

Direction : SURV  
Pôle : projet cannabis médical  
Personne en charge : Nathalie RICHARD

### Comité Scientifique Temporaire « Suivi de l'expérimentation française de l'usage médical du cannabis » Compte-rendu du 19 septembre 2024

#### 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	Information
1.2	Adoption du compte-rendu de la séance du 6 juin 2024	Avis
2.	Points d'actualité : Textes réglementaires Restitution de la consultation auprès des opérateurs sur l'avis aux demandeurs pour les futurs médicaments à base de cannabis	Information
3.	Bilan de l'expérimentation : Présentation du tableau de bord des indicateurs	Information
4.	Pharmacovigilance et addictovigilance : Point sur les effets indésirables (CRPV/CEIP de Lyon)	Information
5.	Tour de table	

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
<b>Membres</b>			
AUTHIER Nicolas	Président	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
ANDRIEUX Philippe	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
AUFFRET Marine	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
BEURTON-COURAUD Lucas	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
CHEVALLIER Cécile	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
COPEL Laure	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
CRISTOFINI Julien	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DURAND-DUBIEF Françoise	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
FRELAT Yannick	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
GILANTON Marie Madeleine	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
HERLIN Bastien	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
HUGERON Caroline	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
PANSIOT Karine	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
RENOLLEAU Amandine	Membre	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>			
RICHARD Nathalie	Modératrice - Directrice du projet cannabis médical (SURV)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LAFORÉST-BRUNEAUX AGNES	Directrice adjointe 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	Visioconférence	<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 6 juin 2024

Adoption du compte-rendu par les membres du CST.

## 1. Points d'actualité

---

### 1.1. Textes réglementaires

L'ANSM informe les membres que les textes d'application de la loi sur le statut des médicaments à base de cannabis n'ont pas encore été notifiés à la Commission européenne car en attente de la décision du nouveau gouvernement.

Ces textes réglementaires sont le décret en conseil d'état, l'arrêté sur les indications et les spécifications des médicaments à base de cannabis, ainsi que l'arrêté interministériel sur la culture en France du cannabis à des fins médicales.

Ce retard de notification n'a pas permis de publier les textes réglementaires. Dans ce contexte, l'ANSM n'est pas en mesure d'instruire et délivrer les autorisations d'utilisation temporaires de futurs médicaments à base de cannabis qui devait intervenir selon les termes de la loi au plus tard le 31 décembre 2024.

Nous avons échangé avec le ministère sur le principe d'une prolongation de l'expérimentation pour une année supplémentaire.

Les membres s'inquiètent du retard pris dans la mise à disposition des médicaments à base de cannabis pour tous les patients et souhaitent que de nouveaux patients dont l'état de santé nécessite une prise en charge au plus vite, puissent être traités par cannabis médical.

L'ANSM a fait part des demandes des prescripteurs à la DGS à ce sujet. Nous avons également exploré la possibilité d'un accès à titre dérogatoire *via* les autorisations d'accès compassionnel qui n'est pas envisageable car elle nécessiterait la modification des textes réglementaires dont un décret imposant une notification à la Commission européenne.

Les membres considèrent que la réouverture des inclusions dans l'expérimentation est la solution la plus simple et la plus rapide pour les patients dans les indications prévues. Enfin, ils ajoutent qu'en raison de l'arrêt des inclusions de nouveaux patients, les professionnels de santé perdent les connaissances et compétences acquises par la formation et la pratique.

### 1.2. Restitution de la consultation auprès des opérateurs sur l'avis aux demandeurs pour les futurs médicaments à base de cannabis

L'ANSM a rédigé un projet d'avis aux demandeurs comprenant toutes les informations nécessaires aux opérateurs économiques souhaitant déposer une demande d'autorisation d'utilisation temporaire pour un médicament à base de cannabis. Ce projet d'avis aux demandeurs contient entre autres, les modalités de dépôt d'un dossier, le contenu d'un dossier, la réglementation sur les dispositifs médicaux, ainsi que les obligations en termes de pharmacovigilance.

Le projet d'avis aux demandeurs a fait l'objet d'une consultation des opérateurs connus par l'ANSM et il a été publié sur le site internet de l'ANSM.

Les principaux points d'intérêts de l'avis aux demandeurs pour les membres du CST ont été présentés en séance.

Les différentes demandes d'autorisation que les opérateurs qui pourront être déposées auprès de l'ANSM par les opérateurs sont :

- Une demande d'autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique ;
- Une demande d'autorisation portant sur les stupéfiants : autorisation d'activité (production, y compris culture, fabrication, détention, offre, cession, acquisition ou emploi) et autorisation d'importation/exportation, le cas échéant ;
- Le dépôt d'un ASMF (Active Substance Master Files) ;
- Une demande d'autorisation d'utilisation temporaire (AUT) pour 5 ans pour les médicaments ;
- Une demande d'autorisation de renouvellement de l'AUT ;
- Une autorisation de culture.

A noter, qu'un même médicament ne peut pas avoir une double autorisation : AUT et autorisation de mise sur le marché (AMM).

Il a été proposé de réintroduire dans le projet de texte, les sommités fleuries à condition qu'elles soient présentées dans un conditionnement primaire sécurisée et antidétournement. Les textes pouvant encore être modifiés, l'ANSM ne peut pas affirmer, à ce stade, que les sommités fleuries seront maintenues.

Un point sur les différents dispositifs médicaux (DM) et leur réglementation est également prévu dans l'avis aux demandeurs.

Concernant les obligations en termes de pharmacovigilance, il est rappelé que les futurs titulaires d'AUT doivent justifier d'un système de pharmacovigilance (PV) visant à surveiller la sécurité des médicaments et à repérer toute modification du rapport entre leurs bénéfices et leurs risques.

Le circuit de déclaration des effets indésirables et d'addictovigilance est repris de la réglementation du médicament. Selon le cas, la déclaration est réalisée auprès du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance-addictovigilance (CEIP-A) compétent géographiquement. Les cas de pharmacovigilance reçus par le titulaire de l'AUT sont transmis au directeur de l'ANSM ; les modalités de transmission sont en cours de définition.

Des rapports périodiques de sécurité (PSUR) doivent être transmis à l'ANSM tous les 6 mois jusqu'à la commercialisation, puis à partir de la commercialisation, tous les 6 mois les 2 premières années puis tous les ans pendant les trois années suivantes et immédiatement sur demande du directeur général de l'ANSM.

Enfin, un système de gestion des risques suivant une trame définie par l'ANSM devra être mis en place par le laboratoire. Des mesures additionnelles de réduction des risques (MARR) peuvent être proposées par le titulaire ou imposées par l'ANSM si nécessaire.

Il est exposé aux membres du CST le contenu du dossier de demande d'AUT et les éléments attendus dans les différents modules qui le composent.

Par ailleurs, l'ANSM travaille sur 2 décisions du directeur général, la première fixant les modalités de suivi des patients traités par un recueil de données et la deuxième fixant les conditions de diffusion de toute information relative à l'AUT des médicaments à base de cannabis auprès des professionnels de santé.

Pour rappel de l'art. L. 5121-16 en vigueur : « Les mesures prises par le titulaire de l'autorisation temporaire mentionnée à l'article L. 5121-15 (i.e. AUT cannabis médical) pour diffuser aux professionnels de santé toute information relative à cette autorisation ne doivent pas constituer une publicité au sens de l'article L. 5122-1. » (i.e. donc quels que soient la composition et le taux de THC).

L'ANSM rappelle que si les textes réglementaires évoluent, l'avis aux demandeurs et les documents annexes seront modifiés en conséquence. L'ensemble des documents sera publié après la publication officielle des textes réglementaires en attente.

### 1.3. Autres points d'actualité

#### **Etude Epicanna :**

Il s'agit d'une étude conduite par l'équipe INSERM ER7479 SPURBO et du Département de Médecine Générale de Brest, à l'Université de Bretagne Occidentale au CHU de Brest sous la direction du Dr Lucas Beurton-Couraud.

L'objectif de cette étude est d'évaluer les relations interprofessionnelles entre les soins premiers et les centres hospitaliers dans l'expérimentation du cannabis médical en France.

Il s'agit d'une étude observationnelle d'analyse de pratiques professionnelles, basée sur des entretiens individuels d'environ 60 personnes ou des focus groups composés de 48 personnes.

L'ANSM a envoyé un mail le 17 septembre 2024 à l'ensemble des professionnels de santé de l'expérimentation afin de les inviter à partir à l'étude.

#### **Etude U.CANNABIS :**

L'Equipe « médicaments et santé des populations » (Inserm), de l'Université de Bordeaux, conduit une étude ayant pour objectif principal d'évaluer, par indication, l'impact chez les patients de l'utilisation du cannabis à visée médicale sur la consommation des autres médicaments utilisés dans l'indication concernée. Elle porte sur l'ensemble des participants de l'expérimentation ayant initié un traitement par cannabis médical.

L'analyse 3 portant sur l'ensemble des patients inclus pendant les 3 années de l'expérimentation devrait débuter prochainement après appariement des données du registre RECANN aux données du système national des données de santé (SNDS) par la CNAM.

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

3 209 patients ont été inclus dans l'expérimentation.

Au 18/09/2024, parmi les 1 849 patients actuellement dans l'expérimentation, la répartition en fonction de l'indication est la suivante :

- 1 100 patients pour douleurs neuropathiques réfractaires ;
- 270 patients pour une spasticité douloureuse dans la sclérose en plaques (SEP) ;
- 159 patients dans les épilepsies pharmacorésistantes ;
- 123 patients en situation palliative ;
- 136 patients en oncologie ;
- 61 patients sont inclus pour spasticité douloureuse des pathologies du SNC hors SEP.

1 297 patients ont quitté l'expérimentation depuis son début, dont 379 pour inefficacité du traitement et 298 pour effets indésirables. 620 patients ont quitté l'expérimentation pour un autre motif dont 170 pour décès.

Concernant les tendances de formation des professionnels de santé, 2 291 professionnels de santé sont formés dont 531 médecins de structures de référence, 472 pharmaciens de PUI, 999 pharmaciens d'officine, 76 référents CEIP-A/CRPV et 213 médecins relais de ville. 341 structures de référence sont engagées. Depuis le dernier bilan du 06/06/2024, 43 nouveaux professionnels de santé ont été formés.

L'ANSM rappelle la nécessité de renseigner les données dans RECANN.

## **3. Pharmacovigilance (PV) et addictovigilance : Point sur les effets indésirables (CRPV/CEIP-A de Lyon)**

Au 11/09/24, depuis le début de l'expérimentation, 1 489 signalements de PV ont été notifiés dans la BNPV pour 4 843 effets indésirables avec plusieurs effets indésirables possibles par signalement.

La répartition des 1 489 signalements est présentée selon l'indication :

- 926 (62,2 %) dans les douleurs neuropathiques réfractaires ;
- 259 (17,4 %) dans la spasticité douloureuse de la SEP ;
- 140 (9,4 %) dans les épilepsies sévères et pharmaco-résistantes ;
- 63 (4,2 %) dans les symptômes rebelles en oncologie ;
- 54 (3,6 %) dans les situations palliatives ;
- 28 (1,9 %) dans la spasticité douloureuse hors SEP ;
- 17 « indication inconnue » ;
- 2 « hors expérimentation ».

La répartition des 4 843 effets indésirables par « système organe classe » (SOC) est la suivante :

- le système nerveux central : 1 833 cas ;
- le système gastro-intestinal : 795 cas ;
- les affections psychiatriques : 639 cas ;
- les troubles généraux et anomalies au site d'administration : 498 cas ;
- les affections de l'oreille et du labyrinthe : 323 cas ;
- les troubles du métabolisme et de la nutrition : 187 cas ;
- les affections cardiovasculaires : 148 cas ;
- les affections oculaires : 101 cas ;
- autres : 319 cas.

Depuis le début de l'expérimentation, 85 cas ont été notifiés comme étant graves selon les critères de gravité « médicalement significatif » (74 %), « hospitalisation » (22 %), « mise en jeu du pronostic vital » (2,5 %) et « décès » (1,2 %).

Ces cas graves concernent plus d'hommes que de femmes (sexe ratio 1,3), d'âge moyen 55 ans. Parmi ces 82 cas graves, on dénombre des effets indésirables graves neurologiques (152), psychiatriques (90), généraux (39), gastro-intestinaux (38), cardiovasculaires (25), ORL (21), oculaires (14), troubles de la nutrition (13), et autres (37) (un cas pouvant présenter plusieurs effets).

Depuis le dernier point de juin 2024, 3 cas graves ont été rapportés.

- Survenue d'hallucinations, confusion mentale et déréalisation, après une posologie de 100 mg/j de CBD et 10 mg/j de THC, 6 mois après initiation. Le cannabis a été arrêté.
- Survenue de somnolence diurne, vertiges, aphasie, perte de l'équilibre avec chute environ 2 mois après l'introduction de CBD 40 mg/j. Les doses ont été réduites
- Erreur de dispensation de CBD 50 au lieu de CBD 1/20 associée à une mauvaise administration par le patient (4 ml au lieu de 5 ml matin et soir). La dose prise était le double de la dose prescrite ce qui a entraîné fatigue extrême, troubles de la mémoire, manque de concentration, constipation, douleur et dégradation de l'état général. Le patient a été vu en consultation de neurologie et aux urgences pour dyspnée et altération de l'état général, fièvre, anorexie et perte de poids. Le diagnostic de pyélonéphrite et syndrome d'Ogilvie a été posé, et a nécessité une hospitalisation. Lors du renouvellement et après la détection de l'erreur, il y a eu reprise du traitement et résolution des symptômes.

Un cas d'intérêt a été transmis par le centre antipoison de Lyon d'une erreur médicamenteuse due à une confusion entre le traitement Laroxyl du patient et le traitement cannabis T25C25 de son mari. La patiente a présenté des bouffées de chaleur, une bouche pâteuse, des nausées et une somnolence ayant nécessité le transfert à l'hôpital pour surveillance.

Ce qui fait au total 6 cas d'erreurs médicamenteuses rapportées dans le cadre de l'expérimentation, dont 3 avec effets indésirables.

Un cas d'intérêt d'une possible interaction médicamenteuse a été rapporté entre la duloxétine et le cannabis médical CBD 1/20 avec la survenue de crampes et de myalgies.

Depuis le dernier point de juin 2024, aucun signalement d'addictovigilance n'a été rapporté, soit un total de 14 cas depuis le début de l'expérimentation.

En conclusion, le suivi de pharmacovigilance et d'addictovigilance sur cette période n'a pas identifié de nouveau signal.