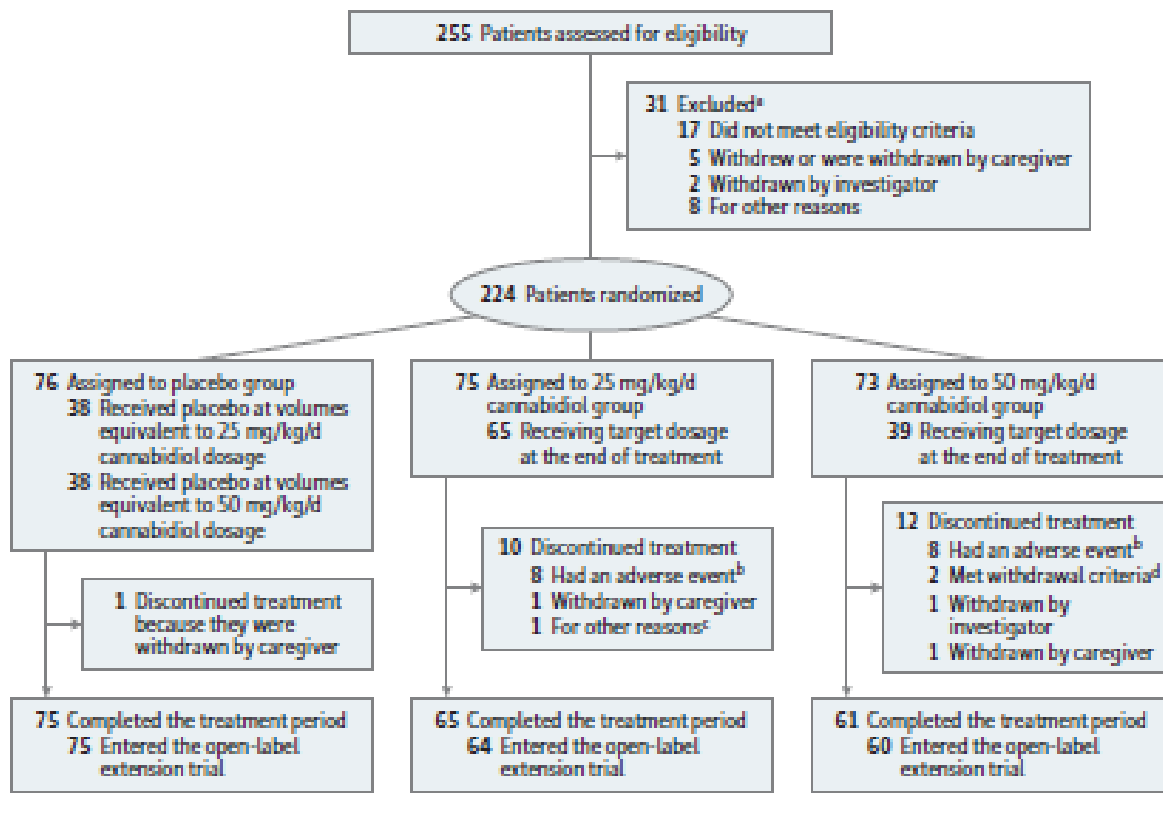


Figure 2 : Répartition des patients dans l'étude GWPCARE6

Sur les 224 patients inclus dans l'étude GWPCARE6, 199 (89 %) ont terminé l'étude puis ont été inclus dans l'étude de suivi en ouvert GWPCARE6-OLE au cours de laquelle les patients ont reçu le traitement jusqu'à un maximum de 52 semaines.

A la date d'analyse du 1er octobre 2019 (extension de l'étude), 12% des patients inclus dans l'étude GWPCARE6-OLE (24/199) avaient terminé l'étude, 57% (114/199) n'avaient pas terminé l'étude mais y participaient toujours, et 30% (61/199) étaient prématurément sortis de l'étude avec comme principale cause la survenue d'effets indésirables (16% des cas).

#### ► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Parmi les patients randomisés, l'âge médian était de 11,3 ans et plus de la moitié des patients étaient de sexe masculin (57,3% à 59,2%). La majorité des patients (74,1 %) étaient âgés de moins de 18 ans. Le nombre médian de crises épileptiques à l'inclusion étaient de 54,1 à 61,0 sur 28 jours selon le groupe avec majoritairement des crises focales de type 2 (61,3% à 74,0%). Le nombre médian de traitements antiépileptiques antérieurs a été de 4 (min-max : 0-15) et le nombre médian de traitements antiépileptiques en cours à l'inclusion était de 3 (min-max : 0-5) dont 89% des patients recevant au moins 2 traitements antiépileptiques à l'inclusion.

Concernant les traitements concomitants reçus, 57,3% des patients avaient au moins 3 traitements antiépileptiques concomitants avec principalement de l'acide valproïque (38,7% à 49,3%), de la vigabatrine (22,4% à 39,7%), la levetiracetam (25,3% à 31,6%) et le clobazam (22,7% à 32,9%). Le pourcentage de patients ayant également eu un traitement cétogène concomitant a été de 0% à

2,6% et ayant eu une stimulation du nerf vague de 9,6% à 13,3%. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude GWPCARE6**

Groupes	Placebo (N=76)	CBD25 (N=75)	CBD50 (N=73)	Total (N=224)
<b>Age (ans)</b>				
Moyenne (ET)	13,8 (10,6)	14,1 (10,8)	12,8 (8,6)	13,6 (10,0)
Médiane (min ; max)	10,9 (1,20-55,8)	11,6 (1,1-56,8)	10,2 1,80-34,9	11,3 (1,1-56,8)
<b>Groupe d'âge, n (%)</b>				
1-6 ans	22 (28,9%)	21 (28,0%)	21 (28,8%)	64 (28,6%)
7-11 ans	18 (23,7%)	18 (24,0%)	18 (24,7%)	54 (24,1%)
12-17 ans	16 (21,1%)	16 (21,3%)	16 (21,9%)	48 (21,4%)
18 ans et +	20 (26,3%)	20 (26,7%)	18 (24,7%)	58 (25,9%)
<b>Sexe masculin, n (%)</b>				
	45 (59,2%)	43 (57,3%)	43 (58,9%)	131 (58,5%)
<b>Nombre de crises d'épilepsie (28 jours)</b>				
Moyenne	118,3	80,9	108,1	102,4
Ecart type	211,9	84,7	115,7	148,5
Médiane	56,5	56,0	70,0	58,9
Min, Max	8,0-1 660,1	7,7-427,7	12,0-595,0	7,7-1 660,1
Interquartiles	27,5-138,1	22,6-101,0	38,0-130,0	30,0-117,0
<b>Nombre de crises d'épilepsie associée à la STB (28 jours)</b>				
Moyenne	89,2	78,0	93,0	86,7
Ecart type	101,8	83,4	89,8	91,8
Médiane	54,1	56,0	61,0	56,9
Min, Max	8,0-558,0	7,7-427,7	10,3-478,8	7,7-558,0
Interquartiles	26,4-102,0	21,2-101,0	36,0-117,0	28,5-107,4
<b>Type de crises d'épilepsie, n (%)</b>				
Focale motrice de type 1 sans altération de la conscience	33 (43,4%)	29 (38,7%)	39 (53,4%)	101 (45,1%)
Focale de type 2 avec altération de la conscience	50 (65,8%)	46 (61,3%)	54 (74,0%)	150 (67,0%)
Focale de type 3 évoluant vers une crise convulsive généralisée bilatérale	24 (31,6%)	17 (22,7%)	24 (32,9%)	65 (29,0%)
Tonique-clonique	14 (18,4%)	22 (29,3%)	16 (21,9%)	52 (23,2%)
Tonique	15 (19,7%)	27 (36,0%)	23 (31,5%)	65 (29,0%)
Clonique	2 (2,6%)	3 (4,0%)	3 (4,1%)	8 (3,6%)
Atonique	13 (17,1%)	10 (13,3%)	5 (6,8%)	28 (12,5%)
<b>Nombre de MAE concomitants, n (%)</b>				
0 ou 1	8 (10,5%)	10 (13,3%)	7 (9,6%)	24 (10,7%)
2	27 (35,5%)	20 (26,7%)	24 (32,9%)	71 (31,7%)
≥3	41 (53,9%)	45 (60,0%)	42 (57,5%)	128 (57,1%)
<b>Nombre (%) de patients traités par une thérapie non médicamenteuse</b>				
Régime cétoène	2 (2,6%)	0	1 (1,4%)	3 (1,3%)
Stimulation du nerf vague	8 (10,5%)	10 (13,3%)	7 (9,6%)	25 (11,2%)
<b>Nombre (%) de patients traités par :</b>				
Acide valproïque	35 (46,1%)	29 (38,7%)	36 (49,3%)	100 (44,6%)
Vigabatrine	17 (22,4%)	28 (37,3%)	29 (39,7%)	74 (33,0%)
Levetiracétam	24 (31,6%)	19 (25,3%)	22 (30,1%)	65 (29,0%)
Clobazam	25 (32,9%)	17 (22,7%)	19 (26,0%)	61 (27,2%)

**► Critère de jugement principal (étude GWPCARE6) : Variation du nombre de crises d'épilepsies médian associées à la STB pendant la période de traitement en double-aveugle de 16 semaines par rapport à l'inclusion (population ITT)**

A la date d'analyse du 15 février 2019, la supériorité du cannabidiol 25 mg/kg/jour par rapport au placebo a été démontrée sur la variation du nombre de crises d'épilepsies associées à la STB

pendant la période de traitement de 16 semaines par rapport à l'inclusion : **pourcentage de réduction de 30,1 % IC<sub>95%</sub> [13,9% ; 43,3%] (p=0,0009)** (cf. tableau 4).

**Tableau 4 : Résultats d'efficacité sur le critère de jugement principal des études GWPCARE-6 (population ITT)**

	GWPCARE6	
	Groupe cannabidiol 25 mg/kg/jour (n=75)	Groupe placebo (n=76)
<b>Critère de jugement principal : Fréquence totale des crises d'épilepsie associées à la STB (par 28 jours)</b>		
<b>A l'inclusion</b> Nombre médian (Q1, Q3)	51,6 (40,8 ; 65,3)	54,8 (43,4 ; 69,3)
<b>A la fin de la période de traitement</b> Nombre médian (Q1, Q3)	26,5 (21,0 ; 33,5)	40,3 (31,9 ; 50,8)
<b>Variation intragroupe, %</b>	48,6% <sup>a</sup> Q1, Q3 (40,4%, 55,8%)	26,5% <sup>a</sup> Q1, Q3 (14,9%, 36,5%)
<b>Variation intergroupe estimée versus placebo</b> (pourcentage de réduction), % [IC <sub>95%</sub> ] Valeur de p	30,1% [13,9% ; 43,3%] P=0,0009	-

<sup>a</sup> Pourcentage de réduction médian

La période d'inclusion comprend toutes les données antérieures au Jour 1. La période de traitement est définie du jour 1 au jour 113. Date d'analyse : 15 février 2019 (analyse principale)

### ► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

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 d'épilepsie associées à la STB par rapport à l'inclusion. **Aucune différence statistiquement significative** n'a été observée entre le groupe cannabidiol 25 mg/kg/jour et le groupe placebo sur ce critère de jugement : **36% versus 22,4% (OR :1,95 ; IC<sub>95%</sub> [0,95 ;4,0], NS)**.

L'analyse hiérarchisée sur les autres critères de jugement secondaires a ainsi été interrompue.

## 08.2 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude GWPCARE6 dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires spécifiques de l'épilepsie : QOLCE chez l'enfant et QOLIE 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.

## 08.3 Tolérance

### 8.3.1 Données issues des études cliniques

#### 8.3.1.1 Etude GWPCARE6

Pour rappel, 224 patients ont été randomisés dans l'étude parmi lesquels 75 dans le groupe cannabidiol 25 mg/kg/jour, 73 dans le groupe cannabidiol 50 mg/kg/jour et 76 dans le groupe placebo, correspondant à la population ITT.

La fréquence des événements indésirables (IE) a été similaire chez les patients du groupe cannabidiol 25 mg/kg/jour (93,3% [n=70] et 94,4% [n=188]) et chez les patients du groupe placebo (94,7% [n=72]).

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été (>10%) :

- Diarrhée : 30,7% dans le groupe cannabidiol 25 mg/kg/jour *versus* 25,0% dans le groupe placebo
- Vomissements : 17,3% *versus* 9,2% respectivement
- Perte d'appétit : 20,0% *versus* 11,8%
- Fièvre : 18,7% *versus* 7,9%
- Somnolence 13,3% *versus* 9,2%
- Augmentation de la concentration en ALAT : 12,0% *versus* 0,0%
- Augmentation de la concentration en ASAT : 10,7% *versus* 0,0%
- Augmentation des GGT : 16,0% *versus* 0,0%
- Infection du tractus respiratoire supérieur : 9,3% *versus* 13,2%

Contrairement aux cas de diarrhée, somnolence, ou perte d'appétit, qui pouvaient être rapportés chez les patients du groupe placebo, l'élévation des taux d'ALAT, d'ASAT, et de GGT n'étaient observés que chez les patients ayant été traités par cannabidiol. De même, la perte de poids et l'éosinophilie rapporté par un patient chacun n'était jamais décrit chez les patients du groupe Placebo

Les EI liés au traitement ont été plus fréquents dans les groupes cannabidiol que chez les patients du groupe placebo (69,3%, 68,3% et 52,6% respectivement).

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 21,3% dans le groupe cannabidiol GWPCARE6 et 2,6% dans le groupe placebo. Dans la moitié des cas (10,7%), les EI graves du groupe cannabidiol étaient considérés comme liés au traitement avec deux cas de rash cutané (dont un rash érythémateux) et 1 cas de chacun des EI suivants : vomissement, nausée, fatigue, malaise, lésion hépatique, hypersensibilité de type IV, gastroentérite virale, élévation des taux d'ALAT, d'ASAT, et de bilirubine, déséquilibre électrolytique, et hypophagie.

Les arrêts de traitement pour EI ont été de 10,7% dans le groupe cannabidiol 25 mg/kg/jour *versus* 2,6% dans le groupe placebo. Tous ces EI étaient considérés comme liés au traitement. Dans le groupe cannabidiol 25 mg/kg/jour, ces EI étaient 2 cas de rash cutané, et 1 cas de chacun des EI suivants : blépharospasme, vomissement, lésion hépatique, hypersensibilité de type IV, anomalie à l'électrocardiogramme (ECG), éosinophilie, perte de poids, et nervosité.

Aucun décès n'a été rapporté dans l'étude.

### **8.3.1.2 Données issues de l'étude de suivi en ouvert jusqu'à 52 semaines (GWPCARE6-OLE)**

Cette étude de suivi a eu pour objectif d'évaluer la tolérance du cannabidiol jusqu'à 52 semaines, comme traitement adjuvant, chez les enfants et adultes atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville ayant des crises non contrôlées. Ont été inclus les patients ayant précédemment complété les périodes de traitement en double-aveugle de l'étude GWPCARE-6. Cette étude a comporté une phase de titration de 3 semaines, une période d'entretien, une phase de réduction de dose de 10 jours et une phase de suivi de 4 semaines.

A la date d'analyse du 1<sup>er</sup> octobre 2019 (à l'issue d'un suivi médian de 38 semaines), un total de 199 patients a été inclus. A la date de l'analyse, 24 (12%) patients ont terminé la phase de traitement, 114 (57%) étaient en poursuite de traitement et 61 (31%) ont eu un retrait d'étude dont 16 (26%) avec comme principale cause d'arrêt : la tolérance. L'âge médian était de 10,7 ans. La durée médiane de traitement était d'environ 38 semaines pour les deux populations de patients et 61,3% des patients recevaient une dose de cannabidiol ≤ 25 mg/kg/jour.

Les EI rapportés au cours de cette étude ont été similaires à ceux observés au cours de l'étude GWPCARE6 à savoir pour les EI (>10%) :

- Diarrhée : 44,7% dont 33,7% considérés comme liés au traitement
- Epilepsies : 28,1% dont 14,1% considérés comme liés au traitement
- Perte d'appétit : 23,1% dont 16,6% considérés comme liés au traitement
- Fièvre : 21,1% dont aucun cas n'était considéré comme lié au traitement
- Vomissements : 19,6% dont 5,0% considérés comme liés au traitement
- Somnolence : 17,6% dont 10,1% considérés comme liés au traitement
- Nasopharyngite : 15,6% dont aucun n'était considéré comme lié au traitement
- Infection du tractus respiratoire supérieur : 13,6% dont aucun n'était considéré comme lié au traitement

Des cas d'élévations des transaminases (ALAT, ASAT et de GGT) ont été rapportées chez 13 (6,5%), 10 (5,0%), et 13 (6,5%) patients, respectivement. Tous les patients ayant des valeurs anormales pour le taux d'ASAT avaient des valeurs anormales pour le taux d'ALAT. Ces valeurs anormales étaient considérées comme liées au traitement pour 12 (6%), 9 (4,5%), et 11 (5,5%) patients. Vingt-sept patients (14 %) ont reporté au moins un EI sévère, le plus souvent de la diarrhée ou des crises d'épilepsie.

Lors de cette extension de l'étude, 1 patient est décédé d'une insuffisance cardiorespiratoire fatale non considérée comme liée au traitement.

### 8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Depuis la précédente évaluation par la Commission le 13/05/2020, le résumé des risques du PGR de EPIDYOLEX est inchangé. Pour rappel, les risques du PGR de EPIDYOLEX (cannabidiol) (version 2.0 du 19/02/2021) sont les suivants présentés dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lésion hépatocellulaire</li> <li>- Somnolence et sédation</li> <li>- Léthargie</li> <li>- Pneumonie</li> <li>- Réactions d'hypersensibilité (éruptions cutanées)</li> </ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Comportements et idées suicidaires (effet de classe)</li> <li>- Aggravation des crises</li> <li>- Agressivité</li> <li>- Euphorie</li> <li>- Impact sur le développement cognitif</li> <li>- Rétention urinaire</li> </ul>
<b>Informations manquantes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Exposition pendant la grossesse et l'allaitement</li> <li>- Tolérance sur le long terme</li> </ul>

### 8.3.3 Données issues des PSUR

La dernière mise à jour du rapport périodique de sécurité d'emploi du cannabidiol *per os* date du 18 août 2020. Cette version regroupe les données de sécurité du cannabidiol *per os* reçue entre le 25 décembre 2019 et le 24 juin 2020.

Entre le 1<sup>er</sup> juillet 2019 et le 30 juin 2020, l'exposition au cannabidiol *per os* suite à la commercialisation du produit est estimée à 35 000 patients-années (19 028 pour la période de janvier à juin 2020). De plus 1427 patients ont reçu le cannabidiol *per os* dans le cadre d'un usage compassionnel ou d'une ATU, y compris nominative. Aucun nouveau signal n'a été identifié au cours de cette période.



### 8.3.4 Autres informations

Pour rappel, 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<sup>30</sup>. 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.

## 08.4 Données d'utilisation

EPIDYOLEX (cannabidiol) a fait l'objet d'ATU nominatives dans le cadre de cette extension d'indication dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsies associées à la STB depuis mai 2021. Au total, 9 ATU nominatives ont été délivrées à la date du 24 juin 2021. Aucun rapport n'est disponible à la date de cet avis.

## 08.5 Résumé & discussion

La demande d'extension d'indication de la spécialité EPIDYOLEX (cannabidiol) concerne le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez les patients âgés de 2 ans et plus.

Dans cette indication, les données reposent sur une étude de phase III GWPCARE6 multicentrique, randomisée en double-aveugle *versus* placebo ayant évalué l'efficacité du cannabidiol en traitement adjuvant chez des patients âgés de 1 à 65 ans atteints de STB avec des crises d'épilepsie mal contrôlées. Les patients ont eu la possibilité à l'issue de cette étude de recevoir le traitement par cannabidiol au cours d'une étude de suivi en ouvert (GWPCARE6-OLE) ayant pour objectif d'évaluer la tolérance du cannabidiol à plus long terme.

### ► Efficacité (dont qualité de vie)

L'étude GWPCARE6 a randomisé 224 patients dans 3 groupes (cannabidiol 25 mg/kg/jour (correspondant à la dose validée par l'AMM d'EPIDYOLEX (cannabidiol)), 50 mg/kg/jour et placebo) et l'étude GWPCARE6-OLE a inclus 199 patients. L'âge médian des patients était entre 10,7 et 11,3 ans selon le groupe et plus de la moitié était de sexe masculin (57,3 % à 59,2 %). Le nombre médian des crises d'épilepsie associées à la STB était de 54 à 61 crises sur 28 jours selon l'étude avec majoritairement des crises focales de type 2 c'est-à-dire avec altération de conscience (61 à 74%). A l'inclusion, le nombre médian de médicaments antiépileptiques antérieurs a été de 4 (min max : 0-15) et le nombre médian de traitements antiépileptiques en cours était de 3 (min-max : 0-5) dont 89 % des patients recevant au moins 2 antiépileptiques. Un peu plus de la moitié des patients (57,1%) ont été traités par plus de 3 médicaments antiépileptiques concomitants au cours de l'étude avec principalement de l'acide valproïque (38,7% à 49,3%), de la vigabatrine (22,4% à 39,7%), du levetiracétam (25,3% à 31,6%) et du clobazam (22,7% à 32,9%).

La supériorité du cannabidiol 25 mg/kg/jour a été démontrée par rapport au placebo sur la réduction du nombre de crises associées à la STB pendant la période de traitement (16 semaines) par rapport à l'inclusion avec un pourcentage de réduction de 30,1% IC<sub>95%</sub> [13,9% ;43,3%] (p=0,0009). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le groupe cannabidiol 25 mg/kg/jour *versus* le groupe placebo sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de pourcentage de patients avec une réduction d'au moins 50% de la fréquence des crises d'épilepsie associées à la STB par rapport à l'inclusion : 36% *versus* 22% (OR : 1,95 ; IC<sub>95%</sub> [0,95, 4,00] NS).

<sup>30</sup> <https://ansm.sante.fr/actualites/epilepsie-lansm-alerte-sur-les-dangers-lies-a-lutilisation-de-produits-contenant-du-cannabidiol-vendus-notamment-sur-internet>

L'analyse hiérarchisée des deux autres critères de jugement secondaires hiérarchisés a été interrompue, en conséquence.

Aucune donnée robuste de qualité de vie n'est disponible en l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha pour ce critère, qui est donc exploratoire.

### ► Tolérance

Les événements indésirables (EI) reportés dans l'étude chez les patients atteints de STB ont été cohérents avec ceux identifiés lors de l'inscription d'EPIDYOLEX (cannabidiol) en 2020 dans ses indications de syndrome de Dravet et de Lennox-Gastaut. Dans l'étude GWPCARE6, la fréquence des EI a été comparable entre le groupe cannabidiol 25 mg/kg/jour (93,3%) [n=70/75] et le groupe placebo (94,7% [n=72/76]). Les EI les plus fréquemment rapportés (>10% des patients) étaient les diarrhées (30,7%), la diminution de l'appétit (20,0%), la fièvre (18,7%) et des vomissements (17,3%). Il est à noter que des EI associés à une atteinte hépatique ont été rapportés uniquement dans le groupe cannabidiol avec aucun cas dans les groupes placebo. Ces EI correspondaient à des élévations des concentrations biologiques cliniquement anormales : augmentation de la concentration en ALAT : 12,0%, augmentation de la concentration en ASAT : 10,7 % et augmentation des GGT : 16,0 %).

Les EI liés au traitement ont été plus fréquents chez les patients du groupe cannabidiol 25 mg/kg/jour (69,3%) que chez les patients du groupe placebo (52,6%). Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 21,1% dans le groupe cannabidiol 25 mg/kg/jour *versus* 2,6% dans le groupe placebo dont 10,7% liés au traitement pour le groupe cannabidiol 25 mg/kg/jour. Parmi les EI graves liés au traitement, 2 patients ont présenté un rash cutané dont un rash cutané érythémateux dans le groupe cannabidiol 25 mg/kg/jour *versus* 0 dans le groupe placebo.

Les données de tolérance issues de l'étude en ouvert après une durée médiane de 38 semaines (3-130 semaines) sous cannabidiol ont rapporté des EI similaires avec majoritairement une diarrhée (44,7%), crises d'épilepsies (28,1%), une diminution de l'appétit (23,1%), une pyrexie (21,1%) et des vomissements (19,6%).

### ► Discussion

La supériorité du cannabidiol 25 mg/kg/j par rapport au placebo, tous deux en traitement adjuvant, a été démontrée au cours d'une étude de phase III randomisée en double aveugle, dans un contexte de pharmacorésistance élevée (nombre médian à l'inclusion de 4 AE antérieurs (min-max : 0-15) et de 3 AE (min-max : 0-5) en cours dont 89 % des patients recevant  $\geq 2$  AE) et de maladie rare, sur la variation de fréquence totale des crises d'épilepsies liées à la STB à court terme sur 16 semaines (critère de jugement principal). La quantité d'effet supplémentaire est jugée modeste par rapport au placebo (pourcentage de réduction de 30,1% chez des patients présentant un nombre médian de 54 à 61 crises sur 28 jours à l'inclusion).

Aucune différence n'a en revanche été observée entre les deux groupes sur le taux de patients répondant au traitement tel que défini par une diminution  $\geq 50\%$  du nombre de crises associées à la STB.

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

- la comparaison a été réalisée uniquement versus placebo dans un contexte de pharmacorésistance élevée ; par conséquent, en l'absence de données par rapport à un comparateur actif, il n'est pas possible de positionner EPIDYOLEX (cannabidiol) par rapport aux autres traitements antiépileptiques
- Le critère de jugement principal a évalué les crises liées à la STB définies comme le composite suivant : crises focales motrices sans altération de la conscience, crises focales avec altération de la conscience, crises focales évoluant vers des crises convulsives généralisées bilatérales, crises généralisées de nature convulsive (tonico-clonique, tonique, clonique ou atonique,
- les données d'efficacité versus placebo sont limitées à court terme (analyse principale à 16 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 médian de 38 semaines (3-130 semaines).

Compte tenu des données d'efficacité à court terme et des données de tolérance à un recul limité (38 semaines en médiane) dans un contexte de pharmacorésistance élevé (89 % des patients) des patients inclus dans l'étude, EPIDYOLEX (cannabidiol) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité chez les patients âgés de 2 ans et plus présentant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville.

L'impact de son utilisation en termes de qualité de vie chez les patients et/ou les aidants n'a pas été démontré en l'absence de donnée robuste.

En conséquence, EPIDYOLEX (cannabidiol) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical identifié.

Il n'a pas été fourni de données relatives à un éventuel impact de EPIDYOLEX (cannabidiol) sur l'organisation des soins.

## 08.6 Programme d'études

Selon les informations du laboratoire, aucune étude n'est prévue dans l'indication faisant l'objet de la présente demande ou une autre indication.

### 8.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Bien qu'aucune nouvelle étude soit prévue ou en cours dans l'indication faisant l'objet de la présente demande, il est à noter que l'étude GWPCARE6-OLE a été prolongée dans quelques pays. A ce jour elle n'est pas terminée. La prolongation de cette extension d'étude devrait se terminer en février 2022.

### 8.6.2 Dans d'autres indications

Pas d'essai en cours dans une autre indication à ce jour.

L'essai ARCH visant à évaluer l'efficacité du cannabidiol par rapport au placebo chez les patients atteints du syndrome de Rett qui aurait dû débuter en août 2021 a été abandonné.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Les recommandations<sup>15,16,17</sup> préconisent chez le patient atteint de STB présentant des crises d'épilepsie :

- En 1ère ligne : la vigabatrine chez les patients âgés de moins de 1 an, associé à un autre antiépileptique qui augmente l'inhibition GABAergique chez ceux âgés d'au moins 1 an.
- En 2ème ligne : la chirurgie, dont le succès dépend de la localisation précise du foyer épileptique et du caractère focal des crises, est préconisée chez les patients insuffisamment contrôlés par deux antiépileptiques et avec un foyer épileptogène unique et identifiable. Le taux de succès de la chirurgie est compris entre 25 et 90%.
- En 3ème ligne : un régime cétoène, une stimulation du nerf vague et d'autres antiépileptiques utilisés pour les crises focales.

Chez les patients âgés d'au moins 2 ans, les spécialités VOTUBIA (évérolimus) comprimés dispersibles peuvent être utilisées en association aux antiépileptiques classiques, lorsque l'épilepsie devient pharmacorésistante (c'est-à-dire après échec de plus de 2 antiépileptiques). Il est à noter que chez les patients éligibles à la chirurgie, à savoir les patients avec un foyer épileptogène unique

et identifiable, VOTUBIA (évérolimus) n'est pas une alternative à la chirurgie et son utilisation ne doit pas retarder une décision chirurgicale.

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

Au regard :

- de la démonstration de l'efficacité d'EPIDYOLEX (cannabidiol), par rapport au placebo, tous deux en traitement adjuvant, uniquement sur la fréquence totale des crises d'épilepsie associées à la STB à court terme (16 semaines) avec une quantité d'effet modeste,
- de l'absence de différence statistiquement significative démontrée par rapport au placebo, tous deux en traitement adjuvant sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de taux de répondeurs (réduction d'au moins 50 % du nombre des crises),
- et en l'absence de donnée disponible par rapport à un autre antiépileptique dans un contexte de pharmacorésistance élevée (89 % recevant  $\geq 2$  AE)

la Commission considère qu'EPIDYOLEX (cannabidiol) est une option thérapeutique dans le traitement des crises d'épilepsie associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville, chez les patients de 2 ans et plus pharmacorésistants.

En l'absence de donnée comparative entre les deux spécialités EPIDYOLEX (cannabidiol) et VOTUBIA (everolimus), dans un contexte où celles-ci ont fait l'objet d'un développement concomitant, le choix thérapeutique entre ces deux spécialités doit se faire notamment en fonction des caractéristiques des patients, de l'efficacité des molécules et de leurs profils de tolérance différents associés à des contre-indications.

Le bénéfice potentiel d'un traitement par cannabidiol devra être apprécié en tenant compte de la tolérance du produit et de l'absence de données de tolérance à long terme, notamment sur la tolérance hépatique (augmentation des enzymes hépatiques).

Dans les autres situations de l'extension d'indication d'AMM à savoir les patients non pharmacorésistants atteints de STB, compte-tenu des données limitées dans cette population, la Commission considère que EPIDYOLEX (cannabidiol) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

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

### 010.1 Service Médical Rendu

► La STB est une maladie rare ayant un retentissement important sur la qualité de vie du patient et pouvant mettre en jeu le pronostic vital. L'épilepsie, souvent présente chez ces patients, contribue de façon importante à la morbidité de la maladie sous-jacente. Elle est difficilement traitable et augmente de façon significative l'atteinte des fonctions cognitives des patients particulièrement dans la population des nourrissons et d'enfants qui sont en plein développement intellectuel.

► La spécialité EPIDYOLEX (cannabidiol) est un médicament à visée symptomatique des crises d'épilepsie présentes dans la sclérose tubéreuse de Bourneville.

► Compte-tenu :

- de la supériorité démontrée du cannabidiol versus placebo, tous deux en traitement adjuvant, sur un critère de jugement principal restreint de réduction du nombre de crises d'épilepsies associées à la STB à court terme (16 semaines) avec une quantité d'effet modeste (pourcentage de réduction de 30 % chez des patients présentant un nombre médian de 54 à 61 crises sur 28 jours à l'inclusion), dans un contexte de pharmacorésistance élevée (> 89 % des patients),
- de l'absence de différence statistiquement significative sur le taux de patients répondeurs (*i.e.* présentant une réduction des crises  $\geq$  50 %) à 16 semaines,
- de l'absence de donnée robuste de qualité de vie dans un contexte où celle-ci est impactée dans cette maladie,
- des données de tolérance limitées à un recul médian de 38 semaines (3-130 semaines),

Le rapport efficacité/effets indésirables est :

- moyen uniquement chez les patients avec épilepsie pharmacorésistante âgés de 2 ans et plus présentant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville,
- mal établi chez les autres patients du périmètre de l'extension d'indication AMM à savoir les patients avec épilepsie non pharmacorésistante âgés de 2 ans et plus présentant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville.

► Pour les patients avec épilepsie pharmacorésistante âgés de 2 ans et plus présentant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville, les alternatives thérapeutiques sont en nombre limité (VOTUBIA (évérolimus) en comprimés dispersibles ainsi que les alternatives thérapeutiques non médicamenteuses).

Pour les patients avec épilepsie non pharmacorésistante âgés de 2 ans et plus présentant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville, la vigabatrine (spécialités SABRIL et KIGABEQ) est une alternative thérapeutique.

► EPIDYOLEX (cannabidiol) est une option thérapeutique dans le traitement des crises d'épilepsie associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville, chez les patients de 2 ans et plus avec épilepsie pharmacorésistante.

EPIDYOLEX (cannabidiol) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de l'épilepsie non pharmacorésistante des patients atteints de STB compte-tenu des données limitées dans cette population.

#### Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la sclérose tubéreuse de Bourneville pouvant mettre en jeu le pronostic vital,
- de sa prévalence,
- du besoin médical important au regard des alternatives disponibles en nombre limité,
- de l'absence de réponse apportée au besoin médical, avec :
  - l'absence d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité avec une démonstration uniquement sur un critère restreint de la réduction de la fréquence des crises liées à la STB à court terme versus placebo, en l'absence d'une différence sur le taux de répondeurs (critère non significatif) et la qualité de vie (données exploratoires),

○ l'absence de démonstration d'un impact sur l'organisation des soins faute de donnée EPIDYOLEX (cannabidiol) 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 :**

- **MODERE dans le traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) chez les patients de 2 ans et plus avec épilepsie pharmacorésistante.**
- **INSUFFISANT pour justifier de la prise en charge par la solidarité nationale chez les autres patients du périmètre de l'extension d'AMM correspondant aux patients âgés de 2 ans et plus avec épilepsie non pharmacorésistante atteints de crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB).**

**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 en traitement adjuvant des crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville chez les patients de 2 ans et plus pharmacorésistants et aux posologies de l'AMM**
- **un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités chez les autres patients du périmètre de l'extension d'AMM correspondant aux patients âgés de 2 ans et plus non pharmacorésistants atteints de crises d'épilepsie associées à une sclérose tubéreuse de Bourneville**

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

## **010.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité du cannabidiol par rapport au placebo, en traitement adjuvant, dans une étude randomisée en double-aveugle, sur un critère de jugement principal restreint de variation de la fréquence totale des crises d'épilepsie associées à la STB à court terme (16 semaines), critère de jugement principal, avec une quantité d'effet modeste (différence médiane de -30,1% chez des patients ayant un nombre médian de 54 à 61 crises par mois à l'inclusion), dans un contexte de pharmacorésistance élevée
- du besoin médical important, en raison des alternatives limitées dans cette maladie rare,

mais au regard :

- de l'absence de différence statistiquement significative démontrée par rapport au placebo sur le pourcentage de patients présentant une réduction d'au moins 50 % du nombre de crises), critère de jugement secondaire hiérarchisé pertinent,
- de l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie, particulièrement impactée dans cette maladie,
- de 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) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des crises d'épilepsie pharmacorésistantes associées à la sclérose tubéreuse de Bourneville, chez les patients de 2 ans et plus.**

## 010.3 Population cible

La population cible de EPIDYOLEX (cannabidiol) correspond aux patients de 2 ans et plus atteints de la sclérose tubéreuse de Bourneville et présentant des crises épileptiques dans le cadre d'une épilepsie pharmacorésistante (c'est-à-dire résistants à plus de deux antiépileptiques associés).

Selon l'INSEE, au 1<sup>er</sup> janvier 2020, la population française estimée d'âge  $\geq 2$  ans est de 65 641 162 personnes (résultats provisoires à fin 2019)<sup>31</sup>.

Selon les données Orphanet<sup>4</sup>, la prévalence de la STB en Europe est estimée à 1/ 10 000<sup>5</sup> en Europe soit 6564 patients.

Selon les données du registre de TSOCA<sup>32</sup>, 83,5% des patients STB avaient présenté une épilepsie au cours de l'histoire de leur maladie soit 5481 patients.

Selon avis d'experts, environ 50% des patients épileptiques sont pharmacorésistants<sup>33</sup>, ce qui conduit à une population de 2740 patients.

**Au total, la population-cible prévalente de EPIDYOLEX (cannabidiol) est estimée à un maximum de 2740 patients.**

## 011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

### ► Conditionnements

La Commission souligne 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 recommande l'importance de la clarté du libellé de posologie sur la prescription médicale ainsi que 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.

### ► Demande de données

Conformément à l'avis rendu lors de l'inscription d'EPIDYOLEX (cannabidiol) en 2020 dans les indications de syndrome de Dravet et de Lennox-Gastaut, la Commission souhaite un suivi des patients atteints de la sclérose tubéreuse de Bourneville et traités par EPIDYOLEX (cannabidiol) en France afin 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 d'épilepsie selon le syndrome, détérioration neurocognitive et impact sur le développement psychomoteur) et de tolérance sur une durée minimale de 12 à 24 mois.

Un amendement du protocole proposé lors de l'inscription pourra être envisagé afin d'inclure ces patients.

La Commission réévaluera EPIDYOLEX (cannabidiol) dans l'ensemble de ses indications sur la base de ces données et de celles demandées dans l'avis du 13/05/2020 dans un délai maximal de

<sup>31</sup> INSEE. Estimations de population (résultats provisoires à fin 2019) [Available from: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1913143?sommaire=1912926> .

<sup>32</sup> 9 Kingswood JC, d'Augères GB, Belousova E et al. TuberOus Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - baseline data on 2093 patients. Orphanet J Rare Dis 2017;12: 2.

<sup>33</sup> Avis de la Commission de la Transparence VOTUBIA, 13 juin 2018 disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16027\\_VOTUBIA\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT16027.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16027_VOTUBIA_PIC_INS_Avis2_CT16027.pdf)

4 ans. 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 GWPCARE6.

## 012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 31/03/2021 Date d'examen et d'adoption : 20/10/2021 Date d'audition du laboratoire : 01/12/2021
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Oui (Association de patients atteints de Sclérose Tubéreuse de Bourneville)
<b>Expertise externe</b>	Oui
<b>Présentation concernée</b>	<u>EPIDYOLEX 100mg/ml, solution buvable</u> Flacon avec bouchon muni d'une sécurité enfant avec deux seringues identiques de 5 ml ou 1 ml et deux adaptateurs de flacon pour utiliser ces seringues (CIP : 34009 301 879 6 8)
<b>Demandeur</b>	GW Pharma SARL
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 19/09/2019 Extension d'indication (faisant l'objet d'un présent avis) : 20/04/2021
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament orphelin (Sclérose Tubéreuse de Bourneville : 17 janvier 2018 - EU/3/17/1959) <sup>1</sup> ATU nominatives (mai 2021) Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH)
<b>Code ATC</b>	N03AX24

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire