

# Décrets, arrêtés, circulaires

## TEXTES GÉNÉRAUX

### MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE LA SANTÉ ET DES SOLIDARITÉS

**Arrêté du 25 mars 2024 modifiant l'arrêté du 16 octobre 2020 fixant les spécifications des médicaments à base de cannabis utilisés pendant l'expérimentation prévue à l'article 43 de la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020, les conditions de leur mise à disposition ainsi que les indications thérapeutiques ou situations cliniques dans lesquelles ils seront utilisés**

NOR : TSSP2408793A

Le ministre délégué auprès de la ministre du travail, de la santé et des solidarités, chargé de la santé et de la prévention,

Vu la Constitution, notamment son article 37-1 ;

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5132-8, R. 5132-27 à R. 5132-38 et R. 5132-86 ;

Vu la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 modifiée de financement de la sécurité sociale pour 2020, notamment son article 43 ;

Vu le décret n° 2020-1230 du 7 octobre 2020 modifié relatif à l'expérimentation de l'usage médical du cannabis modifié ;

Vu l'arrêté du 16 octobre 2020 modifié fixant les spécifications des médicaments à base de cannabis utilisés pendant l'expérimentation prévue à l'article 43 de la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020, les conditions de leur mise à disposition ainsi que les indications thérapeutiques ou situations cliniques dans lesquelles ils seront utilisés ;

Vu l'avis de la directrice générale de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en date du 19 mars 2024,

Arrête :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – L'arrêté du 16 octobre 2020 susvisé est ainsi modifié :

1° Au premier alinéa de l'article 2, les mots : « les pièces constitutives du marché public prévu à l'article 2 *bis* » sont remplacés par les mots : « dans la partie I du cahier des charges figurant en annexe du présent arrêté » ;

2° L'article 2 *bis* est supprimé ;

3° A l'article 3 :

a) Au premier alinéa, les mots : « les pièces constitutives du marché public, lesquelles décrivent » sont remplacés par les mots : « le cahier des charges figurant en annexe du présent arrêté, lequel décrit » ;

b) Au deuxième alinéa, les mots : « dans les pièces constitutives du marché public » sont remplacés par les mots : « par le cahier des charges figurant en annexe du présent arrêté » ;

c) Au troisième alinéa, les mots : « les pièces constitutives du marché public » sont remplacés par les mots : « le cahier des charges » ;

4° A l'article 4 :

a) Au quatrième alinéa, les mots : « dans les pièces constitutives du marché public » sont remplacés par les mots : « par le cahier des charges figurant en annexe du présent arrêté » ;

b) Au dernier alinéa, les mots : « dans les pièces constitutives du marché public » sont remplacés par les mots : « par le cahier des charges figurant en annexe du présent arrêté » ;

5° Il est rétabli un article 5 ainsi rédigé :

« **Art. 5.** – Afin d'assurer la continuité de traitement des patients traités et suivis au 26 mars 2024 jusqu'à la date de commercialisation, communiquée à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en application de l'article L. 5124-5 du code de la santé publique, de la première présentation d'un médicament autorisé conformément à l'article L. 5121-15 du même code, et au plus tard jusqu'au 31 décembre 2024, des médicaments déjà utilisés pendant l'expérimentation et répondant aux spécifications fixées par le cahier des charges figurant en annexe du présent arrêté restent mis à disposition. L'Agence nationale de sécurité du

médicament et des produits de santé publie sur son site internet la liste de ces médicaments à compter du 26 mars 2024. » ;

6° Il est rétabli une annexe dont le texte est annexé au présent arrêté.

**Art. 2.** – Le directeur général de la santé et la directrice générale de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 25 mars 2024.

Pour le ministre et par délégation :  
*La directrice générale adjointe de la santé,*  
S. SAUNERON

## ANNEXE

CAHIER DES CHARGES POUR LA FOURNITURE ET LA DISTRIBUTION DE MÉDICAMENTS À BASE DE CANNABIS POUR LES PATIENTS QUI PARTICIPERONT À L'EXPÉRIMENTATION DE L'USAGE MÉDICAL DU CANNABIS

**Sommaire**

## PARTIE I

- I. – PRÉAMBULE
- II. – CARACTÉRISTIQUES DES PRESTATIONS
- III. – NATURE ET DESCRIPTION DES PRESTATIONS
- IV. – CARACTÉRISTIQUES DU FOURNISSEUR ET DE L'EXPLOITANT
- V. – CONTRÔLES ET INSPECTIONS
- VI. – MODALITÉS D'ORGANISATION
- VII. – OBLIGATIONS DU FOURNISSEUR
- VIII. – INTERLOCUTEURS
- IX. – MAUVAISE EXÉCUTION DES OBLIGATIONS ET CONSÉQUENCES
- X. – LOI APPLICABLE

## PARTIE II

Spécifications et contrôles permettant de garantir la qualité des produits utilisés lors de l'expérimentation

1. Exigences concernant le fournisseur
  2. Exigences concernant le mode de production des matières premières et des produits finis
    - 2.1. Informations sur les fabricants (producteurs et transformateurs)
    - 2.2. Production de la drogue végétale
    - 2.3. Production d'extraits
    - 2.4. Obtention de produits finis
  3. Caractéristiques de la drogue végétale
  4. Caractérisation et contrôle des extraits
  5. Exigences concernant les produits finis
    - 5.1. Éléments à mettre à disposition de l'ANSM
    - 5.2. Éléments à fournir en accompagnement de chaque lot de produit fini
1. Pour les formes destinées à la vaporisation (notamment drogue végétale (inflorescences) fragmentée (granulés), divisée, pulvérisée)
  2. Formes destinées aux voies orales et sublinguales

## PARTIE III

Modalités de délivrance par l'ANSM des autorisations portant sur les stupéfiants relatives au cannabis médical dans le cadre de l'expérimentation

## PARTIE I

## I. – PRÉAMBULE

Le présent cahier des charges vise à encadrer la fourniture dans le cadre de l'expérimentation de l'usage médical du cannabis des médicaments à base de cannabis, dénommés ci-après « cannabis médical », et le cas échéant le dispositif de vaporisation pour les formes le nécessitant.

L'organisation de la distribution du cannabis médical auprès des officines et des pharmacies à usage intérieur (PUI) des établissements de santé sera assurée par un établissement pharmaceutique ayant le statut d'exploitant et d'importateur le cas échéant, choisi par le fournisseur.

## II. – CARACTÉRISTIQUES DES PRESTATIONS

Le présent cahier des charges a pour objet de décrire :

- les spécifications concernant la qualité du cannabis médical ;
- les conditions de mise à disposition du cannabis médical dont le système de documentation concernant l'approvisionnement.

Les spécifications décrites en partie II concernant le cannabis médical visent à garantir sa qualité, traçabilité, reproductibilité et donc la sécurité des patients, mais également à établir des exigences pour l'application d'un système de documentation concernant l'approvisionnement de ce cannabis médical.

Le présent cahier des charges est opposable aux fabricants et établissements pharmaceutiques qui seront retenus par l'ANSM dans le cadre de l'expérimentation, lesquels s'engagent à le respecter. Toute ambiguïté ou divergence

à l'intérieur d'une même partie ou entre parties distinctes de ce cahier des charges sera explicitée et corrigée par une instruction.

Chaque prestataire doit tenir compte des spécifications énoncées en partie II.

### III. – NATURE ET DESCRIPTION DES PRESTATIONS

Le fournisseur assure durant toute la durée de l'expérimentation :

- la fourniture du cannabis médical décrit infra et en partie II ;
- l'approvisionnement de l'exploitant, c'est-à-dire l'établissement pharmaceutique assurant l'exploitation des médicaments dans le cadre de l'expérimentation.

Dans le cas où le cannabis médical serait stocké par le fournisseur dans un pays tiers (hors Union européenne), l'exploitant devra avoir également le statut d'importateur (R. 5124-2 du code de la santé publique). Conformément à l'article R. 5124-2 du code de la santé publique, l'exploitant sera en charge des opérations de cession, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et s'il y a lieu de leur retrait, ainsi que le cas échéant des opérations de stockage correspondantes. Le cas échéant, en lien avec le ou les dépositaires et/ou grossistes-répartiteurs avec lesquels il aura contracté, l'exploitant procèdera à l'importation des produits, à leur stockage et à leur distribution sur tout le territoire français.

Dans le cas où le cannabis médical serait stocké par le fournisseur dans un pays de l'Union européenne, le statut d'importateur au sens de l'article R. 5124-2 du code de la santé publique n'est plus exigé.

Tout prestataire fournissant du cannabis médical dans le cadre de l'expérimentation ne pourra prétendre ou escompter à l'issue de l'expérimentation un quelconque droit garanti ou avantage direct ou indirect lié à sa participation à l'expérimentation notamment en cas de généralisation de l'utilisation du cannabis à usage médical par les autorités françaises.

#### 1. Caractéristiques du cannabis médical

Le cannabis médical doit être fourni sous forme de produit fini et se présenter dans son conditionnement final prêt à être délivré au patient.

Tout conditionnement doit être hermétique et garantir la bonne conservation du produit. Les informations requises relatives à l'étiquetage du conditionnement sont décrites dans l'annexe au présent document.

Les formes de cannabis médical disponibles pendant l'expérimentation sont les suivantes :

1.1. Une forme pour inhalation par vaporisation telle que des sommités fleuries séchées ou des granulés, contenant du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et du cannabidiol (CBD) (1) ;

1.2. Une forme orale à base d'extraits solubilisés dans une matrice huileuse sous forme de capsules ou forme pharmaceutique équivalente contenant du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et du cannabidiol (CBD) ;

1.3. Une forme orale ou sublinguale à base d'extraits solubilisés dans une matrice huileuse contenant du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et du cannabidiol (CBD) (2).

Les formes de cannabis médical disponibles pendant l'expérimentation sont conformes aux ratios suivants :

- ratio THC dominant « à titre indicatif THC 20 : CBD 1 » ;
- ratio équilibré « à titre indicatif THC 1 : CBD 1 » ;
- ratio CBD dominant « à titre indicatif THC 1 : CBD 20 ».

Une notice « patient » en français devra être jointe à chaque conditionnement et mise à disposition de façon électronique (QR code). Elle comprendra notamment les informations suivantes (en français) : informations de l'étiquetage, posologie, mode d'administration, contre-indications, effets indésirables, interactions médicamenteuses, avertissements (symptômes et instructions en cas de surdosage, etc.) et précautions d'emploi (p. ex. aptitudes à conduire des véhicules ou à utiliser les machines), contact de pharmacovigilance, adresse du fabricant.

Le contenu de la notice sera préalablement validé par l'ANSM.

Les produits livrés doivent avoir une date de péremption d'au moins 6 mois après la date de livraison.

*Attention* : aucune modification ne pourra intervenir pendant toute la période de l'expérimentation sans un accord de l'ANSM, que les modifications portent sur la composition du produit, son mode de fabrication, son conditionnement ou sur les modes de cultures et de production.

En cas de modification, temporaire ou définitive, le fournisseur devra obtenir l'accord de l'ANSM après avoir soumis un dossier motivé explicitant la nature et la portée du changement, 1 mois avant d'arrêter la fourniture du cannabis médical jusque-là référencé. En cas de non-respect de ce délai, l'ANSM pourra faire application de l'article IX du présent document.

Le nouveau produit devra satisfaire aux mêmes conditions et être qualitativement équivalent au cannabis médical fourni initialement.

L'ANSM dispose d'un délai de 15 jours ouvrés pour étudier le dossier portant modification d'un des produits disponibles dans l'expérimentation. Pendant ce délai, l'ANSM peut exiger tout élément d'information complémentaire au fournisseur ; une telle demande suspend le délai d'instruction du dossier qui reprend à la réception des éléments demandés.

Si la proposition du fournisseur recueille l'approbation de l'ANSM, le fournisseur en est avisé par courriel sans qu'il soit nécessaire d'établir une modification du cahier des charges.

Le fournisseur devra alors confirmer les éléments suivants : formes et/ou voies d'administration du cannabis médical, fiche technique, notice et date d'effet.

Le cannabis médical fourni est garanti contre les vices cachés au sens de la loi française par application des dispositions des articles 1641 à 1649 du code civil, qui en empêchent l'usage ou l'affectent ses qualités à un point tel que si l'ANSM l'avait su préalablement, elle ne l'aurait pas acquis. Le point de départ de cette garantie est compté dès la date de livraison du produit (la date de signature du bon de livraison tenant lieu de point de départ de cette garantie).

## **2. Processus de fabrication, assurance qualité, pharmacovigilance/addictovigilance et matériovigilance**

Les exigences relatives aux autorisations de fabrication et d'exportation notamment, ainsi que celles relatives aux certifications de bonnes pratiques agricoles et de fabrication notamment sont décrites en partie II du présent document.

Conformément à l'article R. 5124-2 du code de la santé publique (CSP), l'exploitant sera en charge notamment des opérations de pharmacovigilance, de suivi des lots et s'il y a lieu de leur retrait,

Toutefois, le fournisseur doit disposer dans ses procédures d'assurance qualité d'un suivi post commercialisation lui permettant de recueillir, d'enregistrer et d'analyser tout effet indésirable qui serait porté à sa connaissance, quel que soit le pays où son cannabis médical est distribué. Ainsi, il prend l'engagement de fournir toute information sur les effets indésirables rapportés au moment de la décision de sélection des offres ainsi que toute information sur les effets indésirables rapportés, en temps réel, dès le démarrage de l'expérimentation.

Il est de la responsabilité du fournisseur de transmettre tout cas de pharmacovigilance et données de sécurité à la l'ANSM et aux exploitants français dans les plus brefs délais.

## **IV. – CARACTÉRISTIQUES DU FOURNISSEUR ET DE L'EXPLOITANT**

Le fournisseur devra être constitué en personne morale dont l'objet social est notamment de cultiver du cannabis à des fins médicales et/ou de fabriquer du cannabis médical.

Afin de garantir l'approvisionnement en cannabis médical de manière continue et donc de prévenir les ruptures de stock, le fournisseur devra indiquer à l'ANSM les différents sites de culture de cannabis et de fabrication de cannabis médical.

Le fournisseur devra fournir des échantillons de cannabis médical, accompagnés de leurs certificats d'analyse de la matière première et des produits finis. Les échantillons devront être directement adressés aux laboratoires de l'ANSM sur son site de Vendargues (3).

Pour la distribution du cannabis médical, le fournisseur doit avoir conclu un partenariat avec un établissement pharmaceutique autorisé et situé en France. Ce dernier devra avoir le statut d'exploitant et d'importateur le cas échéant. Il appartient au fournisseur de vérifier la véracité de tels statuts.

Le cannabis médical ayant le statut de stupéfiant, l'exploitant doit en outre disposer d'une autorisation portant sur les stupéfiants relative au cannabis médical dans le cadre de l'expérimentation (4) (selon la procédure décrite en partie III).

L'exploitant est libre de faire appel à un ou plusieurs dépositaires et/ou grossistes-répartiteurs, détenteurs d'une autorisation portant sur les stupéfiants (une demande de mise à jour devra être déposée par les dépositaires disposant déjà d'une autorisation) et d'une autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique d'importation le cas échéant, afin d'assurer la distribution du cannabis médical auprès des officines et des PUI qui en feront la demande, sur tout le territoire national français (y compris dans les départements et régions d'outre-mer). Lorsque le cannabis médical provient d'un pays situé hors de l'Union européenne, l'établissement qui réalisera l'importation physique des produits devra être autorisé en qualité d'importateur.

L'exploitant aura la charge de s'assurer que la pharmacie à l'origine de la demande de cannabis médical est bien inscrite sur la liste des pharmaciens formés, fournie par l'ANSM. Dans le cas contraire, l'exploitant devra en informer immédiatement l'ANSM et ne pourra pas répondre à la commande.

## **V. – CONTRÔLES ET INSPECTIONS**

Durant toute la durée de l'expérimentation, de manière aléatoire, les laboratoires de l'ANSM pourront procéder à des contrôles sur des échantillons de cannabis médical mis à disposition des patients, livrés chez l'exploitant par le fournisseur.

En cas de non-conformité mineure ou majeure portant sur le cannabis médical mise en évidence (5), l'ANSM adressera par courriel une mise en demeure explicitant la/les non-conformité(s) relevées, le fournisseur étant tenu sous huitaine d'informer l'ANSM des mesures correctives afin que la non-conformité cesse.

En outre, dans ce cas, il incombera au fournisseur de mettre en œuvre une investigation pour déterminer les causes de cette non-conformité et, le cas échéant, l'exploitant devra procéder au rappel des lots concernés en accord avec l'ANSM.

Le cas échéant, et après en avoir informé le fournisseur et recueilli ses observations, l'ANSM pourra également décider de mettre fin temporairement ou définitivement à l'exécution des prestations faisant l'objet du cahier des charges avant l'achèvement de celui-ci.

Par ailleurs, si l'ANSM considère qu'une non-conformité grave impacte la sécurité du patient (ex. concentration non conforme en principes actifs, présence de contaminants ou impuretés...), elle pourra décider immédiatement de mettre fin temporairement ou définitivement à l'exécution des prestations faisant l'objet du cahier des charges, conformément à l'article IX.2.B.

Un point de suivi régulier sera fait entre le responsable de la prestation du fournisseur et le correspondant Agence sur le suivi qualitatif et quantitatif des prestations. Cet échange se tiendra au minimum une fois par mois.

En outre, l'ANSM pourra diligenter des inspections documentaires ou sur les lieux de fabrication durant toute la durée de l'expérimentation ou se faire remettre les conclusions d'inspections des lieux de fabrication concernées réalisées par d'autres autorités compétentes.

Toute obstruction manifeste à un contrôle ou une inspection menée par l'ANSM qu'elle soit documentaire ou sur site et mise en évidence notamment par le refus d'accès aux lieux de culture, par le refus de communiquer des informations ou des documents formellement sollicités, peut donner lieu à une procédure de mise en demeure spécifiée à l'article IX.1 du présent document.

Concernant les lieux de culture, l'ANSM se réserve le droit de solliciter auprès du fournisseur une visite desdits lieux. En cas de manquement aux bonnes pratiques agricoles (BPA) ou norme équivalente dans le pays d'origine, l'ANSM signalera ce ou ces manquements à l'autorité compétente du pays concerné.

Sans préjudice des dispositions contractuelles qui pourraient être prévues entre les fournisseurs et les exploitants qui seront chargés de distribuer le cannabis médical, ces derniers pourront également diligenter des audits sur les lieux de fabrication durant toute la durée de l'expérimentation. Le fournisseur devra fournir à l'exploitant pour chaque livraison les bulletins d'analyse des lots.

## VI. – MODALITÉS D'ORGANISATION

Approvisionnement de l'exploitant :

Durant l'expérimentation, le cannabis médical sera distribué par des exploitants choisis par les fournisseurs selon les critères visés en IV du présent document. Le nom du ou des exploitants devra être communiqué à l'ANSM par le fournisseur.

Il est loisible pour le fournisseur et l'exploitant de mettre au point les modalités de prise de commande (voie électronique...), ainsi que le contenu d'une commande (nature, quantité, délai de livraison, coordonnées...) en tenant compte des demandes des pharmacies d'officine et des PUI. Ces mêmes parties sont invitées à retenir un processus de commande susceptible de garantir un haut niveau de traçabilité des échanges et des flux de produits.

Le conditionnement, le chargement, l'arrimage et le déchargement sont effectués sous la responsabilité du fournisseur.

Le moyen d'expédition devra permettre d'assurer le repérage, l'inviolabilité et la sécurité du colis durant le transport. Les emballages devront être dotés de systèmes de fermeture suffisants pour garantir une parfaite préservation du contenu et le respect des conditions particulières de conservation, le cas échéant, et pour supporter sans dommage des opérations normales de transport et de manutention.

Il est loisible pour le fournisseur et l'exploitant de mettre au point les modalités de stockage, de livraison et de réception (y compris la vérification des contenus) chez l'exploitant et/ou ses dépositaires (ou grossistes répartiteurs).

Toutefois le fournisseur est tenu de livrer le cannabis médical en fonction des besoins réels dans le cadre de l'expérimentation.

Les risques afférents au transport et à la livraison du cannabis médical sont gérés entre le fournisseur et son exploitant.

Lorsque le cannabis médical sera importé d'un pays tiers (hors Union européenne), l'exploitant sera en charge des démarches d'importation lors de la commande et les opérations de dédouanement seront effectuées sous sa responsabilité.

Par ailleurs, le cannabis médical ayant un statut de stupéfiant, une autorisation d'importation relative aux stupéfiants, délivrée par l'ANSM, et une autorisation d'exportation, délivrée par l'autorité compétente du pays dans lequel est stocké le cannabis médical, devront être obtenues préalablement à chaque importation de cannabis médical (UE ou hors UE) selon la procédure décrite en partie III.

Le fournisseur et/ou l'exploitant devra fournir à l'ANSM les certificats d'analyse de la matière première et des produits finis pour chaque livraison.

Le fournisseur devra garantir la livraison dans un délai maximum de 28 jours ouvrables après la commande, aux lieux, jour et horaire définis par l'exploitant au moment de la commande.

En cas de non-respect du délai de livraison maximum et dès lors que l'exploitant ne dispose plus d'un stock suffisant de cannabis médical pour répondre aux demandes d'approvisionnement des pharmacies et PUI, l'ANSM mettra en application la procédure de mise en demeure explicitée à l'article IX.1 du présent document.

L'exploitant aura l'obligation de toujours disposer d'un stock équivalent à un mois de traitement pour tous les patients concernés par la forme de cannabis médical du fournisseur. Toutefois, le mois précédent la fin de l'expérimentation, l'exploitant devra disposer d'un stock maximum équivalent à un mois de traitement par forme.

### **Correspondant Agence**

L'ANSM communiquera au fournisseur le nom d'un « correspondant Agence » et d'un suppléant qui constitueront de manière générale le point de contact du prestataire.

### **Responsable de la prestation pour le fournisseur et gestion du personnel**

Le responsable de la prestation pour le fournisseur sera la personne habilitée à le représenter auprès du correspondant Agence pour toute question relative à l'exécution des prestations.

Cette personne devra pouvoir s'exprimer couramment par écrit et par oral en français.

Le fournisseur communiquera au « correspondant Agence » le nom et les coordonnées de la personne chargée de conduire et de diriger l'exécution de la prestation ainsi que les coordonnées d'un suppléant.

Ce responsable désigné par le fournisseur est l'unique interlocuteur du correspondant Agence pendant toute la durée de l'expérimentation : en cas d'empêchement ou de remplacement de ce responsable au cours de l'expérimentation, le fournisseur en avise immédiatement le correspondant Agence et lui indique le nom, les coordonnées du nouveau responsable.

Le fournisseur doit veiller à ce que toute personne agissant pour son compte ou tout membre de son personnel prenant part à l'exécution du présent cahier des charges ait les qualifications et l'expérience professionnelles requises pour l'accomplissement des tâches qui lui sont assignées conformément aux exigences définies dans le présent cahier des charges.

En cas d'incident lié à l'action ou à l'omission d'un membre du personnel du fournisseur travaillant dans le cadre du présent cahier des charges, ou en cas d'inadéquation des qualifications et/ou de l'expérience d'un membre du personnel du fournisseur avec le profil requis, le fournisseur procède à son remplacement sans délai. L'ANSM est en droit d'obtenir, en exposant ses motifs, le remplacement du membre du personnel en cause. Le personnel de remplacement doit posséder les qualifications et l'expérience nécessaires et être capable de poursuivre l'exécution des prestations requises dans les mêmes conditions. Le fournisseur est responsable de tout retard dans l'exécution des tâches qui lui sont confiées imputable à un remplacement de personnel opéré conformément au présent article.

Le fournisseur est seul responsable du personnel exécutant les tâches qui lui sont confiées. Le fournisseur doit être en mesure de démontrer à tout moment à l'ANSM que son personnel est en règle à l'égard des réglementations applicables.

Le fournisseur prend toutes les dispositions adéquates (assurances et autres) afin de couvrir son personnel contre tous les risques auxquels ce dernier peut être exposé durant l'exécution du présent cahier des charges.

## **VII. – OBLIGATIONS DU FOURNISSEUR**

### **Obligation de résultat**

Le fournisseur est soumis à une obligation de résultat dans les conditions prévues par le présent cahier des charges et s'engage, pour l'exécution des prestations, à respecter les spécifications et modalités décrites dans le présent document.

L'obligation de résultat du fournisseur porte notamment sur :

- le respect des délais d'exécution des prestations ;
- le respect des obligations légales et règlementaires ;
- le respect des échéances qui pourraient être arrêtées entre les parties (fournisseur et exploitant) ;
- une organisation (pérennité de ressources) permettant de garantir une continuité et une qualité de service quelles que soient les périodes de l'année ;
- la production des documents ou informations nécessaires au suivi de la prestation et décrits dans le présent cahier des charges ;
- l'approvisionnement continu du cannabis médical, sans rupture, même momentanée.

Le fournisseur exécute le présent cahier des charges de bonne foi et selon les meilleures pratiques professionnelles.

Le fournisseur est seul responsable du respect de toutes les obligations légales qui lui sont applicables, notamment celles découlant du droit du travail, du droit fiscal, du droit social, du droit en matière de protection de l'environnement et du droit régissant la production et la fabrication du cannabis médical.

Obligation d'information, de conseil et de mise en garde

Le fournisseur est réputé avoir pris connaissance de tous les éléments afférents à l'exécution des prestations. Il ne peut faire état d'erreurs, omissions ou incohérences pour n'exécuter qu'une prestation incomplète ou non conforme aux règles de l'art. Son devoir d'information, de conseil et de mise en garde consiste à informer complètement l'ANSM sur les conséquences des différentes décisions qu'il peut être amené à lui faire prendre, à attirer son attention lorsqu'il décèle des risques de toute nature, lui suggérer toutes les démarches ou solutions utiles.

L'ANSM est en droit de demander à tout moment la transmission de différents documents traitant des données spécifiques aux produits (caractéristiques, composition) ou à leur mode d'obtention (culture, fabrication, transformation, livraison...) et dont une liste non exhaustive est fixée dans le présent cahier des charges.

Dans l'hypothèse où le fournisseur ne serait pas en mesure de transmettre les éléments demandés dans les délais fixés par l'ANSM, il s'expose à une mise en demeure transmise dans les conditions de l'article IX.1 du présent document.

Le fournisseur est tenu à une obligation de conseil notamment en ce qui concerne le contenu des commandes qui lui sont passées.

Il suit le planning pouvant être défini dans une commande et informe immédiatement l'ANSM et l'exploitant concerné de tout risque de non-respect de ce planning ou de risque de rupture d'approvisionnement. Il propose les mesures appropriées au respect des délais de livraison et à la bonne exécution de la commande.

### **Obligation de collaboration**

Afin de favoriser le bon déroulement de l'exécution du présent cahier des charges, le fournisseur :

- collabore activement avec l'ANSM et l'exploitant et les informe, dès qu'il en a connaissance, de l'existence de toute difficulté ou sujétion qui pourrait avoir un impact sur les conditions de réalisation de la prestation ;
- communique à l'ANSM et à l'exploitant toutes les informations et documents utiles, et leur en facilite la consultation, dans la mesure où ils seraient nécessaires à la bonne exécution de sa prestation.

### **Sous-traitance**

La sous-traitance des obligations qui incombent au fournisseur est possible au cours de l'expérimentation, sous réserve d'être préalablement autorisée par l'ANSM.

Néanmoins, le fournisseur demeure personnellement responsable de l'exécution de toutes les obligations mentionnées dans le présent cahier des charges.

En cas de recours à la sous-traitance durant l'expérimentation, l'ANSM se réserve le droit d'exiger du fournisseur la communication d'informations sur les capacités financières, économiques, techniques et professionnelles du sous-traitant afin d'autoriser son intervention dans le cadre de l'expérimentation.

Le fournisseur est tenu d'inclure dans chaque contrat conclu avec les sous-traitants toutes les stipulations permettant à l'ANSM d'exercer les mêmes droits, de procéder aux mêmes contrôles et inspections et de bénéficier des mêmes garanties, tant à l'égard de ces derniers qu'à l'égard du fournisseur lui-même.

En l'absence de l'autorisation visée ci-dessus ou en cas de non-respect des conditions dont elle est assortie, la sous-traitance effectuée par le fournisseur n'est pas opposable à l'ANSM et n'a aucun effet à son égard.

### **Assurances**

Le fournisseur est tenu de souscrire les assurances couvrant les risques et dommages relatifs à l'exécution du présent cahier des charges requises par la législation applicable, notamment en matière de responsabilité civile. Il souscrit les assurances complémentaires qui sont d'usage dans son secteur d'activité. Par ailleurs, il souscrit des assurances professionnelles couvrant les risques associés à la non-conformité dans l'exécution du présent cahier des charges. Une copie de tous les contrats d'assurance concernés est transmise à l'ANSM, si celle-ci en fait la demande, dans un délai maximum de 15 jours calendaires.

### **Transfert d'activité**

Le fournisseur s'engage à informer l'ANSM sans délai, de tout transfert d'activité (cession de branche commerciale, fusion, absorption, etc.) de nature à affecter l'exécution du présent cahier des charges, et notamment les commandes.

Dans ce cas, afin d'assurer la bonne exécution administrative du cahier des charges et permettre la prise en compte du transfert par l'ANSM, celui-ci communique dans les plus brefs délais un courrier accompagné des documents suivants à l'ANSM :

- le procès-verbal recelant la décision de l'opération ;
- la publication de l'opération dans un journal d'annonces légales ;
- l'inscription au registre commercial de la nouvelle société ;
- le descriptif des moyens humains et matériels alloués à l'exécution du cahier des charges.

Cette liste de pièces n'étant pas exhaustive, l'ANSM se réserve la possibilité d'exiger des informations supplémentaires nécessaires à l'étude de faisabilité du transfert d'activité impactant la fourniture du cannabis médical.

En cas de transfert du présent cahier des charges à une autre entité, l'ANSM à l'appui des éléments demandés s'assurera que le nouveau fournisseur dispose des compétences et présentent des garanties nécessaires à l'exécution du présent cahier des charges.

Le fournisseur est tenu d'inclure dans chaque contrat conclu avec le(s) cessionnaire(s) toutes les stipulations permettant à l'ANSM d'exercer les mêmes droits et de bénéficier des mêmes garanties, tant à l'égard de ces derniers qu'à l'égard du fournisseur lui-même.

En l'absence de l'autorisation visée précédemment ou en cas de non-respect des conditions dont elle est assortie, la cession effectuée par le fournisseur n'est pas opposable à l'ANSM et n'a aucun effet à son égard.

En outre, tout changement de raison sociale ou de dénomination sociale, de siège social doit être notifié par le fournisseur à l'ANSM.

### **Responsabilité**

Sauf en cas de faute intentionnelle ou de faute grave de sa part, l'ANSM ne peut être tenue pour responsable des dommages survenus au fournisseur ou à son personnel lors de l'accomplissement des tâches faisant l'objet du cahier des charges. Aucune réclamation, tendant soit à l'indemnisation, soit à la remise en état, relative à de tels dommages, ne sera admise par l'ANSM.

Sauf en cas de force majeure, le fournisseur est responsable des pertes, dommages, directs ou indirects, tant corporels que matériels, et dégâts causés par lui-même à l'ANSM ou à des tiers, ou causés par toute personne agissant pour son compte ou par tout membre de son personnel lors de l'exécution du présent cahier des charges, y compris dans le cadre de la sous-traitance. Il peut être responsable des défauts de qualité et des retards dans l'exécution du présent cahier des charges. L'ANSM ne peut pas être tenue responsable d'actes ou de manquements commis par le fournisseur lors de l'exécution du présent cahier des charges.

### **Force majeure**

On entend par force majeure toute situation ou tout événement irrésistible, imprévisible, extérieur, indépendant de la volonté des parties et non imputable à la faute ou à la négligence de l'une d'elles, qui empêche l'une des parties d'exécuter une ou plusieurs de ses obligations et qui n'a pas pu être surmonté en dépit de toute la diligence déployée. Les défauts de conformité des produits, leur mise à disposition tardive, les conflits du travail, les grèves, l'inexécution d'un sous-traitant et les difficultés financières ne peuvent être invoqués comme cas de force majeure que s'ils sont la conséquence directe d'un cas de force majeure établi.

Si l'une des parties (ANSM ou fournisseur voire exploitant) est confrontée à un cas de force majeure, elle en avertit sans délai l'autre partie par courriel avec accusé de réception à l'un des interlocuteurs désignés, en précisant la nature, la durée probable et les effets prévisibles.

Aucune des parties n'est considérée comme ayant manqué ou contrevenu à ses obligations si elle n'a pu les exécuter en raison d'un cas de force majeure. Dans un tel cas de figure, les parties prennent toutes mesures nécessaires pour réduire au minimum leurs éventuels dommages.

### **Confidentialité**

Le fournisseur s'engage à conserver et à ne pas divulguer, les informations et documents de quelque nature que ce soit, qu'il aurait pu obtenir ou dont il aurait pu avoir connaissance au cours de l'exécution du présent cahier des charges. Il s'engage à faire respecter par son personnel le secret le plus absolu sur les informations confidentielles dont il aurait connaissance à l'occasion de l'exécution du présent cahier des charges. Il devra faire respecter de la part de l'exploitant avec lequel il est partenaire, les mêmes obligations de confidentialité.

Les parties entendent par informations confidentielles (liste non exhaustive), toutes les informations techniques, savoir-faire, spécifications techniques, procédés, modèles, données, documentation, diagrammes, toute information financière, budgétaire, comptable, sanitaire ainsi que toute information relative à la structure, l'organisation, les affaires, les politiques internes diverses, les projets, le fournisseur ou les clients.

La responsabilité du fournisseur est engagée de plein droit notamment en cas de divulgation susceptible de nuire aux intérêts de l'ANSM. L'utilisation d'informations dont le fournisseur a eu connaissance à l'occasion de sa participation à l'expérimentation à d'autres fins que l'exécution de ce dernier est interdite.

## **VIII. – INTERLOCUTEURS**

Les fournisseurs et les exploitants peuvent obtenir tout renseignement nécessaire ou utile en contactant par courriel électronique l'interlocuteur suivant :

Pour toutes questions :

Mail : [experimentation-cannabimedical@ansm.sante.fr](mailto:experimentation-cannabimedical@ansm.sante.fr).

## **IX. – MAUVAISE EXÉCUTION DES OBLIGATIONS ET CONSÉQUENCES**

### **1. Mode opératoire**

En cas de non-conformité du cannabis médical, de retard, de négligence, d'inexécution totale ou partielle, de mauvaise exécution du présent cahier des charges, l'ANSM peut résilier le cahier des charges à l'égard du fournisseur à l'origine du manquement. A ce titre, l'ANSM peut, selon les cas, instituer une procédure contradictoire avec le fournisseur pour déterminer les causes du manquement, exiger des mesures correctives et éviter leur récurrence.

#### *1.A. – Etat des lieux et procédure contradictoire*

L'ANSM adressera un courriel valant mise en demeure. Ladite mise en demeure décrit la/les non-conformités (au regard des spécifications attendues du cannabis médical), le manquement ou la mauvaise exécution du cahier

des charges, constatée(s), et qualifie le niveau de gravité de la non-conformité (en fonction de l'impact sur la sécurité des patients).

Eu égard à la gravité du manquement constaté ou à sa persistance, l'ANSM peut déroger à la procédure contradictoire décrite ci-dessus et prendre des mesures immédiates (voir ci-dessous article IX.2.C et 3).

En tout état de cause, l'ANSM se réserve le droit d'apprécier la gravité de la non-conformité du cannabis médical, du manquement de la mauvaise exécution du cahier des charges pour décider de la résiliation du cahier des charges à l'égard du fournisseur à l'origine du manquement.

#### 1.B. – Modalité de réponse du fournisseur mis en demeure et conséquence

Il suit de ce qui précède qu'en cas de mise en évidence d'une non-conformité, d'un manquement ou d'une mauvaise exécution, il incombera au fournisseur de mettre en œuvre une investigation pour déterminer les causes et de définir des mesures correctives dans le cadre d'un plan de suivi, permettant d'éviter de le reproduire. Le fournisseur est alors tenu sous huitaine d'informer l'ANSM des mesures correctives afin que la non-conformité, le manquement ou la mauvaise exécution cesse. Lorsque l'analyse conduite par le fournisseur entraîne la mise en œuvre d'actions correctives qui modifient les conditions de production ou de fabrication, une analyse des risques est effectuée pour évaluer toutes les conséquences de cette modification. En parallèle et en cas de non-conformité, l'exploitant devra procéder au rappel des lots concernés en accord avec l'ANSM.

### 2. Typologie des non-conformités

Pour définir le niveau de gravité des non-conformités dans la mise en demeure, l'ANSM utilisera l'échelle d'appréciation suivante (de la moins grave à la plus grave) :

#### 2.A. – Non-conformité mineure

Est considérée comme une non-conformité mineure toute anomalie secondaire n'affectant pas la sécurité du patient et les caractéristiques essentielles (et réglementaires) du cannabis médical, mais qui concerne essentiellement des exigences particulières définies par le fournisseur ou certaines obligations de type administratif définies au présent cahier des charges dont le non-respect est sans rapport avec la qualité intrinsèque du cannabis médical.

#### 2.B. – Non-conformité majeure

Est considérée comme une non-conformité majeure toute anomalie inacceptable pour la qualité du cannabis médical ou pour la maîtrise générale du circuit d'approvisionnement, mais ne présentant pas forcément un danger pour la santé du patient ; ceci peut concerner notamment certaines non-conformités relatives à l'application des bonnes pratiques générales définies par le fournisseur (mode de culture, formation ou maîtrise de compétence du personnel, maîtrise des chaînes d'opération jusqu'au produit fini...).

#### 2.C. – Non-conformité grave

Est considérée comme une non-conformité grave toute anomalie présentant un danger pour la sécurité du patient (ex. concentration non conforme en principes actifs, présence de contaminants ou impuretés...), qui peut être consécutive ou non au non-respect de normes réglementaires ou de procédés définis par le fabricant. Ce type de non-conformité entraîne le retrait immédiat du cannabis médical (rappel du lot concerné).

Si l'ANSM considère qu'une non-conformité impacte la sécurité du patient, elle pourra décider immédiatement et sans mise en demeure préalable de mettre fin temporairement ou définitivement à l'exécution des prestations faisant l'objet du cahier des charges et de faire appel temporairement ou définitivement au fournisseur suppléant.

### 3. Hypothèses de dérogation à la procédure contradictoire (liste non exhaustive)

En plus de la non-conformité grave (voir article 2.C), l'ANSM peut mettre fin aux prestations temporairement ou définitivement de plein droit, et sans indemnité, par lettre recommandée avec accusé de réception, et recourir au fournisseur suppléant dans les cas définis ci-dessous :

- en cas d'absence de communication auprès de l'ANSM, d'une procédure de faillite, de liquidation, de règlement judiciaire, de cessation d'activité, ou si le fournisseur est dans toute situation analogue résultant d'une procédure de même nature existant dans les législations et réglementations nationales ;
- en cas de perte fautive ou non, mais définitive, du fournisseur ou de son sous-traitant (de l'exploitant) de son droit de cultiver, produire ou transformer, d'importer (pour l'exploitant) le cannabis médical ;
- en cas de perte temporaire par le fournisseur ou son sous-traitant (de l'exploitant) de son droit de cultiver, produire ou transformer ou importer le cannabis médical, aussi longtemps que le fournisseur (ou son exploitant) est privé des autorisations ou droits nécessaires à exécuter le présent cahier des charges. – lorsqu'une modification de la situation juridique, financière, technique ou de l'organisation chez le fournisseur est susceptible d'affecter selon l'ANSM l'exécution du cahier des charges de manière substantielle ;
- en cas de non-respect des délais de livraison par le fournisseur menaçant au deux tiers le stock de l'exploitant ;

- en cas de non-respect répétitif du délai de livraison, entraînant soit une rupture d’approvisionnement affectant le stock de l’exploitant, soit la dégradation de la qualité des services ;
- enfin, le non-respect de la procédure contradictoire mise en œuvre (l’absence de réponse à une mise en demeure, l’absence de mesure corrective) ou l’inefficacité des mesures correctives pourra entraîner immédiatement, sans mise en demeure préalable, la fin temporaire ou permanente de l’exécution des prestations faisant l’objet du cahier des charges.

## X. – LOI APPLICABLE

Le droit du pays dont relève le fournisseur vient régir la culture, la fabrication et l’exportation du cannabis médical.

Concernant l’exécution du présent cahier des charges, la loi française s’appliquera.

Les démarches nécessaires à l’obtention de tout permis et autorisation requis pour l’exécution du cahier des charges, en vertu des lois et règlements en vigueur à l’endroit où les tâches confiées au fournisseur doivent être exécutées, incombent exclusivement au fournisseur. Si le fournisseur ne peut obtenir ou est privé, par sa faute, de l’un des permis ou de l’une des autorisations nécessaires pour l’exécution du présent cahier des charges, l’ANSM peut sans préavis mettre fin à la participation du fournisseur à l’expérimentation.

Le fournisseur renonce à ses propres conditions contractuelles. Il déclare connaître et accepter les conditions générales faisant partie du présent cahier des charges.

Enfin, il est rappelé qu’en application du code des relations entre le public et l’administration, les informations délivrées à l’ANSM par le fournisseur et qui ne seraient pas déjà rendues publiques par lui-même ou un tiers pourront être transmises à toute personne qui en ferait la demande, après occultation des informations relevant des secrets protégés par la loi.

## PARTIE II

### SPÉCIFICATIONS ET CONTRÔLES PERMETTANT DE GARANTIR LA QUALITÉ DES PRODUITS UTILISÉS LORS DE L’EXPÉRIMENTATION

#### Considérations générales

Ce document vise à établir des lignes directrices et des exigences pour la fixation de spécifications et pour l’application d’un système de documentation et de traçabilité concernant l’approvisionnement de produits répondant aux standards pharmaceutiques contenant du cannabis et issus de fournisseurs commerciaux. Ce document est destiné à être transmis aux opérateurs afin de les informer des exigences de l’ANSM concernant les produits entrant dans le cadre de l’expérimentation. Ces exigences s’appliquent exclusivement dans le cadre de cette expérimentation. Les fournisseurs doivent transmettre un dossier par produit proposé. Les documents transmis par les fournisseurs à l’ANSM peuvent être confidentiels : dans ce cas, ils doivent être clairement identifiés comme tels. Toutefois, certaines d’entre elles pourront être communiquées par l’ANSM en application du code des relations entre le public et l’administration.

Les spécifications listées dans ce document reprennent les exigences critiques du module 3 du dossier pharmaceutique qui doit être fourni pour l’enregistrement des médicaments à base de plantes.

Les objectifs sont de garantir la qualité et d’assurer la traçabilité de la drogue végétale et des produits et de garantir la reproductibilité des traitements et la sécurité de l’utilisateur, avec un même profil chimique en cannabinoïdes d’un lot à un autre, pour la drogue végétale et les produits finis.

Des monographies existent à la Pharmacopée européenne pour la plupart des opérations d’essais et dosages. La monographie « Cannabis flower » (3028) qui entre en application le 1<sup>er</sup> juillet 2024 peut être appliquée. Des monographies pour la drogue végétale « Fleur de Cannabis » existent dans les pharmacopées nationales d’au moins deux États membres de l’Union européenne (Allemagne et Pays-Bas) ainsi qu’en Suisse. Si d’autres monographies existent pour le contrôle de la drogue végétale, en tant que matière première ou que produit fini, ainsi que pour les produits finis, des méthodes de contrôle alternatives peuvent être prises, si elles sont justifiées de façon appropriée. Par exemple, une monographie « Cannabis inflorescence » existe dans l’American Herbal Pharmacopoeia. Une monographie est utilisée aux Pays-Bas par le Bureau du cannabis médical. Les monographies de l’USP et l’American Herbal Pharmacopoeia ne sont pas des référentiels officiels en Europe. Des monographies issues de tels ouvrages ainsi que des monographies internes établies par les fabricants ou opérateurs peuvent être utilisées pour le contrôle des matières premières et des produits. Les opérateurs doivent se conformer au minimum aux exigences indiquées dans le présent document.

Les documents transmis par les fournisseurs à l’ANSM et concernant leurs produits comprennent des informations qui sont soit propres aux produits, soit issues de la littérature. Il convient de distinguer explicitement le type d’information délivrée par le fournisseur. Les informations requises dans le cadre de ce cahier des charges portent exclusivement sur des données spécifiques aux produits et à leur obtention.

Ce document n’inclut pas de recommandations sur les dispositifs médicaux (DM) employés pour l’administration des produits (dispositifs de vaporisation...). Néanmoins, un descriptif du DM en lien avec la dose délivrée et la validation des conditions de chauffage le cas échéant devront être fournis par les candidats.

Les lignes directrices suivantes font office de recommandations aux fournisseurs :

- « *Guidelines on Quality of HMPs/THMPs* » (CPMP/QWP/2819/00 Rev. 2) ;

- « *Guidelines on Specifications : test procedures and acceptance criteria for HS, HP, HMPs/THMPs* » (CPMP/QWP/2820/00 Rev. 2) ;
- « *Q&A on Quality of HMPs/THMPs* » (EMA/HMPC/41500/2010 Rev. 6) Contaminants ;
- « *RP on Microbiological aspects of HMPs and THMPs* » (EMA/HMPC/95714/2013) ;
- *ICH Q2 guidelines for validation* ;
- *Recommendation for regulators - Cannabis Operations. American Herbal Products Association, 2016.*

Par ailleurs, les fournisseurs devront être disposés à transmettre, à tout moment, à la demande de l'ANSM, des échantillons à des fins d'analyses dans le cadre de cette expérimentation.

### Glossaire

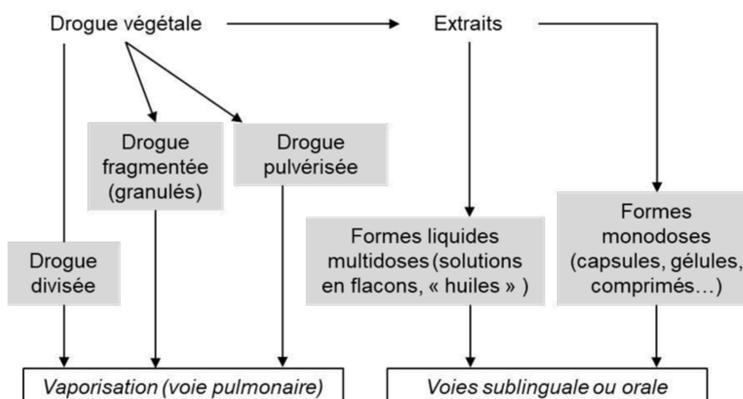
Les termes suivants, utilisés dans ce document, sont définis de la manière suivante :

- **drogue végétale** (voir la définition dans la monographie 1433 de la Ph. Eur. 07/2017) : plantes ou parties de plantes entières, fragmentées ou brisées, utilisées en l'état, soit le plus souvent sous forme desséchée, soit à l'état frais ;
- **extrait** (voir la définition dans la monographie 765 de la Ph. Eur. 09/) : préparations obtenues à partir d'une drogue végétale avec des solvants adaptés ;
- **matière première** : matière végétale non divisée subissant certaines opérations pharmaceutiques (telles que pulvérisation, compression...) destinées à la production de produits finis ;
- **produit fini** : produit mis à disposition des patients. Un produit fini peut contenir la drogue végétale ayant subi un nombre restreint de transformations ;
- **fabricant** : entreprise produisant directement une matière première (drogue végétale, extrait), un produit intermédiaire ou un produit fini (synonyme : opérateur) ;
- **fournisseur de produit fini** : entreprise mettant à disposition de l'ANSM des produits finis pour l'expérimentation, responsable de la qualité des produits finis ;
- **producteur de matière première** : entreprise responsable de la production et de la récolte de matière végétale non transformée ;
- **transformateur** : entreprise faisant subir à la matière végétale après récolte des procédés transformant la matière végétale en matière première à usage pharmaceutique, visant à rendre possible la fabrication de produits finis ;
- **éléments à disposition de l'ANSM** : information qui doit être collectée par le fabricant ou le fournisseur au plus tard lors de la mise à disposition du lot, mais qui doit être transmise à l'ANSM sur demande de cette dernière ;
- **exigence** : information qui doit être transmise à l'ANSM au plus tard lors de la mise à disposition des lots, notamment relative aux caractéristiques des produits finis ;
- **Ph. Eur.** : Pharmacopée européenne.

Vous pouvez consulter l'intégralité du texte avec ses images à partir de l'extrait du *Journal officiel* électronique authentifié accessible en bas de page.

### Obtention et voies d'administration des produits du cannabis dans le cadre de l'expérimentation

*En gris : produits finis potentiellement fournis aux patients.*



## Plan

1. **Exigences concernant le fournisseur**
2. **Exigences concernant le mode de production des matières premières et des produits finis**
  - 2.1. *Informations sur les fabricants (producteurs et transformateurs)*
  - 2.2. *Production de la drogue végétale*
  - 2.3. *Production d'extraits*
  - 2.4. *Obtention de produits finis*
3. **Caractéristiques de la drogue végétale**
4. **Caractérisation et contrôle des extraits**
5. **Exigences concernant les produits finis**
  - 5.1. *Éléments à mettre à disposition de l'ANSM*
  - 5.2. *Éléments à fournir en accompagnement de chaque lot de produit fini*
    1. Pour les formes destinées à la vaporisation (notamment drogue végétale (inflorescences) fragmentée (granulés), divisée, pulvérisée)
    2. Formes destinées aux voies orales et sublinguales

### 1. Exigences concernant le fournisseur

Toutes les informations concernant le fournisseur doivent être fournies à l'ANSM :

- nom de l'entreprise ;
- maison-mère, le cas échéant ;
- nationalité ;
- adresse ;
- représentant légal ;
- contact en France, le cas échéant ;
- statut (établissement pharmaceutique ou autre, à spécifier) ;
- statut et certifications concernant la production des produits fournis à l'ANSM (FDA, ISO, GAP, GMP, HACCP...) ;
- les éléments demandés à l'article IV du cahier des charges, pour présentation de l'exploitant.

### 2. Exigences concernant le mode de production des matières premières et des produits finis

#### 2.1. *Informations sur les fabricants (producteurs et transformateurs)*

Le fournisseur doit désigner à l'ANSM les producteurs et les transformateurs de la drogue végétale. Les intermédiaires et les sites de production, de transformation et de contrôle sont désignés.

#### 2.2. *Production de la drogue végétale*

Le producteur :

- société(s) productrice(s), adresse(s) ;
- site(s) de production ;
- certifications/accréditations éventuelles.

La drogue végétale :

- désignation de l'espèce (dénomination binominale : Cannabis sativa L. selon theplantlist.org) ;
- variété cultivée (données génotypiques et phénotypiques disponibles) ;
- données internes au producteur ou déposées auprès d'organismes de certification de semence et caractérisant la variété utilisée ;
- taille des lots (en kg).

Le mode d'obtention :

- mode de culture (intérieur/extérieur, hydroponie...) ;
- intrants de culture ;
- mode de sélection des pieds femelles le cas échéant (hormones, coupe...) ;
- mode de contrôle phytosanitaire avec la fréquence des interventions (pesticides [6], métaux, contrôle biologique [à spécifier]...) ;
- modalités de séchage et de conservation ;
- mode de contrôle de la prolifération microbienne (irradiation [spécifier la dose], autre [à spécifier]) ;
- tout élément utile décrivant le contrôle des points critiques ou l'évaluation des procédés.

La conformité aux bonnes pratiques agricoles est exigée, suivant les lignes-directrices Good agricultural and collection practices (GACP) for starting materials of herbal origin (EMEA/HMPC/246816/2005). Le fournisseur s'engage sur un cahier des charges à verser à son dossier et sur la documentation afférente.

Un recours aux fumigations doit être justifié par le fournisseur. Les lignes directrices suivantes font office de recommandations aux fournisseurs : « Specifications : test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and HMPs/THMPs » (CPMP/QWP/2820/00 Rev. 2 - Draft Rev. 3) - Reflection paper on fumigants (EMEA/HMPC/125562/2006).

Les conditions de conservation de la matière première doivent être documentées.

La stabilité usuelle des inflorescences de cannabis conservées dans des conditions correctes de stockage est de 1 an. Des données de stabilité sont fournies le cas échéant.

### 2.3. Production d'extraits

Sont indiqués dans le dossier, concernant :

Le fabricant :

- société(s), adresse(s) ;
- sites de fabrication ;
- accréditations éventuelles (FDA, ISO, GMP, HACCP...).

La fabrication et le contrôle :

- les procédés de fabrication et les contrôles en cours pour obtention de l'extrait, les solvants utilisés, la taille du lot et les adjuvants utilisés pour ajustement du titre ;
- l'addition d'excipients inertes et d'excipients technologiques, de conservateurs et d'antioxydants est possible. Ceux-ci sont mentionnés (nom, pureté), ainsi que leur teneur (fixe ou variable dans une gamme justifiée par le fournisseur).

La méthode d'obtention des extraits est décrite (degré de division de la drogue végétale, type d'extraction, rapport solvant/masse de drogue végétale traitée, durée, température, pression).

L'utilisation de solvants recyclés est spécifiquement mentionnée et doit être justifiée. Les procédures de recyclage sont décrites et/ou font l'objet de mesures de contrôle et de suivi, décrites. La qualité des solvants recyclés fait l'objet de spécifications. Ces précisions peuvent être fournies dans le dossier mis à disposition de l'ANSM.

### 2.4. Obtention de produits finis

Le procédé de fabrication des produits finis est décrit, ainsi que les contrôles des étapes critiques, éventuellement sous forme d'un schéma reprenant les points critiques.

Les produits finis sont conformes aux exigences de la partie 5.

## 3. Caractéristiques de la drogue végétale

La drogue végétale est employée pour la production d'extraits ou est délivrée directement au patient, après division adéquate réalisée au préalable.

Les éléments suivants concernant les extraits doivent être à disposition de l'ANSM :

### Contrôle de la drogue végétale

La drogue végétale satisfait aux spécifications de la monographie « Drogues végétales » (1433) de la Ph. Eur.

En l'absence de monographie européenne définissant les inflorescences de cannabis, le fournisseur pourra se conformer par exemple aux spécifications de la monographie de la Pharmacopée allemande. Le fournisseur peut fixer des spécifications propres.

- apparence : selon spécification fournisseur ; la drogue est dépourvue d'akènes ;
- éléments étrangers selon paragraphe 2.8.2 de la Ph. Eur. ou selon spécification fournisseur ;
- caractères microscopiques : selon spécification fournisseur ;
- degré de division : selon spécification fournisseur ;
- perte à la dessiccation selon paragraphe 2.2.32 de la Ph. Eur. ou selon spécification fournisseur ;
- contrôle microbiologique selon paragraphes 2.6.31 et 5.1.4 ou 5.1.8 de la Ph. Eur. ou (Ph. US) ;
- teneurs limites en aflatoxines et ochratoxines : selon paragraphes 2.8.18 et 2.8.22 Ph. Eur. ou selon spécification fournisseur (avec des précisions sur l'échantillonnage), avec justification ;
- teneurs limites en pesticides : selon paragraphe 2.8.13 de la Ph. Eur. ou selon spécification fournisseur (avec des précisions sur l'échantillonnage), avec justification dans ce dernier cas ;
- teneurs limites en métaux lourds : selon paragraphes 2.4.27 et 2.4.20 (Elemental impurities analysis) de la Ph. Eur. ; ou selon spécification fournisseur, avec justification, pour : cadmium, plomb, mercure ;
- cendres totales : selon paragraphe de la 2.4.16 Ph. Eur. ou selon spécification fournisseur ;

- le cas échéant, selon les méthodes de contrôle phytosanitaire employées : recherche de résidus de produits phytosanitaires.

Dans les cas où la drogue est utilisée sous forme divisée, fragmentée ou pulvérisée dans le produit fini, la composition en cannabinoïdes et le cas échéant en mono et sesquiterpènes est conforme à la partie 5 de ce document.

Toutes les procédures analytiques et méthodes de contrôle non inscrites à la Ph. Eur. devront être décrites et validées.

### Conservation

Les conditions de conservation sont décrites.

### Stabilité

Un résumé des caractéristiques de stabilité est fourni.

### Étiquetage

L'étiquetage de la drogue végétale précise la teneur en cannabinoïdes, le numéro de lot, la date limite d'utilisation.

## 4. Caractérisation et contrôle des extraits

La monographie générale « Extraits de drogues végétales », n° 765 de la Ph. Eur., fait office de recommandation.

Les éléments suivants concernant les extraits doivent être à disposition de l'ANSM :

- toutes les procédures analytiques et méthodes de contrôle non inscrites à la Ph. Eur. devront être décrites et validées ;
- la stabilité et les conditions de conservation des extraits doivent être documentées ;
- résultats des analyses quantitatives en cannabinoïdes ;
- la périodicité des contrôles réalisés doit être justifiée si ceux-ci ne sont pas systématiques ;
- pour un procédé de production susceptible d'augmenter la teneur en résidus de pesticides, la recherche de ceux-ci dans les extraits ou les produits est nécessaire ;
- solvants résiduels : selon spécification fournisseur ;
- la recherche des contaminants (voir partie 3) pouvant provenir de la drogue végétale ou des excipients n'est pas obligatoire si celle-ci est conforme aux préconisations et si les excipients ou additifs ont une qualité adaptée.

## 5. Exigences concernant les produits finis

### 5.1. *Éléments à mettre à disposition de l'ANSM*

La forme pharmaceutique, la formulation, la composition qualitative et quantitative (excipients avec précision de leurs qualités et de leurs fonctions, principes actifs) et le type de conditionnement doivent être décrits. La nature et la fréquence des contrôles réalisés sur les excipients sont précisées. La taille des lots doit être indiquée.

### Dosage des cannabinoïdes

La méthode utilisée pour le dosage des cannabinoïdes doit être précisément décrite, en indiquant notamment le mode d'échantillonnage, la préparation des échantillons, la technique et les témoins utilisés, les modes de calcul des teneurs en molécules d'intérêt. La méthode de dosage doit être validée et les éléments de validation doivent être transmis.

Est utilisable toute méthode adaptée permettant de doser de façon distincte la teneur en cannabinoïdes suivants :

1. Pour les formes destinées à la vaporisation (notamment drogue végétale (inflorescences) fragmentée (granulés), divisée, pulvérisée) :

- impérativement : THC total (correspondant à THC + THCA sans qu'il soit nécessaire de doser chacun séparément), CBD total (correspondant à CBD + CBDA sans qu'il soit nécessaire de doser chacun séparément), CBN (considéré comme témoin de dégradation du THC) ;
- accessoirement : THCA, CBDA, autres cannabinoïdes.

2. Pour les formes destinées aux voies orales et sublinguales :

- impérativement : THC, THCA, CBD, CBDA, CBN (considéré comme témoin de dégradation du THC) ;
- accessoirement : autres cannabinoïdes.

*Remarque* : les monographies utilisées en Europe mentionnent trois catégories de cannabis en fonction des teneurs relatives en THC et CBD. D'autres ratios THC/CBD peuvent être proposés dans le cadre de l'expérimentation.

### Caractérisation des mono- et sesquiterpènes

L'établissement du profil en mono- et sesquiterpènes est recommandé, particulièrement pour les produits destinés à la vaporisation. Est utilisable toute méthode adaptée permettant de déterminer le profil relatif en mono- et sesquiterpènes. La teneur en huile essentielle de la drogue végétale peut également être déterminée par la méthode de l'entraînement à la vapeur d'eau (selon paragraphe 2.8.12 de la Ph. Eur.).

### Données de lots

Au moins deux certificats d'analyse de lots déjà produits reprenant a minima les éléments listés en 5.2. sont fournis.

Les spécifications des contrôles doivent être présentées. Elles peuvent être issues soit des référentiels mentionnés dans cette annexe, soit de tout autre référentiel en vigueur, soit fixées par le fabricant. Dans ce dernier cas, elles devront être argumentées. Toutes les procédures analytiques et méthodes de contrôle ne relevant pas des référentiels mentionnés dans cette annexe, ou de tout autre référentiel en vigueur, devront être décrites et validées.

### Conservation

Les conditions de conservation sont décrites.

### Stabilité

Un résumé des caractéristiques de stabilité est fourni, justifiant la date limite d'utilisation.

### Contrôle de la forme pharmaceutique/essais pharmacotechniques

En fonction de la forme pharmaceutique du produit fini, les essais suivants sont réalisés :

- niveau de division en unités de prise : pour les inflorescences ;
- uniformité de masse : pour les capsules molles et gouttes buvables ou sublinguales ;
- teneur en eau : pour les gouttes buvables ou sublinguales ;
- toute autre spécification proposée par le fournisseur.

La méthode de contrôle peut être conforme à la Ph. Eur. ou à défaut doit être décrite en détail, en indiquant notamment le mode d'échantillonnage.

L'étiquetage (en français) est décrit.

Il comporte :

- le nom de la drogue végétale, avec le cas échéant précision de la variété ;
- la forme pharmaceutique ;
- la composition(en particulier les excipients à effet notoire) ;
- la teneur en cannabinoïdes ; éventuellement le rapport THC total/CBD total ;
- la mention des quantités de THC (et THCA le cas échéant) et de CBD (et CBDA le cas échéant) délivrées par unité de masse ou de volume, respectivement, pour les formes solides ou liquides proposées en vrac ;
- la mention du numéro de lot ;
- la mention de la voie d'administration ;
- des recommandations de conservation et de manipulation ;
- la mention de la date limite d'utilisation.

#### 5.2. *Eléments à fournir en accompagnement de chaque lot de produit fini*

1. Pour les formes destinées à la vaporisation (notamment drogue végétale (inflorescences) fragmentée (granulés), divisée, pulvérisée) :

Un certificat d'analyse comprenant :

- éléments étrangers ;
- degré de division : selon spécification fournisseur ;
- perte à la dessiccation ;
- contrôle microbiologique ;
- teneurs en aflatoxines et ochratoxines ;
- teneurs en pesticides ;
- teneurs en métaux lourds ;
- cendres totales ;
- résultats de l'analyse quantitative des cannabinoïdes. Le résultat du dosage doit être compris entre 90 % et 110 % de la teneur indiquée sur l'étiquette (6) ;
- le cas échéant, résultats de l'analyse de teneur en huile essentielle et du profil en mono- et sesquiterpènes.

## 2. Formes destinées aux voies orales et sublinguales :

Un certificat d'analyse comprenant :

- contrôle microbiologique selon paragraphe 5.1.4 de la Ph. Eur. ;
- teneurs en aflatoxines et ochratoxines ;
- teneurs en pesticides ;
- teneurs en métaux lourds ;
- résultats de l'analyse quantitative des cannabinoïdes. Le résultat du dosage doit être compris entre 90 % et 110 % de la teneur indiquée sur l'étiquette (6) ;
- le cas échéant, résultats de l'analyse du profil en mono- et sesquiterpènes.

### PARTIE III

## MODALITÉS DE DÉLIVRANCE PAR L'ANSM DES AUTORISATIONS PORTANT SUR LES STUPÉFIANTS RELATIVES AU CANNABIS MÉDICAL DANS LE CADRE DE L'EXPÉRIMENTATION

### I. – AUTORISATION D'ACTIVITÉ CANNABIS MÉDICAL

Les exploitants devront déposer une demande d'autorisation relative au cannabis médical.

Afin qu'elles puissent être évaluées par le pôle stupéfiants et psychotropes de l'ANSM, les demandes d'autorisations doivent être transmises à l'ANSM exclusivement par mail à l'adresse [stupetpsy@ansm.sante.fr](mailto:stupetpsy@ansm.sante.fr).

L'objet du mail doit être renseigné de la manière suivante : CANNABIS MEDICAL/Nom du laboratoire.

Les formulaires de demandes sont disponibles en ligne sur le site internet de l'ANSM : [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Demandes-d-autorisations/\(offset\)/7#sp](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Demandes-d-autorisations/(offset)/7#sp).

Le formulaire à utiliser est celui nommé : « Demande d'autorisation portant sur le cannabis médical-Etablissements pharmaceutiques dans le cadre de leur autorisation d'ouverture ».

Les points suivants devront faire l'objet d'une attention particulière par les opérateurs :

- le projet et les activités sur les produits doivent être précisément décrits ;
- les données concernant les produits devront être indiqués :
  - la forme, la composition exacte du produit en taux de THC/CBD contenu par unité. Par ailleurs, pour toutes les formes hors sommités fleuries, le fournisseur devra indiquer la quantité de plante cannabis qui a été nécessaire pour fabriquer la quantité des produits finis à importer ;
  - la dénomination commerciale du produit le cas échéant ;
  - les coordonnées détaillées du fournisseur ;
- les conditions sécurisées de stockage et les modalités de gestion des stupéfiants. La procédure de gestion des stupéfiants devra être formalisée, datée et signée et comporter les obligations relatives :
  - aux conditions de sécurité et de stockage, l'accessibilité au local, les personnes habilitées à gérer les produits, etc. (articles R. 5132-80 et R. 5132-95 du CSP). Le stockage doit être effectué dans des armoires ou coffres exclusivement réservés aux produits classés stupéfiants (séparés des autres médicaments y compris les psychotropes) ;
  - aux modalités de déclaration des vols et détournements (article R. 5132-80 du CSP) ;
  - à la traçabilité (tenue du registre prévu à l'article R. 5132-81 du CSP) ;
  - à la destruction des stupéfiants (article R. 5132-82 du CSP) ;
  - à la déclaration de l'état annuel à l'ANSM (article R. 5132-83 du CSP).

### II. – IMPORTATION DE CANNABIS MÉDICAL DURANT L'EXPÉRIMENTATION (hors échantillons)

Afin qu'elles puissent être évaluées par le pôle stupéfiants et psychotropes de l'ANSM, les demandes d'importation doivent être transmises à l'ANSM exclusivement par mail, à l'adresse [stupetpsy@ansm.sante.fr](mailto:stupetpsy@ansm.sante.fr).

L'objet du mail doit être renseigné de la manière suivante : CANNABIS MEDICAL - nom du laboratoire/demande AIS/pays exportateur/date de la demande/numéro unique de demande à définir par l'opérateur.

Les formulaires de demandes sont disponibles en ligne sur le site internet de l'ANSM : [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Demandes-d-autorisations/\(offset\)/7#sp](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Demandes-d-autorisations/(offset)/7#sp).

Le formulaire à utiliser pour les opérations d'importation de produits à base de cannabis est celui nommé « Demande d'autorisation d'importation de cannabis médical ».

Les points suivants devront faire l'objet d'une attention particulière par les opérateurs :

- les données concernant les produits devront être indiqués :
  - la forme, la composition exacte du produit en taux de THC/CBD contenu par unité. Par ailleurs, pour toutes les formes hors sommités fleuries, le fournisseur devra indiquer la quantité de plante cannabis qui a été nécessaire pour fabriquer la quantité des produits finis importer ;
  - la dénomination commerciale du produit le cas échéant ;

– les coordonnées détaillées du fournisseur.

*Nota.* – Concernant le formulaire de demande d'importation de stupéfiants, les points suivants doivent être dûment respectés :

- le nom de la douane d'entrée ;
- pour toutes les formes hors sommités fleuries, le fournisseur devra indiquer la quantité de plante cannabis ayant servi à fabriquer la quantité des produits finis importés.

- 
- (1) THC et son précurseur THCA et CBD et son précurseur CBDA (voir partie 5 de l'annexe).
  - (2) THC et son précurseur THCA et CBD et son précurseur CBDA (voir partie 5 de la partie II).
  - (3) ANSM, pôle surveillance du marché des médicaments chimiques et des autres produits de santé, à l'attention de Denis CHAUVEY, 635, rue de la Garenne, 34748 Vendargues, France.
  - (4) [https://www.ansm.sante.fr/var/anms\\_site/storage/original/application/5acfe3f839a7bbbe55545094fadc5f81.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/anms_site/storage/original/application/5acfe3f839a7bbbe55545094fadc5f81.pdf).
  - (5) Voir typologie à l'article IX.1 du présent cahier des charges.
  - (6) Cette marge d'erreur de  $\pm 10\%$  est conforme à la monographie « extraits » de la Ph. Eur. (Monograph HD extracts 0765 - Contents of standardised extracts). Elle est également proposée dans les monographies équivalentes, exploitant la CLHP-UV des Pharmacopées allemande, suisse et Pharmeuropa.