

Direction : SURV  
Pôle : Cannabis médical  
Personnes en charge : Patricia Estrella

### **Comité scientifique permanent mixte de Pharmacovigilance et Addictovigilance des médicaments à base de cannabis utilisés dans l'expérimentation Séance du 29 mars 2022**

#### Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
<b>1.</b>	<b>Introduction</b>	
1.1	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	
1.2	Tour de table	
<b>2.</b>	<b>Dossiers Produits – Cannabis médical</b>	
2.1	Présentation de l'expérimentation	Information
2.2	Présentation du premier rapport de pharmacovigilance et addictovigilance : identification des signaux potentiels	Avis

## Participants

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>			
AUTHIER Nicolas	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
BABAI Samy	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
BAUDRU Patrick	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
COPEL Laure	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
DE HARO Luc	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
DELILE Jean-Michel	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
DRICI Milou Daniel	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
GENIAUX Hélène	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
GIBAJA Valérie	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
GILANTON Marie-Madeleine	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
LAGARCE Laurence	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
LAPEYRE-MESTRE Maryse	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
PERAULT-POCHAT Marie-Christine	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
PIERSON Marie-Michèle	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
<b>Expert(s)</b>			
AUFFRET Marine	CRPV Rapp	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
CHEVALLIER Cécile	CEIP-A Rapp	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
CHRETIEN Basile	CRPV Relect		<input checked="" type="checkbox"/>
BATISSE Anne	CEIP-A Relect	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
PATAT Anne-Marie	CAPTIV Rapp	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>			
MOUNIER Céline	Directrice de la Surveillance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BENKEBIL Mehdi	Directeur adjoint de la Surveillance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RICHARD Nathalie	Directrice du projet cannabis médical (SURV)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MONZON Emilie	Equipe cannabis médical (SURV)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ESTRELLA Patricia	Equipe cannabis médical (SURV)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ALLIEZ Emilie	SURV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BRETON Emilie	DMM1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DOYEN Emmanuel	SURV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FORNACCIARI Roxane	DMM2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
JACQUOT Baptiste	SURV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PION Charlotte	SURV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 1. Introduction

### 1.1. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

X Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts

### 1.2. Tour de table

Le Comité Scientifique Permanent (CSP) mixte de Pharmacovigilance et addictovigilance des médicaments à base de cannabis utilisés dans l'expérimentation est constitué, en nombre égal, de membres du CSP surveillance et pharmacovigilance / expertise et de membres du CSP Psychotropes, stupéfiants et addictions.

Dans le cadre de l'expérimentation de l'usage médical du cannabis piloté par l'ANSM, une enquête de pharmacovigilance et une enquête d'addictovigilance ont été confiées respectivement au CRPV et au CEIP-A de Lyon. Un point est présenté tous les mois en Comité Temporaire (CST) de suivi de l'expérimentation.

Trois rapports sont programmés le 31 janvier 2022, le 31 mai 2022 (rapport intégré au rapport final sur l'évaluation de l'expérimentation qui sera remis au Parlement) et le 12 mai 2023, couvrant respectivement les périodes du 26/03/2021 au 31/12/2021, du 26/03/2021 au 31/04/2022 et du 01/05/2022 au 31/03/2023. Trois séances de ce CSP mixte sont prévues le 29 mars 2022, le 12 juillet 2022 et en juillet 2023.

A noter qu'une enquête de toxicovigilance a également été confiée au CAPTV de Lyon, afin d'identifier des éventuels cas d'intoxication médicamenteuse volontaire ou accidentelle y compris pédiatrique.

## 2. Dossier Produit : cannabis médical

**Nom du dossier : Cannabis médical**

Numéro/type/nom du dossier	Rapport 1 : période du 26/03/2021 au 31/12/2021
Laboratoire(s)	Aurora/ Ethypharm, Tilray/ Medipha Santé, Panaxia/ Neuraxpharm France, LGP/ Intsel Chimos
Direction concernée	SURV
Expert(s)	Marine AUFFRET et Cécile CHEVALIER

### 2.1 Présentation de l'expérimentation de l'usage médical du cannabis

Cette expérimentation permet aux pouvoirs publics de tester la faisabilité des solutions sur le terrain, durant un temps limité, afin d'en mesurer les effets et fournir les éléments permettant une prise de décision. Cette expérimentation n'est pas à considérer comme un essai clinique.

Les travaux de l'ANSM ont débuté en 2018 par l'évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis médical en France. En 2019, l'Assemblée nationale donnait son accord pour le lancement d'une expérimentation autorisée ensuite par décret en octobre 2020.

Cette expérimentation a débuté le 26 mars 2021 pour une durée de 2 ans et pour un maximum de 3000 patients en file active.

Son objectif principal est d'évaluer la faisabilité du circuit de mise à disposition du cannabis médical pour les patients. L'objectif secondaire est de recueillir les premières données françaises sur l'efficacité et la sécurité du cannabis dans un cadre médical.

Le rapport d'évaluation de l'expérimentation devra être remis au Parlement par le ministère chargé de la santé 6 mois avant la fin de l'expérimentation, soit le 26 septembre 2022.

Cinq indications ont été retenues pour l'expérimentation : les douleurs neuropathiques réfractaires, certaines formes d'épilepsie sévères et pharmaco-résistantes, certains symptômes rebelles en oncologie, les situations palliatives, la spasticité douloureuse liée à une sclérose en plaques ou aux autres pathologies du système nerveux central.

La prescription initiale est réalisée dans des centres de référence spécialisés et volontaires. Le suivi des patients est effectué par des professionnels de santé, médecins et pharmaciens, préalablement formés qui renseignent un registre national spécifique (ReCann).

Les médicaments utilisés dans l'expérimentation sont sous forme d'huile pour la voie orale et de fleurs séchées pour inhalation après vaporisation, sous différents ratios de CBD et de THC. Leur prescription, comme pour tous les stupéfiants, se fait sur ordonnance sécurisée.

Au 21 mars 2022, 1449 patients ont été inclus dans l'expérimentation depuis son lancement dont 393 ont quitté l'expérimentation. Parmi les patients encore inclus et ayant débuté le traitement par cannabis (1035), les indications les plus représentées sont les douleurs neuropathiques (484), la spasticité dans la SEP (175), l'épilepsie (151), les situations palliatives (71), l'oncologie (66) et la spasticité des autres pathologies du système nerveux central (38).

## 2.2 Présentation du premier rapport de pharmacovigilance et addictovigilance : identification des signaux potentiels

### Présentation du dossier

---

Les CRPV et CEIP-A de Lyon présentent les données de pharmacovigilance et d'addictovigilance recueillies dans le cadre de l'expérimentation de l'usage médical du cannabis sur la période allant du 26/03/2021 au 31/12/2021.

Entre le 26/03/2021 et le 31/12/2021, 1130 patients ont été inclus dans l'expérimentation selon la répartition suivante : douleurs neuropathiques (550, 48,7%), spasticité douloureuse dans la SEP (183, 16,2%), épilepsie pharmaco résistante (171, 15,1%), situations palliatives (100, 8,8%), symptômes rebelles en oncologie (85, 7,5%) et spasticité douloureuse dans les autres pathologies du système nerveux central (41, 3,4%).

Dans le RECANN, 1411 signalements ont été effectués : 1398 concernant la PV et 13 concernant l'AV. A noter que sur ces 1411 signalements, de nombreux doublons sont possibles (un signalement pour chaque EI pour le même patient, même signalement saisi à plusieurs consultations, même signalement saisi par le médecin et le pharmacien ...).

La requête de la Base nationale de PharmacoVigilance (BNPV) a permis de retenir 213 cas de pharmacovigilance (PV) dont 14 cas graves, et 2 cas non graves d'addictovigilance.

Les 213 signalements de PV représentent 468 effets indésirables (EI) dont 288 (61,5 %) sont survenus dans le premier mois de traitement ou dans le mois suivant une augmentation de posologie. Tous les cas, sauf un, concernent des patients traités par voie orale (huile) uniquement.

La répartition par SOC (Système Organe Classe) des EI met en évidence un profil dominé par des troubles neurologiques (171 dont 14 graves), des troubles digestifs (72 dont 4 graves) et des troubles psychiatriques (45 dont 5 graves).

Sur l'ensemble des EI, les doses médianes de CBD et de THC sont respectivement de 40 mg/j (rang interquartile IQR 20-120) et de 3,5 mg/j (IQR 0-15).

La répartition des EI par ratio montre une majorité de cas impliquant le CBD (seul dans 79 cas et dominant dans 57 cas), puis CBD/THC équilibré (68), et peu de cas THC (8 cas) ; ce qui est cohérent avec la répartition des patients par ratio prescrit.

La très grande majorité des signalements concerne les indications douleurs neuropathiques (243 cas dont 10 graves), spasticité douloureuse de la SEP (117 cas dont 3 graves) et épilepsie (61 cas dont 6 graves).

Le profil des patients inclus dans l'indication « épilepsie » se différencie des autres indications avec des patients plus jeunes, l'association avec des antiépileptiques (un cas documenté d'interaction avec le clobazam), des doses plus élevées de CBD et par conséquent d'huiles triglycérides à chaîne moyennes pouvant expliquer les EI digestifs plus fréquents dans cette indication.

Peu d'effets indésirables graves<sup>1</sup> ont été rapportés. Il s'agit de troubles sédatifs (interaction entre CBD et clobazam), une aggravation d'épilepsie, de troubles cognitifs, de dépression, tentative de suicide avec coma, une pancréatite aiguë, une hypertension.

Aucun signalement d'abus et de dépendance n'a été rapporté.

En conclusion, le profil de sécurité observé est attendu et conforme par rapport aux médicaments à base de cannabis déjà commercialisés dans d'autres pays notamment, aux données bibliographiques et aux données d'addictovigilance sur le cannabis récréatif. Peu d'effets graves ont été rapportés.

Les EI d'intérêt faisant l'objet d'une surveillance particulière sont : les troubles neurologiques (aggravation d'épilepsie), les troubles psychiatriques (dépression, risque d'intoxication médicamenteuse volontaire), les troubles gastro-intestinaux, les troubles cardiovasculaires et le risque d'interaction médicamenteuse.

S'agissant du risque d'abus et de dépendance, la mise à disposition d'une échelle de repérage auprès des professionnels de santé serait une aide, en particulier lors de la prescription de fleurs et de THC.

## Conclusions du CSP

---

Les EI recueillis à ce jour sont attendus, en particulier dans l'épilepsie et sont semblables à ceux décrits avec Epidyolex dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le suivi de pharmacovigilance. Les patients de l'expérimentation présentent des indications réfractaires aux autres traitements. De nombreuses associations sont possibles avec des antiépileptiques, des antalgiques opioïdes, des gabapentinoïdes, en fonction de l'indication. Par conséquent, l'imputabilité du cannabis médical peut être difficile à déterminer pour certains cas.

Les membres du CSP sont en accord avec le rapporteur sur les EI d'intérêt identifiés.

Une analyse par sexe et âge pourrait être intéressante, ainsi qu'une identification des patients avec des antécédents de troubles de l'usage de substance.

Par ailleurs, une réflexion est prévue d'une part, pour essayer de concilier les données sur les EI enregistrées dans le registre de suivi de l'expérimentation (RECANN) et ceux saisis dans la BNPV, et d'autre part pour analyser les données sur les interactions médicamenteuses issues du registre RECANN.

---

<sup>1</sup> EFFET INDÉSIRABLE GRAVE : EIG (serious adverse reaction, serious adverse effect) : Effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale. Peut également être considéré comme grave tout effet indésirable jugé comme tel par un professionnel de santé. (Bonnes pratiques de pharmacovigilance 2018)