

Direction : SURV
Pôle : projet cannabis médical
Personne en charge : Patricia Estrella

Comité Scientifique Temporaire « Suivi de l'expérimentation française de l'usage médical du cannabis » Compte-rendu du 11 mai 2023

Ordre du jour

Points	Sujets abordés	pour audition, information, adoption ou discussion
1.	Introduction	
1.1	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	
1.2	Adoption du compte-rendu de la séance du 23 mars 2023	Adoption
2.	Bilan de l'expérimentation : Présentation du tableau de bord des indicateurs	Information
3.	Evolutions et actions prévues pour la 3^{ème} année d'expérimentation	Information
4.	Point sur les produits de la phase transitoire et de la 3^{ème} année d'expérimentation	Information
5.	Pharmacovigilance et addictovigilance : Point sur les effets indésirables (CRPV/CEIP de Lyon)	Information
6.	Tour de table retour d'expérience / Questions diverses	Information

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
Membres			
AUTHIER Nicolas	Président	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANDRIEUX Philippe	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AUFFRET Marine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BEURTON-COURAUD Lucas	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHEVALLIER Cécile	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
COPEL Laure	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DUPUIS Antoine	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DURAND-DUBIEF Françoise	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FITE Guillem	Représentant de la DGS	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
FRELAT Yannick	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GILANTON Marie Madeleine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GUILHAUME Chantal	Représentante de la DGS	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
HERLIN Bastien	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HUGERON Caroline	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PANSIOT Karine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
RENOLLEAU Amandine	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Expert(s)			
Autres			
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANSM			
RICHARD Nathalie	Modératrice - Directrice du projet cannabis médical (SURV)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
BENKEBIL Mehdi	Directeur de la Surveillance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MONZON Emilie	Equipe projet cannabis médical	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
NENOFF Emilie	Equipe projet cannabis médical	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ESTRELLA Patricia	Equipe projet cannabis médical	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

1. Introduction

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

Absence de lien d'intérêt.

1.2. Adoption du compte-rendu de la séance du 23 mars 2023

Adoption du compte-rendu à l'unanimité par les membres du CST.

2. Bilan de l'expérimentation : Présentation du tableau de bord des indicateurs

Au 09/05/2023, 2606 patients ont été inclus depuis le début de l'expérimentation.

Parmi les 1640 patients actuellement dans l'expérimentation, la répartition en fonction de l'indication est la suivante :

- 932 patients pour douleurs neuropathiques réfractaires ;
- 243 patients pour une spasticité douloureuse dans la sclérose en plaques (SEP) ;
- 158 patients dans les épilepsies pharmacorésistantes ;
- 127 patients en situation palliative ;
- 117 patients en oncologie ;
- 63 patients sont inclus pour spasticité douloureuse dans les autres pathologies du SNC.

913 patients ont quitté l'expérimentation depuis son début, dont 269 pour effets indésirables/décès et 329 pour inefficacité du traitement.

Concernant les tendances de formation des professionnels de santé, 1957 professionnels de santé sont formés dont 510 médecins de structures de référence, 430 pharmaciens de PUI, 780 pharmaciens d'officine, 76 référents CEIP-A/CRPV et 161 médecins relais de ville. 329 structures de référence sont engagées.

3. Evolutions et actions prévues pour la 3^{ème} année d'expérimentation

La prolongation d'un an de l'expérimentation a été annoncée par le ministre de la santé et de la prévention, lors de son audition par la Commission des Affaires Sociales le 26 septembre 2022.

Les objectifs de cette 3^{ème} année sont de continuer à recueillir des données d'efficacité, d'améliorer l'adhésion des professionnels de santé et en particulier des médecins généralistes, d'alléger les consultations en centre de référence, ainsi que les dispensations et de faciliter la déclaration des effets indésirables et leur évaluation par les CRPV/CEIP-A.

Pour cela, le 28 mars 2023, le registre RECANN et la formation ont été modifiés.

Concernant le registre, la saisie des scores sur les échelles d'efficacité lors des consultations « complexes » en centre de référence est maintenue ainsi que celle des données relatives au relai de prescription de l'hôpital vers la ville. Les données sur le circuit de distribution (commande, stockage, délai, etc), n'ont plus à être saisies et ont été « masquées ». Les effets indésirables ne sont plus notifiés dans RECANN par les professionnels de santé et les CRPV/CEIP-A mais directement sur le portail de déclaration de signalement d'événements sanitaires correspondant au circuit de déclaration classique de pharmacovigilance (<https://signalement.social-sante.gouv.fr/> ; le lien d'accès a été ajouté dans RECANN). Enfin, lors des consultations de relai, les médecins renseignent uniquement le médicament prescrit et la posologie.

Concernant la formation e-learning de l'ANSM, son caractère obligatoire est conservé, en revanche, l'examen final n'est plus validant. Le professionnel de santé doit attester sur l'honneur avoir pris connaissance des informations nécessaires à la bonne prescription ou dispensation des médicaments à base de cannabis en cochant une case « j'atteste » sur la plateforme de formation.

Afin d'améliorer l'adhésion des médecins généralistes à l'expérimentation, un plan d'action a été mis en place. Il prévoit diverses actions de communications et d'informations (congrès, note d'information, webinaire etc), la création d'un groupe de travail composé de médecins généralistes afin de discuter des actions pertinentes à mener, et le renforcement de la participation des médecins généralistes au CST Suivi.

Enfin, les prochaines étapes sont :

- évaluer les 2 premières années de l'expérimentation : les nouveaux rapports seront transmis en septembre 2023 (données sur le relai vers la ville et données d'efficacité et de pharmacovigilance),
- définir les conditions de l'entrée dans le droit commun avec notamment le statut des médicaments et la prise en charge par l'assurance maladie,
- créer une filière de production française sur la base du décret du 18 février 2022 autorisant la culture en France et définir les caractéristiques et les exigences pour les futurs médicaments à base de cannabis médical (composition, qualité, contrôle...).

4. Point sur les produits de la phase transitoire et de la 3^{ème} année d'expérimentation

Pour la fourniture des médicaments à base de cannabis pour la 3^{ème} année de l'expérimentation, un appel d'offres a été mené par la DGS le 24/01/2023. Les médicaments suivants ont été retenus (fournisseur étranger / exploitant français):

- Une solution orale avec un ratio CBD dominant (THC/CBD 1/20) - LGP/Intsel Chimos
- Des solutions orales avec un ratio équilibré (T25C25) et avec un ratio THC dominant (T25C0) - Panaxia/Neuraxpharm
- Des sommités fleuries destinées à la vaporisation, avec des ratios (THC:CBD en %) CBD dominant (1/12), équilibré (8/8) et THC dominant (20/1) – Aurora / Ethypharm

Le lot portant sur le CBD seul a été déclaré infructueux ; cela a entraîné la rupture de stock du CBD50. Le 24 mars dernier, l'ANSM a alors recommandé :

- 1) la suspension des inclusions avec le CBD seul : inclusions avec des médicaments contenant du THC possibles, à l'appréciation du médecin.
- 2) si possible, à l'appréciation du médecin et hors épilepsie, le "switch" vers une forme contenant un faible taux de THC (1/20 THC/CBD) ou vers une forme équilibrée (Naxiva Panaxir T25C25).
- 3) en cas de rupture sèche, la prescription d'Epidyolex, dans le cadre de son AMM, aux patients épileptiques actuellement traités par du CBD seul (avec sortie de l'expérimentation).

Un nouvel appel d'offres a été lancé le 3 avril 2023 (clos le 4 mai) pour le CBD seul.

Le report des prescriptions vers le CBD 1/20 a entraîné également sa rupture de stock.

Afin de pallier ces ruptures et dans l'attente du résultat du deuxième appel d'offres ainsi que du réapprovisionnement des différents ratios pour la 3^{ème} année de l'expérimentation, des médicaments vont être mis à disposition des prescripteurs à titre provisoire.

Il s'agit de :

- Panaxir CBD 25 mg/ml et THC ≤ 1,5 mg/ml, flacon de 30 ml avec seringue doseuse de 1 ml
- Panaxir CBD 25 mg/ml et THC ≤ 2 mg/ml, flacon de 30 ml avec seringue doseuse de 1 ml
- Panaxir CBD 50 mg/ml et THC ≤ 3 mg/ml, flacon de 30 ml avec seringue doseuse de 1 ml

Une information sera transmise aux professionnels de santé afin de prévenir le risque d'erreur médicamenteuse en raison des quantités différentes de CBD et de THC dans les 3 médicaments, ainsi qu'un rappel sur le risque de mauvaise utilisation des pipettes (confusion entre l'extrémité du piston et de l'anneau large du piston à utiliser comme repère pour mesurer le volume d'huile à prélever).

5. Pharmacovigilance (PV) et addictovigilance : Point sur les effets indésirables (CRPV/CEIP de Lyon)

Au 04/04/23, depuis le début de l'expérimentation, 1278 signalements de PV ont été notifiés dans la BNPV (+70 nouveaux signalements depuis le point précédent), rapportant un total de 3445 effets indésirables (+171), avec plusieurs effets indésirables possibles par signalement.

La répartition des 1278 signalements est présentée selon l'indication :

- 781 (61,8 %) dans les douleurs neuropathiques réfractaires
- 233 (18,4 %) dans la spasticité douloureuse de la SEP ;
- 134 (10,6 %) dans les épilepsies sévères et pharmaco-résistantes ;
- 50 (4 %) dans les symptômes rebelles en oncologie ;
- 45 (3,6 %) dans les situations palliatives ;
- 20 (1,6 %) dans la spasticité douloureuse hors SEP ;
- 13 « indication inconnue » ;
- 2 « hors expérimentation ».

Les 1278 signalements de PV concernent des patients ayant un âge moyen de 53 ans. Les femmes sont plus représentées (sexe ratio de 0,71).

La dose médiane de CBD est de 43,75 mg/j (IQR : 20-100) et celle de THC de 5,0 mg/j (IQR : 0-20).

La répartition des 3445 effets indésirables par « système organe classe » (SOC) est la suivante :

- le système nerveux central : 1325 cas ;
- le système gastro-intestinal : 583 cas ;
- les affections psychiatriques : 460 cas ;
- les troubles généraux et anomalies au site d'administration : 352 cas ;
- les affections de l'oreille et du labyrinthe : 187 cas ;
- les troubles du métabolisme et de la nutrition : 135 cas ;
- les affections oculaires : 77 cas ;
- les affections cardiaques : 62 cas ;
- les affections vasculaires : 48 cas ;
- autres : 216 cas.

La répartition des 3445 effets indésirables selon le ratio THC/CBD est la suivante :

- 32 % CBD seul ;
- 30 % CBD dominant avec des doses de THC variant de 0,5 à 80 mg/j
- 29 % CBD/THC équilibré ;
- 1 % THC dominant ;
- 3 % THC seul ;
- 5 % inconnu.

Depuis le début de l'expérimentation, 75 cas ont été notifiés comme étant graves selon les critères de gravité « médicalement significatif » (78,7 %), « hospitalisation » (17,3%), « mise en jeu du pronostic vital » (2,7 %) et « décès » (1,3 %).

Ces cas graves concernent plus d'hommes que de femmes (sexe ratio 1,21), d'âge moyen 52,3 ans, traités par un ratio CBD/THC équilibré (51 %), CBD seul (22 %), CBD dominant (25 %) et inconnu (2 %). Parmi ces 75 cas graves, on dénombre des effets indésirables graves neurologiques (107), psychiatriques (63), gastro-intestinaux (30), généraux (27), cardiaques (14), oculaires (11), troubles de la nutrition (11), ORL (10), vasculaires (5) et autres (524).

Sur cette période, 3 nouveaux cas graves ont été rapportés :

- Trouble de la mémoire, somnolence, léthargie, « autre médicalement significatif », après un mois de traitement par CBD 50 et THC 25.
- Embolie pulmonaire, peu documentée, après 7 mois de traitement par CBD 50.
- Syndrome coronaire aigu chez un patient de 69 ans ayant des antécédents d'hypertension artérielle et traité par CBD 60 mg/j et THC 15 mg/j. Le traitement a été arrêté progressivement.

Sur cette période, un nouveau signalement d'addictovigilance a été rapporté, soit un total de 10 depuis le début de l'expérimentation.

- Syndrome de sevrage, anxiété majeure et douleurs exacerbées 5 jours après le début d'un arrêt progressif du traitement par cannabis (T25 + 1:20THC/CBD). En attente d'éléments complémentaires.

Le suivi de pharmacovigilance et addictovigilance sur cette période n'a pas identifié de nouveau signal.

6. Tour de table retour d'expérience / Questions diverses

Les membres du CST, professionnels de santé et associations de patients, font part de leur mécontentement concernant les difficultés de prescription rencontrées pendant cette période transitoire. Les ruptures de stock des produits CBD dominant les obligent à suspendre le traitement chez des patients ne tolérant pas le THC.