

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 12 juillet 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 second rapport de pharmacovigilance et addictovigilance	Avis

## Participants

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>			
AUTHIER Nicolas	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>
BABAI Samy	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
BAUDRU Patrick	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
COPEL Laure	Membre		<input checked="" type="checkbox"/>
DE HARO Luc	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
DELILE Jean-Michel	Membre		<input checked="" 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		<input checked="" type="checkbox"/>
PATAT Anne-Marie	CAPTIV Rapp		<input checked="" type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>			
MOUNIER Céline	Directrice de la Surveillance	<input type="checkbox"/>	<input checked="" 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"/>
VERRECCHIA Maud	Equipe cannabis médical (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 de l'usage médical du cannabis est constitué, en nombre égal, de membres de la formation restreinte expertise du CSP surveillance des médicaments et pharmacovigilance 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 d'étape est présenté tous les mois en Comité Scientifique Temporaire (CST) de suivi de l'expérimentation.

Les rendus de trois rapports sont programmés : le 31 janvier 2022, le 31 mai 2022 et le 12 mai 2023, couvrant respectivement les données des périodes du 26/03/2021 au 31/12/2021, du 26/03/2021 au 10/05/2022 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. Le rapport est programmé pour le 28/04/2023.

## 2. Dossier Produit : cannabis médical

### Nom du dossier : Cannabis médical

Numéro/type/nom du dossier	Rapport 2 : période du 26/03/2021 au 10/05/2022
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

Le CR de la séance du 29 mars 2022 a été adopté par voie électronique le 29 avril 2022 et mis en ligne sur le site de l'ANSM le 12 mai 2022<sup>1</sup>. Une présentation générale de l'expérimentation y est décrite.

L'ANSM présente les principales données issues du registre ReCann de l'expérimentation de l'usage médical du cannabis.

Au 12 juillet 2022, 1816 patients ont été inclus dans l'expérimentation depuis son lancement. Sur les 1243 patients encore inclus, les indications les plus représentées sont les douleurs neuropathiques (648), la spasticité dans la SEP (192), l'épilepsie (171), les situations palliatives (92), l'oncologie (85) et la spasticité des autres pathologies du système nerveux central (48).

1374 professionnels de santé sont inscrits et formés dans le cadre de l'expérimentation dont 47 référents CRPV et 21 référents CEIP-A.

<sup>1</sup> <https://ansm.sante.fr/evenements/comite-scientifique-permanent-mixte-de-pharmacovigilance-et-addictovigilance-des-medicaments-a-base-de-cannabis-utilises-dans-l'experimentation>

Depuis son lancement, 554 patients ont quitté l'expérimentation dont 187 pour effets indésirables.

## 2.2 Présentation du deuxième rapport de pharmacovigilance et addictovigilance

### Présentation du dossier

---

Les CRPV et CEIP-A de Lyon présentent les données de pharmacovigilance (PV) et d'addictovigilance (AV) recueillies dans le cadre de l'expérimentation de l'usage médical du cannabis sur la période allant du 26/03/2021 au 10/05/2022.

D'après les données issues du registre ReCann, entre le 26/03/2021 et le 05/05/2022, 1626 patients avaient été inclus dans l'expérimentation selon la répartition suivante : douleurs neuropathiques (818, 51,0%), spasticité douloureuse dans la SEP (233, 14,5%), épilepsie pharmaco résistante (203, 12,7%), situations palliatives (173, 10,8%), symptômes rebelles en oncologie (114, 7,1%) et spasticité douloureuse dans les autres pathologies du système nerveux central (62, 3,9%).

Dans le ReCann, 2673 signalements avaient été effectués. A noter que sur ces 2673 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...). Les CRPV compétents ont fait un travail de dédoublonnage des cas lors de leur analyse et avant de les enregistrer dans la BNPV. Par conséquent, il n'y a pas de doublon dans la BNPV. De plus, l'ANSM a demandé aux CRPV territorialement compétents d'enregistrer dans la BNPV en priorité, tous les cas ayant été codés comme étant « graves » dans RECANN par le professionnel de santé afin qu'ils puissent être analysés par le CRPV et inclus dans ce rapport. Ainsi, au moment de la requête, tous les cas notifiés comme étant « graves » selon le professionnel de santé dans RECANN, étaient enregistrés dans la BNPV et ont pu être intégrés à cette analyse.

La requête de la Base nationale de Pharmacovigilance (BNPV) sur la période 26/03/2021 - 10/05/2022 a permis de retenir 461 cas de pharmacovigilance (PV) dont 30 cas graves, et 4 cas d'addictovigilance (AV) dont un grave.

Les 461 signalements de PV représentent 1086 effets indésirables (EI) dont 616 (56,7 %) sont survenus dans le premier mois de traitement ou dans le mois suivant une augmentation de posologie. Tous les cas, sauf cinq, 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 (373 dont 38 graves), des troubles digestifs (160 dont 12 graves) et des troubles psychiatriques (111 dont 22 graves).

Sur l'ensemble des EI, les doses médianes de CBD et de THC sont respectivement de 40 mg/j (rang interquartile IQR 15-90) et de 3 mg/j (IQR 0-15).

La proportion des cas qui concernent le ratio CBD dominant/seul représente 63% des cas de pharmacovigilance et 54% des dispensations. Pour le ratio THC/CBD équilibré cela représente 33% des signalements et 34% des dispensations depuis le début de l'expérimentation. Pour le ratio THC dominant/seul, cela représente 3,5% des cas de pharmacovigilance et 12,5% des dispensations.

La très grande majorité des signalements concerne les indications de douleurs neuropathiques (649 cas dont 75 graves), spasticité douloureuse de la SEP (207 cas dont 14 graves) et épilepsie (122 cas dont 8 graves), ce qui est cohérent avec les taux de patients inclus par indication.

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/événements indésirables graves<sup>2</sup> ont été rapportés. Il s'agit de troubles sédatifs (interaction entre CBD et clobazam) de troubles neurologiques (une paralysie faciale), une aggravation d'épilepsie, de troubles cognitifs, de dépression, d'une tentative de suicide avec coma, d'affections psychiatriques telles que troubles psychotiques, de l'humeur, une pancréatite aiguë, une hypertension, des troubles cardiovasculaires (AVC ischémique, 2 syndromes coronariens), une toxidermie. Enfin, des interactions médicamenteuses avec les AVK ont été relevées.

Les 4 cas rapportés en addictovigilance rapportent 2 tolérances au traitement et 2 symptômes de sevrage.

En conclusion, le profil de sécurité observé du cannabis médical est attendu avec une dominance de troubles neurologiques, psychiatriques et digestifs.

56,7% des EI surviennent pendant la phase de titration. Peu d'EI sont rapportés avec du THC dominant ou seul.

Les EI d'intérêt faisant l'objet d'une surveillance particulière sont : les troubles neurologiques (troubles sédatifs, cognitifs et aggravation d'épilepsie), les troubles psychiatriques (dépression, comportement suicidaire), les troubles gastro-intestinaux (un cas de pancréatite aiguë, à noter l'absence de syndrome d'hyperémèse) et les troubles cardiovasculaires (2 syndromes coronariens et un AVC ischémique).

Aucun cas d'abus ou de dépendance n'a été rapporté.

## 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 son suivi de pharmacovigilance.

Les patients de l'expérimentation présentent des pathologies ou des symptômes de pathologies réfractaires aux autres traitements. Dans la mesure où de nombreux médicaments sont associés chez les patients traités par cannabis médical (antiépileptiques, antalgiques opioïdes, gabapentinoïdes...), en fonction de l'indication, l'imputabilité du cannabis médical peut être difficile à déterminer pour certains cas.

Les membres du CSP approuvent les conclusions du rapporteur sur les EI d'intérêt identifiés.

---

<sup>2</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)