

Direction : SURV
Pôle : Cannabis médical

Réunion commune
CSP Psychotropes, Stupéfiants Et Addictions « Formation restreinte »
&
CSP Pharmacovigilance et bon usage « Formation restreinte Expertise et bon usage »

Bilan de pharmacovigilance et d'addictovigilance des médicaments à base de cannabis dans le cadre de l'expérimentation française
Séance du 3 juillet 2024

Ordre du jour

Points	Sujets	Commentaires
I.	Annonce des liens d'intérêts	
II.	Présentation du bilan de l'expérimentation	Information
III.	Présentation du quatrième rapport de pharmacovigilance et addictovigilance	Avis

Participants

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Membres			
ALIX Marie-Alix	Membre CSP PSA Formation restreinte	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BALANA Marie-Laurence	Membre CSP PSA Formation restreinte	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
BATISSE Anne	Membre CSP PSA Formation restreinte	Visioconférence	<input checked="" type="checkbox"/>
DAVELUY Amélie	Membre CSP PSA Formation restreinte	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
DE HARO Luc	Membre CSP PSA Formation restreinte	Visioconférence	<input checked="" type="checkbox"/>
DEBRUS Marie	Membre CSP PSA Formation restreinte	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GAULIER Jean-Michel	Membre CSP PSA Formation restreinte	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
GHEHIOUECHE Farid	Membre CSP PSA Formation restreinte	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
GILANTON Marie-Madeleine	Membre CSP PSA Formation restreinte	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
JAUFFRET-ROUSTIDE Marie	Membre CSP PSA Formation restreinte	Visioconférence	
LAUREAU Pascal	Membre CSP PSA Formation restreinte	Visioconférence	
LE BOISSELIER Reynald	Membre CSP PSA Formation restreinte	Visioconférence	
MICALLEF-ROLL Joëlle	Membre CSP PSA Formation restreinte	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MICHEL Laurent	Membre CSP PSA Formation restreinte	Visioconférence	
PAILLOU Virginie	Membre CSP PSA Formation restreinte	Visioconférence	
PEYRIERE Héléne	Membre CSP PSA Formation restreinte	Visioconférence	<input checked="" type="checkbox"/>
PIERSON-CANNAKE Marie-Michèle	Membre CSP PSA Formation restreinte	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
VICTORRI-VIGNEAU Caroline	Membre CSP PSA Formation restreinte	Visioconférence	<input checked="" type="checkbox"/>
BELLET Florelle	Membre CSP Formation restreinte Expertise et bon usage	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BERDAI Driss	Membre CSP Formation restreinte Expertise et bon usage	Visioconférence	
CHENAF Chouki	Membre CSP Formation restreinte Expertise et bon usage	Visioconférence	
DRICI Milou-Daniel	Membre CSP Formation restreinte Expertise et bon usage	Visioconférence	
GERARD Alexandre	Membre CSP Formation restreinte Expertise et bon usage	Visioconférence	
GRAS-CHAMPEL Valérie	Membre CSP Formation restreinte Expertise et bon usage	Visioconférence	
JONVILLE BERA Annie-Pierre	Membre CSP Formation restreinte Expertise et bon usage	Visioconférence	
LAGARCE Laurence	Membre CSP Formation restreinte Expertise et bon usage	Visioconférence	
PELE DEDIEU Gérard	Membre CSP Formation restreinte Expertise et bon usage	Visioconférence	
PELLEGRINO ARONICA Audrey	Membre CSP Formation restreinte Expertise et bon usage	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PINEL Sylvine	Membre CSP Formation restreinte Expertise et bon usage	Visioconférence	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
THOMAS Laure	Membre CSP Formation restreinte Expertise et bon usage	Visioconférence	
ZAMY Michèle	Membre CSP Formation restreinte Expertise et bon usage	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Expert(s)			
AUFFRET Marine	CRPV Rapp Membre Formation restreinte «EXPERTISE ET BON USAGE»	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
CHEVALLIER Cécile	CEIP-A Rapp	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
ANSM			
BENKEBIL Mehdi	Directeur de la Surveillance	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
RICHARD Nathalie	Directrice du projet cannabis médical (SURV)	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
MONZON Emilie	Equipe cannabis médical (SURV)	Visioconférence	<input type="checkbox"/>
ESTRELLA Patricia	Equipe cannabis médical (SURV)	Visioconférence	<input type="checkbox"/>

I. Annonce des liens d'intérêts

X Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts vis-à-vis des laboratoires concernés.

II. Présentation du bilan de l'expérimentation

L'expérimentation du cannabis médical débutée en mars 2021 a pour objectif principal 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.

Comme prévu par la loi, un rapport d'évaluation a été remis au Parlement en septembre 2022 puis en septembre 2023 sur un nombre plus important de patients. Cette évaluation comportait 4 volets :

- une étude sur la faisabilité du circuit de mise à disposition du cannabis médical réalisée par la société IQVIA ;
- une enquête de pharmacovigilance et addictovigilance réalisée par le CRPV et le CEIP-A Lyon ;
- une enquête sur les parcours et perceptions des patients réalisés par la société VIAVOICE avec 93% des patients qui indiquent être favorables à la généralisation (rapport remis en 2022);
- une étude de l'utilisation et de l'impact de l'initiation du cannabis à usage médical sur le recours aux soins chez les patients inclus dans le registre RECANN (U.CANNABIS) : appariement au SNDS, 1^{ère} analyse. Tendance à la diminution d'utilisation des antalgiques et des benzodiazépines (à confirmer lors de la 2^{ème} analyse).

Au 27 mars 2023, soit 2 années d'expérimentation, 2540 patients ont été inclus, dont 54 % pour « douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies accessibles », 12 % pour « spasticité douloureuse de la sclérose en plaques », 12 % pour « situation palliative », 10 % pour « certaines formes d'épilepsie pharmaco-résistantes », 8 % pour « certains symptômes rebelles en oncologie liés au cancer et aux traitements anticancéreux », et 4 % pour « spasticité douloureuse des autres pathologies du SNC ».

Au 27 mars 2023, 852 (34 %) patients avaient quitté l'expérimentation pour inefficacité du traitement (36 %), effets indésirables (32 %) ou décès (17 %), principalement des patients en « situations palliatives » et en oncologie.

Concernant les données d'efficacité recueillies lors des 2 premières années de l'expérimentation (mars 2021 – mars 2023), sur 2540 patients, les résultats sont positifs dans toutes les indications avec une amélioration de l'état de santé des patients et des symptômes associés, dès 3 mois de suivi et jusqu'à 18 mois pour les cohortes avec suffisamment de patients. Ces résultats d'efficacité clinique ont été discutés, tenant compte en particulier de la méthodologie utilisée.

Au 21 mars 2024, à 3 années d'expérimentation, 3178 patients ont été inclus et 1939 sont toujours traités par des médicaments à base de cannabis. La répartition par indication ainsi que par raison de sortie de l'expérimentation reste inchangée.

339 structures de référence sont engagées, ainsi que 522 médecins de centre, 465 pharmaciens de PUI, 187 médecins relais et 907 pharmaciens d'officine (27 % des patients inclus depuis mars 2021 ont désigné une officine).

Ainsi, il a été décidé, d'inscrire dans la loi de financement de la sécurité sociale pour 2024, un nouveau statut pour les médicaments à base de cannabis. Les dossiers de demande d'autorisation déposés par les opérateurs feront l'objet d'une évaluation par l'ANSM et de délivrance d'autorisations d'utilisation

pour une période temporaire de 5 ans, renouvelable par période quinquennale. Ces autorisations sont conditionnées à l'obligation de mise en place par le titulaire d'un recueil de données de suivi des patients traités. Ces autorisations seront valables jusqu'à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché de ces médicaments à base de cannabis.

Les indications thérapeutiques seront fixées par arrêté ministériel et seront celles de l'expérimentation.

Il est rappelé aux membres du CSP que l'expérimentation n'a pas pour objectif d'évaluer le rapport bénéfice / risque des médicaments à base de cannabis. Les travaux qui ont précédé l'expérimentation avec les sociétés savantes et les associations de patients (Voir CR du CSST « Evaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France » du 12 décembre 2018) ont permis de définir 5 indications pour lesquelles le rapport bénéfice / risque des médicaments à base de cannabis est présumé favorable, au vu des données internationales.

Les membres du CSP souhaitent savoir si une publication du rapport d'évaluation est prévue. L'ANSM précise que le rapport est destiné au Parlement qui décide de sa publication.

III. Présentation du quatrième rapport de pharmacovigilance et addictovigilance

1. Rapport de pharmacovigilance (PV)

Entre le 26/03/21 et le 31/03/2024, 3164 patients ont été inclus dans l'expérimentation dans l'indication douleurs neuropathiques (55,2 %), situation palliative (13,3 %), spasticité douloureuse de la SEP (11,6 %), symptômes rebelles en oncologie (8,6 %), épilepsie pharmaco-résistante (7,8 %) et spasticité douloureuse hors SEP (3,6 %).

1476 cas de pharmacovigilance ont été analysés et saisis dans la BNPV (Base Nationale de Pharmacovigilance) avec un total de 3442 effets indésirables, dont 60% survenus pendant la phase de titration. Ces cas concernent 1186 patients, d'âge moyen de 54 ans. Le sexe ratio montre qu'il y a plus de cas d'effets indésirables chez les femmes que chez les hommes (667 femmes vs 474 hommes ; inconnu dans 45 cas) mais plus de cas graves chez les hommes (39 hommes vs 29 femmes). La dose médiane est de 50 mg/j de CBD (rang interquartile IQR 25-100) et 5 mg/j de THC (IQR 0-20).

La majorité des effets indésirables concernent les affections du SNC (effets sédatifs, altérations cognitives et troubles de l'équilibre), puis les troubles gastro-intestinaux, les affections psychiatriques, des troubles généraux (fatigue), des troubles ORL (vertiges), des troubles de la nutrition et des affections cardiovasculaires.

Concernant les 82 cas graves rapportés, 55,6 % sont survenus pendant la phase de titration. Il s'agit de 62 « autres situations médicalement graves », 17 hospitalisations, 2 mises en jeu du pronostic vital et un décès. L'imputabilité du cannabis médical est souvent difficile à mettre en évidence. Il s'agit plus souvent d'hommes que de femmes et toutes les classes d'âge sont concernées.

La dose médiane des cas graves est de 40 mg/j de CBD (IQR 20 – 80) et 15 mg/j de THC (IQR 3 – 27,5).

Les événements d'intérêt depuis le début du suivi sont décrits ci-dessous.

- Les cas graves « affections psychiatriques » (n=87) :
 - o 7 cas de type hallucinations, euphorie : dans 5 cas, les patients n'avaient pas d'antécédents psychiatriques, dans 4 cas les effets sont apparus au moment de la titration, dans 4 cas le traitement a été poursuivi. Aucune décompensation psychotique n'a été rapportée. Les événements sont peu documentés mais ils n'ont pas entraîné d'hospitalisation ou de prise en charge psychiatrique spécifique.

- 8 cas d'idées/comportements suicidaires et 3 cas graves de dépression sans idée suicidaire associée. Sur les 11 cas, 5 patients présentaient des antécédents psychiatriques. Le délai de survenue des troubles est rapide, moins d'un mois dans la majorité des cas.
- Les cas graves « affections cardiovasculaires » (n=25) :
 - 3 accidents cérébrovasculaires chez des patients ayant des facteurs de risques. Le rôle du cannabis est difficile à évaluer compte tenu du peu de données renseignées dans les cas.
 - 6 syndromes coronariens aigus chez des patients âgés de 69 ans et plus avec pour 5 d'entre eux des antécédents cardiovasculaires renseignés.
 - 2 embolies pulmonaires peu renseignées.
- Les cas graves « affections du système nerveux » (n=147) :
 - 1 cas de mort subite inattendue et inexplicable d'un patient épileptique présentant plusieurs facteurs de risque.
 - 1 cas d'aggravation d'épilepsie.
 - 1 cas de crise tonico-cliniques médicalement significatif chez un patient pour lequel la prise concomitante de toxique n'est pas exclue.
 - Les autres cas graves sont essentiellement des troubles de l'équilibre (41), des altérations cognitives (33) et des troubles sédatifs (31).
- Les cas grave « affections gastro-intestinales » (n=37) :
 - 1 cas de syndrome d'hyperémèse cannabique isolée avec hospitalisation.
 - 1 cas de gastroparésie avec hospitalisation.
 - 1 cas de pancréatite aiguë.
 - 2 cas de troubles dentaires (micro-fissures de l'émail et caries).
- Autres cas graves :
 - 1 cas de fracture du col du fémur sur hypotonie.
 - 1 cas de survenue d'une cataracte sous-capsulaire.
 - 1 cas de brûlures mictionnelles.
 - 1 cas de thrombopénie et perturbation du bilan hépatique.
 - 1 cas d'étouffement, sans plus de précision.
 - 1 cas de pneumopathie basale droite.
- Cas graves d'interactions médicamenteuses :
 - 1 cas avec la warfarine ayant entraîné un surdosage en antivitamine K et un INR > 7 (International Normalized Ratio)
 - 1 cas avec la fluindione ayant entraîné une fluctuation de l'INR

55 cas impliquent des fleurs séchées de cannabis dont 2 cas graves : un patient présentant une asthénie et un trouble de l'équilibre et un patient présentant un sentiment de tristesse, céphalées et hallucinations auditives.

Sur les 55 cas, 18 sont potentiellement en lien avec des effets locaux de la vaporisation.

A noter un cas d'exposition professionnelle avec survenue de céphalées lors de la préparation du traitement à base de fleurs de cannabis.

Deux cas d'erreur médicamenteuse avec effets indésirables ont également été rapportés :

- Une administration de 10 fois la dose d'une forme équilibrée avec nausées, sensations de vertige et asthénie.
- Une inversion entre les posologies de THC et de CBD avec survenue d'une dysarthrie et somnolence.

A noter également, 3 cas d'erreur médicamenteuse sans effet indésirable grave en lien avec une erreur de manipulation des pipettes.

Le profil des effets indésirables est similaire pour toutes les indications, excepté dans l'épilepsie où les troubles gastro-intestinaux sont plus importants en raison de doses médianes de CBD plus importantes (400 mg/j).

En résumé :

Le profil de sécurité des médicaments à base de cannabis est conforme à l'attendu.

59,7 % des effets indésirables surviennent pendant la phase de titration. 2,6 % des patients inclus ont présenté au moins un effet indésirable grave. Les effets indésirables graves ont tendance à être plus nombreux avec l'utilisation de THC.

Concernant le profil de risque, cette troisième année d'analyse des cas de pharmacovigilance ne met pas en évidence de nouveau signal.

Ainsi les effets indésirables d'intérêt sont des troubles neurologiques (aggravation d'épilepsie, troubles sédatifs, troubles cognitifs, vertiges), des troubles psychiatriques (dépression, comportement suicidaire même en l'absence d'antécédents psychiatriques) et des troubles cardiovasculaires (syndrome coronarien aigu et accident vasculaire cérébral).

Une étude pharmaco-épidémiologique sur le système national des données de santé (SNDS) pour compléter ce suivi est suggéré pour certains événements comme les syndromes coronariens aigus.

Le risque d'erreur médicamenteuse est à surveiller, ainsi que celui du mésusage.

La poursuite du suivi de pharmacovigilance est recommandée.

2. Rapport d'addictovigilance

Au total, depuis le début du suivi, 16 cas relèvent de l'addictovigilance dans le contexte de l'expérimentation chez des patients principalement inclus pour des douleurs neuropathiques.

Sept cas de syndrome de sevrage ont été rapportés : ils sont dus à un arrêt du traitement liés notamment à l'apparition d'effets indésirables, à un arrêt de traitement dans un contexte de dégradation neurologique. Ces cas sont cependant peu documentés. Il y a également eu 3 cas de tolérance chez des patients sous CBD seul ou sous CBD/THC mais peu documentés également. Deux cas de mésusage avec des inflorescences de THC ont été notifiés dont un trouble de l'usage du cannabis médical. Pour ce dernier cas, le traitement par fleurs a été arrêté alors que le traitement par huile a été poursuivi.

Un membre s'est étonné que, pour cette évaluation, les antécédents addictologiques et/ou les informations sur les consommations actuelles de substances psychoactives n'ont pas été recueillis. L'ANSM a indiqué que lors de la mise en place de l'expérimentation, le recueil de telles données se rapportant à la consommation de substances illicites par les patients de l'expérimentation a été interdit par la CNIL.

En résumé :

Pour ce 4^{ème} rapport, un cas de trouble de l'usage du cannabis médical a été notifié. Pour rappel, les antécédents d'addiction ne pouvaient pas être renseignés dans le registre RECANN de l'expérimentation conformément à l'autorisation CNIL.

Une prévention du mésusage par l'identification des risques lors de l'initiation du traitement et le repérage précoce d'une situation de mésusage médicamenteux sont conseillés, avec une vigilance accrue des patients traités par THC.

Conclusions du CSP

Les effets indésirables des médicaments à base de cannabis médical recueillis à ce jour sont conformes à l'attendu.

Les membres notent qu'aucune décompensation psychotique n'a été rapportée.

Les effets cardiovasculaires sont difficilement attribuables seulement aux médicaments à base de cannabis compte tenu des nombreux facteurs de risques associés chez les patients.

Par ailleurs, l'imputabilité des médicaments à base de cannabis concernant le risque des troubles dépressifs doit être reconsidéré au vu du profil des patients qui sont plus à risque de présenter ce type de troubles en raison de leur pathologie (douleur, soins palliatifs etc.).

Les membres souhaitent que le conditionnement de ces médicaments dispose d'une sécurité enfant. L'ANSM répond que cela est prévu dans l'arrêté sur les spécifications des médicaments à base de cannabis dans le cadre de la généralisation. Le risque d'ingestion accidentelle pédiatrique doit également être considéré et faire l'objet d'une surveillance particulière.

Une étude pharmaco-épidémiologique avec les données du SNDS pourrait être proposée sous réserve de sa faisabilité.

Une échelle de vulnérabilité peut également être proposée en plus d'une échelle de repérage précoce afin de prévenir tout risque de trouble de l'usage du cannabis.

Les membres souhaitent que ces données soient publiées ainsi que le rapport sur l'évaluation de l'expérimentation remis au Parlement.

En conclusion, au regard de la population traitée réfractaire aux autres traitements, la sécurité d'emploi des médicaments à base de cannabis reste compatible avec la poursuite d'usages tels qu'actuellement indiqués.

La surveillance des risques sanitaires dans le cadre de l'expérimentation et dans l'objectif de la future généralisation doit se poursuivre.

Par ailleurs, l'ANSM informe les membres que la loi prévoit un statut spécifique pour les médicaments à base de cannabis avec une autorisation d'utilisation temporaire délivrée par l'ANSM pour 5 ans renouvelable. Les textes réglementaires (décrets et arrêtés) qui vont permettre l'application de la loi sont en cours de validation interministérielle. Ils seront ensuite notifiés à la commission européenne puis transmis au conseil d'Etat.