

Direction générale de la santé  
Ministère de la santé et de la prévention

# Rapport d'évaluation 2023 de l'expérimentation du cannabis à usage médical

20/11/2023

## Table des matières

I.	Introduction.....	2
A.	Eléments de contexte.....	2
B.	Périmètre de l'expérimentation.....	3
C.	Une première évaluation qui a conduit à la prolongation d'une année supplémentaire de l'expérimentation.....	4
II.	Outils d'évaluation de l'expérimentation.....	5
A.	Comité de suivi temporaire (CST) de l'expérimentation française de l'usage médical du cannabis.....	5
B.	Registre de suivi des patients inclus dans l'expérimentation (RECANN).....	5
C.	Rapport de pharmacovigilance et d'addictovigilance relatifs aux effets indésirables rapportés au sein de l'expérimentation.....	6
D.	Appariement des données issues du Système national des données de santé (SNDS) avec celles du registre RECANN.....	6
III.	Evaluation.....	7
A.	Evaluation des données issues du registre RECANN (IQVIA).....	7
1.	Données générales du registre.....	7
2.	Relais hôpital-ville.....	8
3.	L'efficacité.....	8
B.	Analyse des cas de pharmacovigilance et d'addictovigilance déclarés dans le cadre de l'expérimentation.....	9
C.	Analyse de la consommation de soins remboursés des patients inclus dans l'expérimentation à partir des données issues du SNDS.....	10
IV.	Discussion et orientations.....	10
A.	Faisabilité et sécurisation du circuit de prescription et de délivrance du cannabis.....	10
1.	Une initiation de traitement qui doit être réservée aux spécialistes.....	11
2.	Un relai en ville possible, qui reste à développer.....	11
3.	Des professionnels qui doivent être formés aux spécificités du cannabis à usage médical.....	12
B.	Premières données d'efficacité et de tolérance du cannabis à usage médical en France.....	12
1.	Confirmation de données encourageantes sur le bénéfice et la sécurité d'utilisation du cannabis à usage médical.....	12
2.	Des données qui méritent d'être complétées par des essais cliniques et des données de suivi en vie réelle.....	12
V.	Conclusion.....	13

# I. Introduction

## A. Eléments de contexte

Le cannabis médical recouvre l'usage à des fins thérapeutiques du cannabis et de ses principes actifs appelés cannabinoïdes, tels que le cannabidiol (CBD) et le tétrahydrocannabinol (THC).

L'usage médical est mis en opposition de l'usage récréatif, qui désigne l'utilisation du cannabis dans le but unique d'en rechercher les effets psychoactifs, à savoir des effets sur le psychisme des consommateurs.

Trois facteurs principaux sont à l'origine de la mise en œuvre d'une expérimentation relative à l'usage médical du cannabis en France :

- Des données scientifiques convergentes qui montrent un intérêt du cannabis dans le traitement de certains symptômes de différentes pathologies ;
- Une demande grandissante de la part des patients et des professionnels de santé ;
- Le retour d'expérience d'usage médical du cannabis dans de nombreux pays en Europe et dans le monde (Pays-Bas, Allemagne, Royaume-Uni, Portugal, Luxembourg, Lituanie, Canada, Israël, Chili, Colombie, 33 Etats aux Etats-Unis).

Dans l'objectif de mener une telle expérimentation, un Comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) encore appelé « *Évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France* » a été créé en 2018. Il est composé notamment de professionnels de santé et de patients et permet d'examiner et d'apprécier les connaissances scientifiques et les expériences étrangères. En décembre 2018, ce comité estimait qu'il était pertinent d'autoriser l'usage médical du cannabis pour les patients dans certaines situations cliniques, dans le cadre d'une expérimentation.

En juin 2019, le CSST a rendu son avis sur les modalités d'accès au cannabis à visée médicale et le cadre pratique permettant de sécuriser sa mise en place au cours de l'expérimentation. Ce comité a ainsi défini les cahiers des charges pour :

- les médicaments utilisés durant l'expérimentation ;
- le contenu de la formation destinée aux médecins et pharmaciens et le contenu de l'information aux patients ;
- le contenu du registre de suivi des patients.

Dans ce cadre, l'article 43 de la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale (LFSS) pour 2020, introduit par voie d'amendement parlementaire, a autorisé à titre expérimental l'usage médical du cannabis pour une durée initiale de deux ans, sous la forme de produits répondant aux standards pharmaceutiques, dans certaines indications ou situations cliniques réfractaires aux traitements indiqués et accessibles. Les conditions de mise en œuvre de cette expérimentation ont été définies au niveau réglementaire. Les dispositions législatives imposent au Gouvernement, et ce, dans un délai de six mois avant le terme de l'expérimentation, d'adresser au Parlement un rapport portant notamment sur l'usage médical du cannabis pour les malades, précisant leur suivi, l'organisation du circuit de prescription et de dispensation, ainsi que des éléments relatifs aux dépenses engagées.

L'objectif principal de l'expérimentation est d'évaluer la faisabilité du circuit de mise à disposition du cannabis médical aux différentes étapes du parcours de prise en charge, de la prescription à la dispensation.

L'objectif secondaire est d'assurer le recueil des premières données françaises sur l'efficacité de l'utilisation de médicament à base de cannabis, ainsi que des données associées à la consommation de soins, ceci afin de pouvoir se positionner sur le futur cadre de prise en charge.

Les données recueillies dans le cadre de l'expérimentation ne permettent pas d'atteindre le niveau de preuve d'un essai clinique, l'expérimentation ne peut donc être considérée comme tel.

## B. Périmètre de l'expérimentation

Conformément à la lettre de la loi, le décret n°2020-1230 du 7 octobre 2020 relatif à l'expérimentation de l'usage médical du cannabis, est venu préciser le cadre de l'expérimentation, pour une durée de deux ans à compter de la prescription au premier patient et au plus tard à compter du 31 mars 2021.

L'arrêté du 16 octobre 2020 fixe les spécifications des médicaments à base de cannabis utilisés pendant l'expérimentation, les conditions de leur mise à disposition ainsi que les indications thérapeutiques ou situations cliniques dans lesquelles ils doivent être utilisés.

Concernant les produits de santé, l'expérimentation porte sur l'utilisation de médicaments à base d'extraits de cannabis, dont les substances actives ne sont pas isolées ou purifiées, et qui contiennent l'ensemble du spectre de la plante. En France, il existe aujourd'hui des spécialités pharmaceutiques à base de cannabis médical autorisées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ou la Commission européenne, sur la base d'un dossier évalué selon des critères scientifiques de qualité, sécurité et efficacité. Il s'agit notamment des spécialités Sativex® et Epidyolex®. Les spécialités pharmaceutiques sont exclues de cette expérimentation.

Les produits mis à disposition sont des médicaments importés, adaptés au dosage prescrit, avec une dispensation par les pharmacies à usage intérieur (PUI) et les officines de pharmacie.

Considérant les risques pour la santé, l'ANSM a formellement exclu le mode d'administration par « voie fumée » de médicaments à base de cannabis. Ainsi, dans le cadre de l'expérimentation, les médicaments mis à disposition sont sous des formes destinées à l'inhalation (sommités fleuries de cannabis à vaporiser) ou à la voie orale (huiles)

Les médicaments sont disponibles selon différents ratios (proportions) THC/CBD : THC dominant, ratio équilibré en THC et CBD, CBD dominant. Le médecin réalise une adaptation posologique par titration pour chacun de ses patients. Le maintien de l'accès au traitement pour les patients est réalisé par le médecin prescripteur sur le principe d'un bénéfice / risque favorable.

Concernant le cadre d'utilisation du cannabis médical, l'expérimentation prévoit le suivi de 3 000 patients, présentant un soulagement insuffisant, une mauvaise tolérance (effets indésirables) ou une impossibilité d'accès aux thérapeutiques médicamenteuses, notamment concernant des spécialités à base de cannabis ou de cannabinoïdes déjà disponibles en tenant compte des recommandations de bonnes pratiques.

Ces patients sont répartis dans les indications thérapeutiques ou situations cliniques envisagées suivantes :

- Douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles ;
- Certaines formes d'épilepsie pharmacorésistantes ;
- Dans certains symptômes rebelles en oncologie (tels que nausées, vomissements, anorexie...)  
;
- Dans les situations palliatives ;
- Dans la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central.

L'arrêté du 29 octobre 2020 fixe les modalités et les conditions techniques du registre national électronique, prévu pour les inclusions et le suivi des patients dans le cadre de l'expérimentation.

Les formes inhalées de médicaments à base de cannabis utilisés dans l'expérimentation nécessitent l'emploi d'un dispositif de vaporisation, dont les conditions de fourniture et de livraison sont fixées dans l'arrêté du 3 mars 2021.

Les modalités de participation des médecins et pharmaciens volontaires intervenant dans l'expérimentation, ainsi que les conditions de formation préalable obligatoire et de rémunération des professionnels de santé participant à cette expérimentation sont fixées dans l'arrêté du 29 décembre 2020.

Le premier patient a été inclus dans l'expérimentation du cannabis à usage médical le 26 mars 2021.

### **C. Une première évaluation qui a conduit à la prolongation d'une année supplémentaire de l'expérimentation**

L'évaluation de la première année de l'expérimentation (cf annexe 1 - Rapport du Gouvernement relatif à l'expérimentation du cannabis à usage médical - 2022) a permis de mettre en avant un bilan positif qui tend à confirmer la faisabilité du circuit de prescription et de délivrance du cannabis.

Les premières données françaises relatives à l'utilisation de médicaments à base de cannabis montrent des résultats encourageants, en termes d'efficacité et de sécurité.

En revanche, après un an de mise en œuvre, le Gouvernement a considéré que l'expérimentation n'était pas totalement aboutie et présentait certaines limites :

- Un circuit qui ne permettait pas d'offrir un accès équitable sur l'ensemble du territoire, en partie dû au faible relais hôpital-ville, conséquence notamment d'un manque d'adhésion des prescripteurs en ville ;
- Un suivi des patients qui méritait d'être consolidé afin de disposer de données plus robustes, avec un nombre de patients suivis plus important et une durée de suivi plus longue.

En outre, l'article 43 de la LFSS pour 2020 prévoit la réalisation d'une étude de l'utilisation et de l'impact de l'initiation du cannabis sur la consommation de soins (médicamenteux ou non), qui n'a pu être réalisée lors de cette première évaluation.

Ainsi, dans le cadre de la LFSS pour 2023, l'expérimentation de l'usage du cannabis médical a été prolongée d'une année supplémentaire, afin de répondre à ces limites.

Pour cette année supplémentaire, plusieurs modifications ont été introduites, ce qui a nécessité de mettre en cohérence les textes réglementaires définissant les conditions de mise en œuvre de l'expérimentation.

Le décret n° 2023-202 du 25 mars 2023 relatif à la prolongation de l'expérimentation de l'usage médical du cannabis fixe le cadre de la prolongation d'une année supplémentaire. Il prévoit la disparition de la gratuité de l'approvisionnement des médicaments à base de cannabis par les industriels ainsi que l'allègement du régime applicable aux médicaments présentant un taux de tétrahydrocannabinol (THC) inférieur ou égal à 0,3%. Ces derniers seront soumis au régime des médicaments inscrits sur les listes I et II. Il prévoit également un suivi aménagé des patients via le registre national électronique de suivi qui n'intégrera plus le suivi de la pharmacovigilance et l'addictovigilance. Ce suivi sera réalisé selon les modalités de droit commun.

L'arrêté modificatif du 25 mars 2023 modifiant l'arrêté fixant les spécifications tire les conséquences de la fin de l'approvisionnement des médicaments à titre gratuit pour l'année supplémentaire en prévoyant qu'un marché public est lancé par la Direction générale de la santé (DGS) en lieu et place de

l'appel à candidatures initial de l'ANSM. Il intègre également les modifications pour les médicaments présentant une teneur en THC inférieure à 0,3 %.

L'arrêté du 25 mars 2023 modifiant l'arrêté du 29 décembre 2020 fixant les modalités de participation des médecins et pharmaciens volontaires allège la formation de ces derniers afin de favoriser l'adhésion des médecins généralistes. Il intègre la rémunération des pharmaciens exerçant en PUI, non prévue jusqu'alors.

L'arrêté du 25 mars 2023 modifiant l'arrêté du 29 octobre 2020 relatif au registre prévoit que la pharmacovigilance et l'addictovigilance ne seront plus suivis via le registre mais par le portail classique de signalement.

## **II. Outils d'évaluation de l'expérimentation**

### **A. Comité de suivi temporaire (CST) de l'expérimentation française de l'usage médical du cannabis**

L'ANSM a acté en juin 2021 la mise en place d'un nouveau comité d'experts dont l'objectif est d'assurer le suivi de l'expérimentation du cannabis à usage médical.

Ce comité se compose de professionnels de santé (médecins généralistes, spécialistes des indications thérapeutiques retenues pour le cannabis médical, pharmaciens), de représentants des Centres régionaux de pharmacovigilance et des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et de patients (4 représentants parmi les 13 membres). Ce CST, nommé « Suivi de l'expérimentation française de l'usage médical du cannabis », a été créé pour toute la durée de l'expérimentation.

Le CST a été créé dans la continuité des précédents comités consacrés au cannabis médical et à la mise en place opérationnelle de l'expérimentation. Il est présidé par le Pr. Nicolas AUTHIER, médecin psychiatre, spécialisé en pharmacologie, addictologie et traitement de la douleur.

Le périmètre d'activité du CST sont définies par une décision du Directeur générale de l'ANSM (décision DG n° 2021-245 du 8 juin 2021 modifiée). Ce dernier a pour missions :

- de participer à la surveillance du déroulement de l'expérimentation et de faire, le cas échéant, des propositions d'adaptation sur les modalités pratiques de mise en œuvre et de suivi de l'expérimentation ;
- de rendre un avis sur les données d'évaluation recueillies au terme de celle-ci ;
- de rendre, à la demande des autorités sanitaires, tout avis sur l'encadrement de la mise sur le marché et de l'utilisation du cannabis médical.

### **B. Registre de suivi des patients inclus dans l'expérimentation (RECANN)**

Pour chacun des objectifs, des critères d'évaluation ont été définis ; ils incluent un certain nombre d'indicateurs. Des statistiques descriptives sont présentées pour tous les critères d'évaluation sur la population totale et selon différents segments : par indication, posologie et région. Dans le cadre de l'objectif secondaire, la temporalité (à l'initiation, à trois mois dans l'expérimentation et à 6 mois) a également été étudiée.

Ces analyses ont été menées par la société IQVIA, experte dans l'analyse des données de santé.

Les analyses réalisées s'appuient sur le registre national électronique de suivi (ReCann), mis en place par l'ANSM dans le cadre de l'expérimentation et renseigné par les médecins et pharmaciens participants. Des entretiens ont également été menés par IQVIA avec l'ensemble des parties prenantes à l'expérimentation afin d'apporter une analyse qualitative complémentaire à l'analyse quantitative des données du registre. Concernant l'objectif secondaire, l'interprétation des résultats a été réalisée avec l'appui d'un comité.

### C. Rapport de pharmacovigilance et d'addictovigilance relatifs aux effets indésirables rapportés au sein de l'expérimentation

Chaque déclaration de pharmacovigilance (PV) ou d'addictovigilance (AV) effectuée dans le registre RECANN ou par le biais du portail de signalement des événements sanitaires indésirables est analysée par un centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou un centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance – addictovigilance (CEIP-A), puis enregistrée dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) le cas échéant. Une extraction des données de la BNPV a été effectuée par l'ANSM sur la période d'intérêt, ainsi qu'une extraction partielle du registre RECANN (nombre total de patients inclus et par indication, données de dispensation des médicaments à base de cannabis médical et nombre de déclarations effectuées dans le registre).

### D. Appariement des données issues du Système national des données de santé (SNDS) avec celles du registre RECANN

La réalisation de l'étude est à la charge d'un centre de recherche de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) : l'Equipe médicaments et santé des populations, de l'Université de Bordeaux. Elle porte sur l'ensemble des participants à l'expérimentation de l'usage du cannabis médical ayant initié un traitement par cannabis médical entre le 26 mars 2021, date de début de l'expérimentation, et le 30 août 2021. La date d'initiation du cannabis médical constitue la date d'inclusion des patients dans l'étude. Les patients sont suivis 6 mois après cette date ; les données les concernant et issues du SNDS pour la période de deux ans précédant la date d'inclusion sont utilisées pour la description de la population.

Cette étude a 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, en France.

Elle présente aussi deux objectifs secondaires qui sont d'évaluer, par indication, l'impact chez les patients de l'utilisation du cannabis à visée médicale sur la consommation des soins non médicamenteux remboursés utilisés dans l'indication, en France, et sur le retentissement professionnel de la maladie, évalué en termes d'indemnités journalières, en France.

Les critères d'évaluation varient selon l'indication pour laquelle est prescrit le cannabis à usage médical.

Dans les indications de douleurs neuropathiques réfractaires et spasticité douloureuses, ils portent sur les consommations médicamenteuses d'antalgiques et autres médicaments utilisés dans le traitement de la douleur (antidépresseurs, gabapentinoïdes...), ainsi que sur les utilisations de benzodiazépines, sur le nombre de passages en hospitalisation de jour dans les centres d'étude et de traitement de la douleur, le nombre de consultations de ville en rhumatologie, neurologie et médecine de premier recours, le nombre de consultations de ville de kinésithérapie, ergothérapie, orthopédie ou neurochirurgie, et sur le nombre d'indemnités journalières perçues au titre des arrêts maladie.

Dans l'indication d'épilepsie réfractaire, la modification de traitement au cours du temps n'est pas un indicateur pertinent. Les indicateurs de contrôle de la maladie utilisés pour évaluer l'impact de

L'utilisation du cannabis médical sur la gravité de la maladie sont le nombre de passages aux urgences et la consommation de médicaments de recours utilisés pour la prise en charge à domicile des crises convulsives.

Au vu du faible nombre de patients inclus dans l'indication « symptômes rebelles en oncologie liés au cancer et au traitement anticancéreux » et dans l'indication « situations palliatives », aucun indicateur spécifique n'a été pré-déterminé dans ces indications. Une caractérisation de la population concernée est nécessaire au préalable pour évaluer la possibilité de définir un / des indicateurs pertinents pour ces populations.

La persistance d'utilisation du cannabis médical est également étudiée (donnée issue du registre ReCann, la délivrance de cannabis médical n'étant pas identifiable dans les données du SNDS).

### III. Evaluation

#### A. Evaluation des données issues du registre RECANN (IQVIA)

Cette nouvelle analyse évaluera les données des deux premières années de l'expérimentation. Cette seconde édition a ainsi permis d'étudier la dynamique de certains indicateurs préexistants entre la première et la deuxième année d'expérimentation.

##### 1. *Données générales du registre*

Un total de 2540 patients a été inclus dans l'expérimentation au cours des deux années d'expérimentation étudiées et près de deux tiers d'entre eux le sont toujours à la date d'extraction des données (1634 patients au 27 mars 2023). Cela représente une augmentation de 70% de la population depuis la première évaluation qui couvrait une période d'étude d'une année. Le poids de chaque indication reste toujours très hétérogène :

- Douleurs neuropathiques réfractaires : 1 338 (54%) ;
- Spasticité douloureuse de la SEP : 309 (12%) ;
- Situations palliatives : 300 (12%) ;
- Formes d'épilepsie pharmaco-résistantes : 244 (10%) ;
- Certaines symptômes rebelles en oncologie : 202 (8%) ;
- Spasticité douloureuse des autres pathologies du système nerveux central : 93 (4%).

L'ensemble des patients présentent un profil de sévérité marqué, et sont dans une situation de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance (effets indésirables) des thérapeutiques médicamenteuses ou non, accessibles.

Concernant les traitements et les dosages prescrits aux patients inclus dans l'expérimentation, nous observons également une grande diversité des dosages cibles moyens après la période de titration, soutenant des pratiques de prescription individualisées pour chacun des patients. Toutes indications confondues, le dosage moyen est de 126 mg de CBD et 14 mg de THC pour l'ensemble des patients, avec une fourchette large allant de 12 mg à 428 mg pour le CBD et de 0 mg à 46 mg pour le THC. L'hétérogénéité dans les dosages se constate entre indications mais également au sein d'une même indication. Ces analyses ayant été faites de manière dissociée entre les dosages de CBD et THC, cela traduit une multitude de combinaisons possibles. Sur la base de ces données, aucune posologie standard ne peut être établie.

Une large majorité des patients sont toujours traités par du cannabis médical au terme de la période d'analyse de 2 ans puisque le taux de sortie est de 34% (soit 852 patients sortis depuis le début de

l'expérimentation avec comme motifs principaux l'inefficacité du traitement (36%) et des effets indésirables du cannabis médical (32%).

## *2. Relais hôpital-ville*

### *Dans sa composante médicale : la prescription*

Le relais de prescription en médecine de ville reste peu développé et concerne 10% des patients, contre 9% lors de la première évaluation. Le relais semble développé de manière disparate selon les indications et la gravité des affections, et selon les régions d'habitation des patients.

Pour les 10% de patients ayant eu un relais en ville, la prise en charge est majoritairement assurée par leur médecin traitant (75% des cas), et le délai moyen de prise en charge en ville après la primo-prescription est d'un peu plus de 3 mois (109 jours en moyenne) et correspond à la période de titration. Pour autant, le relais peut être plus précoce ; pour 45% des patients ayant bénéficié d'un relais, il est réalisé dans les 60 jours après la primo-prescription.

### *Dans sa composante pharmaceutique : la dispensation*

Dans le cadre de l'expérimentation, deux circuits sont en place pour la dispensation du cannabis médical : à l'hôpital (rétrocession au sein de la PUI de l'établissement hospitalier) et en officine de ville, dès la primo-dispensation ou pour les dispensations ultérieures. Le nombre de pharmaciens participant à l'expérimentation s'est renforcé entre les deux évaluations : ils étaient 358 lors de la première évaluation et 688 pour cette seconde évaluation. La majorité d'entre eux, 57%, ont un exercice officinal.

Pour autant, le circuit de dispensation en officine de ville reste encore peu exploité dans l'expérimentation, ne concernant que 19% des patients (contre 12% lors de la première évaluation), ce qui traduit néanmoins un léger renforcement du relais par la ville. La facilité pour les patients de disposer directement de leur traitement dans la PUI de l'établissement le jour même où ils se rendent en consultation peut également être un élément d'explication.

Concernant la primo-dispensation, la part des délivrances en officine confirme un taux très faible de 5% au terme des deux années d'expérimentation. Toutefois cela indique que cette pratique existe et que pour certains patients, le seul circuit de ville a été proposé.

## *3. L'efficacité*

Les résultats de la première évaluation reposaient sur de faibles cohortes de patients, avec un historique restreint (3 à 6 mois maximum de suivi). L'actualisation des différentes analyses sur les données de suivi sur une période d'étude plus longue (2 années d'expérimentation), nous permet de confirmer les premières conclusions encourageantes formulées lors de la précédente évaluation.

Dans toutes les indications de l'expérimentation, une amélioration statistiquement significative et durable de la douleur grâce au cannabis médical est observée.

Notamment pour les douleurs neuropathiques, sur une cohorte de 72 patients suivis pendant au moins 12 mois, 79% d'entre eux à l'inclusion témoignent d'une douleur forte et insupportable, qui dès 3 mois et jusqu'à 12 mois de suivi, ne sont plus que 29% à coter leur douleur de forte ou insupportable, au bénéfice d'une douleur qu'ils qualifient de modérée à faible.

Dans la sclérose en plaques, il est observé une amélioration significative sur la spasticité douloureuse ainsi qu'une diminution du nombre de spasmes et de la raideur.

Dans les autres pathologies du SNC causant une spasticité douloureuse, la spasticité semble légèrement s'améliorer par l'usage du cannabis médical, avec une diminution de la raideur et une baisse du nombre de spasmes. Toutefois, le faible nombre de patients inclus dans cette indication invite à interpréter ces résultats avec précaution.

Dans l'épilepsie, les scores des différentes échelles d'efficacité montrent une diminution significative de la fréquence des crises (48,7 crises en moyenne par mois à M0 et 26,1 à M6). De plus, une amélioration de l'état de santé des patients est observée grâce au cannabis médical, avec un effet positif sur les autres symptômes du syndrome épileptique (par ex : troubles du comportement, agitation).

En oncologie, nous constatons également un effet positif du cannabis au-delà du traitement de la douleur, sur des symptômes associés et effets secondaires des anticancéreux (échelle MDSASI). Le constat sur le soulagement des nausées est intéressant dans le cadre notamment des effets secondaires induits par les chimiothérapies.

Enfin, dans les soins palliatifs l'ensemble des résultats est à mettre en perspective avec l'évolution de la maladie pour chacun des patients et un état général qui va s'altérer avec le temps, traduisant par conséquent un effet positif de l'usage du cannabis à des fins médicales pour les patients en situations palliatives. Les résultats sont encourageants en particulier sur la diminution des nausées et des troubles du sommeil au-delà de la douleur. Toutefois, le faible nombre de patients inclus dans cette indication invite à interpréter ces résultats avec précaution.

Les résultats relatifs à la qualité de vie des patients montrent une amélioration significative sur l'échelle EQ5D-VAS entre l'initiation et après 3 à 18 mois de traitement selon les indications.

## **B. Analyse des cas de pharmacovigilance et d'addictovigilance déclarés dans le cadre de l'expérimentation**

Les données de pharmacovigilance et d'addictovigilance de l'expérimentation du cannabis médical montrent un profil de sécurité conforme à ses caractéristiques pharmacologiques et aux données disponibles (informations présentes dans les résumés des caractéristiques du produit de l'EPIDYOLEX<sup>®</sup>, du SATIVEX<sup>®</sup> et du MARINOL<sup>®</sup> et données sur l'usage récréatif du cannabis).

Ainsi, la survenue de troubles neurologiques, psychiatriques et digestifs est majoritairement observée. Peu d'événements indésirables graves ont été signalés. Plus de la moitié des événements surviennent en début de traitement pendant la phase de titration, période qui justifie une vigilance particulière avec une titration adaptée.

Parmi les effets/événements d'intérêts à suivre figurent les troubles neurologiques (sédation, aggravation d'épilepsie, troubles cognitifs), les troubles psychiatriques (dépression, idée/comportement suicidaire), les troubles cardiovasculaires et le risque d'interactions médicamenteuses.

Sur la période étudiée, aucun cas d'abus et de dépendance avec le cannabis médical n'est rapporté dans l'expérimentation française. Cependant, les données d'addictovigilance sont très limitées et les antécédents addictologiques des patients, notamment les consommations de cannabis récréatif et de CBD non médical, sont très peu renseignées. Ces informations ne sont pas recueillies dans le registre

RECANN afin de répondre aux exigences réglementaires de la CNIL qui avait en effet estimé que cette donnée était trop sensible et ne devait pas figurer dans le registre RECANN, le cannabis étant une substance illicite dont la consommation est interdite en France.

### C. Analyse de la consommation de soins remboursés des patients inclus dans l'expérimentation à partir des données issues du SNDS

Contrairement aux autres rapports, cette analyse ne prend en compte que les données de la première année de l'expérimentation. L'évaluation ne porte que sur 471 patients inclus dans l'expérimentation jusqu'en août 2021, et dont les données issues du registre RECANN ont pu être appariées à celles du SNDS.

Principalement en raison du faible effectif par indication, aucune analyse n'a mis en évidence un résultat significatif, cependant plusieurs tendances ont pu être mises en évidence.

Chez les patients traités pour des douleurs neuropathiques réfractaires, il est observé une tendance légère à la diminution de l'utilisation des antalgiques (notamment atypiques), une légère tendance à la diminution de l'utilisation des benzodiazépines hypnotiques, compensée par une légère augmentation de l'utilisation des benzodiazépines anxiolytiques.

Par ailleurs, la tendance observée à l'augmentation du nombre de consultations d'un kinésithérapeute par patient pourrait indiquer une optimisation du parcours de soin en lien avec l'expérimentation ou une potentielle réduction des douleurs favorisant l'implication du patient dans une prise en charge réadaptive.

Ces tendances d'impact positifs étaient également retrouvées dans la population de patients traités dans l'indication de spasticité douloureuse de la SEP ou des autres pathologies du SNC.

Dans l'indication d'épilepsie pharmaco-résistante, après une tendance à l'augmentation de l'utilisation des benzodiazépines avant initiation du cannabis médical, l'utilisation semblait légèrement diminuer notamment concernant les benzodiazépines anticonvulsivantes. Cependant, cette diminution pourrait être en lien avec une baisse de la posologie du clobazam pour lequel il existe une interaction pharmacodynamique et pharmacocinétique avec le CBD.

Dans leur ensemble, les premières conclusions de cette étude n'ont à ce jour pas permis de démontrer l'efficacité de ce traitement mais présentaient des résultats qui nécessitent d'être complétés par de nouvelles analyses. Ces résultats sont également concordants avec les données de la littérature.

Une limite du travail réalisé ici réside dans l'absence de prise en compte des doses d'antalgiques reçues. Même si le SNDS ne renseigne pas sur la posologie prescrite, la prise en compte des doses de médicament délivrées aurait pu permettre d'identifier une éventuelle baisse de posologie des traitements ; cette stratégie d'analyse d'impact, nécessitant des effectifs plus importants, sera utilisée pour les prochaines analyses.

## IV. Discussion et orientations

### A. Faisabilité et sécurisation du circuit de prescription et de délivrance du cannabis

Cette seconde évaluation des données issues du registre permet de confirmer la faisabilité du circuit de prescription et de délivrance du cannabis à usage médical, autant dans la sécurisation des différentes étapes, que dans sa mise en œuvre pratique.

## *1. Une initiation de traitement qui doit être réservée aux spécialistes*

Les patients actuellement éligibles à une prescription de cannabis souffrent de pathologies lourdes, réfractaires aux autres traitements disponibles, avec des historiques de traitement importants, dont certains polypathologiques.

La mise en place du traitement nécessite une très bonne connaissance des spécificités de la pathologie, de l'arsenal thérapeutique disponible et des symptômes que le cannabis peut traiter. De plus, l'analyse des dosages et les disparités observées entre les différentes affections ou au sein d'une même indication traduisent une complexité de prise en charge qui doit être progressive et individualisée lors de la phase de titration. Cela nécessite un suivi médical rapproché pour atteindre le dosage optimum pour le patient.

De fait, il reste préférable que l'initiation soit réalisée par un médecin hospitalier, spécialiste de la pathologie concernée et/ou du symptôme. Ainsi, dans le cas d'une généralisation, le circuit de prise en charge pourrait être une initiation par un spécialiste hospitalier, éventuellement jusqu'à la fin de la période de titration (3 mois en moyenne) avant d'envisager un relais par un médecin généraliste au plus proche du patient. La fin de la titration pourrait également être réalisée en ville, en lien avec le médecin de centre de référence volontaire pour s'assurer de l'ajustement progressif des ratios prescrits.

Des consultations régulières à l'hôpital, dont la fréquence sera à définir, pour le suivi de la pathologie et la réévaluation de la pertinence du traitement par cannabis, devront être conservées.

## *2. Un relais en ville possible, qui reste à développer*

L'analyse du registre met en évidence la faisabilité d'un relais « hôpital-ville », même si ce dernier n'est encore que peu développé. Cependant le contexte spécifique à l'expérimentation et la mise en place d'une nouvelle thérapeutique peuvent expliquer les limites observées actuellement.

Ce relais en ville permet d'améliorer la qualité de la prise en charge du patient sur deux aspects, premièrement en diminuant les contraintes pour le patient grâce à un suivi à proximité de son domicile et, deuxièmement, grâce à prise en charge globale de l'état de santé du patient.

Les hypothèses du non-relais en médecine de ville peuvent être une non-adhésion des médecins généralistes au principe de l'utilisation du cannabis médical mais également aux conditions du suivi des patients, fixées dans le cadre de l'expérimentation, qui apparaissent trop contraignantes notamment au regard du temps passé pour suivre ces patients.

Suite à la première évaluation du registre réalisée en 2022, l'ANSM a engagé plusieurs actions au cours de l'année 2023 afin de promouvoir et de renforcer l'implication des médecins de ville dans le suivi de patients traités par du cannabis médical. Cependant, compte-tenu du calendrier du plan d'actions et de la période d'évaluation du second rapport, il ne sera pas possible de décrire leur impact dans ce rapport.

Au niveau local, le relais hôpital-ville pourrait également être favorisé par un contact du centre de référence volontaire au médecin généraliste du patient dès son initiation, afin d'anticiper le relais le plus tôt possible et favoriser le dialogue hôpital/ville, permettant un meilleur suivi du patient.

### *3. Des professionnels qui doivent être formés aux spécificités du cannabis à usage médical*

Pour mémoire, ces médicaments n'ont pas suivi un développement clinique classique, et ne disposent pas d'un niveau de preuve aussi élevé que celui attendu pour obtenir une autorisation de mise sur le marché.

De plus, comme détaillé précédemment, il n'existe pas de posologie standard relative à l'initiation et l'utilisation des médicaments à base de cannabis.

Aussi, dans un optique d'entrée en droit commun, et dans le but de sécuriser l'utilisation de ces produits de santé, il apparaît nécessaire que les professionnels de santé concernés soient spécifiquement sensibilisés et formés à ce type de prescription.

## **B. Premières données d'efficacité et de tolérance du cannabis à usage médical en France**

### *1. Confirmation de données encourageantes sur le bénéfice et la sécurité d'utilisation du cannabis à usage médical*

Les résultats des premières données d'efficacité de l'usage médical du cannabis en France permettent de confirmer les résultats de la première évaluation jugés encourageants.

En raison de cohortes de patients plus importantes et d'une durée de suivi plus longue, cette nouvelle évaluation permet de conclure à une efficacité cliniquement significative du cannabis médical dès 3 mois de traitement, et qui se maintient dans le temps chez des patients réfractaires aux thérapies accessibles dans les 5 indications de l'expérimentation.

Par ailleurs, aucun nouveau signal de pharmacovigilance ou d'addictovigilance n'a été mis en évidence par ces nouvelles études.

L'ensemble de ces résultats d'efficacité et de tolérance pourraient permettre à l'ANSM d'évaluer le rapport bénéfice-risque du cannabis dans les indications concernées par cette expérimentation. Dans le cas où l'ANSM conclurait à une présomption de rapport bénéfice-risque favorable, une entrée en droit commun pourrait alors être envisagée.

### *2. Des données qui méritent d'être complétées par des essais cliniques et des données de suivi en vie réelle*

Malgré l'importance des données collectées par le registre et des conclusions issues de leur évaluation, ces premiers résultats mériteraient d'être confirmés par la réalisation d'analyses complémentaires, afin d'apporter un niveau de preuve supérieur sur l'utilisation du cannabis à usage médical dans les indications de l'expérimentation.

Dans le but de consolider les données déjà acquises, le comité d'experts indique qu'il serait intéressant de renouveler ces analyses afin de disposer de cohortes plus importantes, avec une durée de suivi de ces patients plus longue.

Le comité a aussi souligné la nécessité d'approfondir la segmentation des patients au sein d'une indication, afin de préciser la réponse aux traitements en fonction des profils patients de chaque

indication (douleurs neuropathiques : centrales ou périphériques notamment). Ces analyses pourraient être réalisées par les équipes médicales ayant accès aux dossiers médicaux des patients, dans le cadre du suivi des patients traités par du cannabis à usage médical, l'actuel registre ne pouvant permettre cette analyse.

Concernant l'évaluation de l'impact du cannabis à usage médical sur le recours aux soins remboursés, les données du SNDS permettent d'identifier avec exhaustivité l'ensemble des remboursements de soins, médicamenteux ou non et les analyses menées permettent d'offrir un bon niveau de preuve. En revanche, dans le cas de cette évaluation, les faibles effectifs et le peu de suivi des patients ne permettent pas de donner des résultats significatifs, il sera nécessaire de poursuivre l'évaluation sur des effectifs plus importants et permettre de déterminer si les tendances observées reflètent ou non un impact potentiel du cannabis médical. De nouvelles analyses des données du registre RECANN appariées aux données du SNDS sont en cours et à venir.

## V. Conclusion

L'expérimentation du cannabis à usage médical doit prendre fin le 26 mars 2024. Les médicaments utilisés dans ce cadre ne peuvent actuellement prétendre aux statuts réglementaires existants. Malgré l'évaluation positive des premières données, le niveau de preuve clinique ne correspond pas aux prérequis de l'autorisation de mise sur le marché. Des travaux européens sont actuellement en cours et pourraient conduire à l'inscription éventuelle de ces produits dans une autorisation de mise sur le marché relevant d'un usage médical bien établi.

Compte tenu des résultats positifs de l'expérimentation et du probable bénéfice du cannabis à usage médical et dans l'attente des travaux européens, il est proposé la création d'un **statut temporaire adapté** pour le cannabis à usage médical. Ces médicaments seront soumis à une **autorisation temporaire limitée à une durée de cinq ans**, renouvelable par période de cinq ans, délivrée par l'ANSM. Pour chaque médicament cette évaluation sera effectuée sur la base des mêmes critères que ceux utilisés lors de l'expérimentation : qualité et sécurité. Les critères de qualité et de sécurité pharmaceutique ainsi que les indications thérapeutiques seront définis par arrêté ministériel.

La délivrance de cette autorisation sera **conditionnée à une obligation de suivi des patients traités**, avec mise en place d'un recueil de données de bénéfiques, de sécurité et de bon usage. Ces données pourront **alimenter les travaux européens en cours**.

Comme lors de l'expérimentation, l'accès au cannabis à usage médical sera strictement restreint en dernière ligne de traitement, sur prescription hospitalière initiale, tout en proposant un parcours patient bien défini dans des filières de soins, dans des indications et situations cliniques pour lesquelles l'efficacité pourrait être présumée. **Ces indications seront limitativement fixées par arrêté ministériel sur proposition de l'ANSM suite à l'évaluation du rapport bénéfice-risque.**