

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

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 : SSAP2027328A

Le ministre des solidarités et de la santé,

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 de financement de la sécurité sociale pour 2020, notamment son article 43 ;

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

Vu l'avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en date du 9 octobre 2020,

Arrête :

Art. 1^{er}. – La liste des indications thérapeutiques ou situations cliniques réfractaires aux traitements indiqués et accessibles, prévue à l'article 1^{er} du décret n° 2020-1230 du 7 octobre 2020 susvisé, pour lesquelles l'usage médical du cannabis est autorisé pendant l'expérimentation, est limitativement fixée comme suit :

- les douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles ;
- certaines formes d'épilepsie pharmaco-résistantes ;
- certains symptômes rebelles en oncologie liés au cancer ou au traitement anticancéreux ;
- les situations palliatives ;
- la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central.

Dans le cadre de l'expérimentation, les médicaments contenant du cannabis sont prescrits en cas de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance des thérapeutiques médicamenteuses ou non, accessibles.

Art. 2. – Les médicaments à base de cannabis utilisés pendant l'expérimentation sont des produits finis, contenant du delta-9-tétrahydrocannabinol (THC) et du cannabidiol (CBD) dosés selon les fourchettes de ratios précisées dans la partie I du cahier des charges figurant en annexe du présent arrêté.

Les médicaments à base de cannabis utilisés pendant l'expérimentation peuvent se présenter sous l'une des trois formes pharmaceutiques suivantes :

- une forme pour inhalation par vaporisation telle que des sommités fleuries séchées ou des granulés, contenant du THC et du CBD ;
- une forme orale à base d'extraits solubilisés dans une matrice huileuse sous forme de capsules ou sous une forme pharmaceutique équivalente contenant du THC et du CBD ;
- une forme orale ou sublinguale à base d'extraits solubilisés dans une matrice huileuse contenant du THC et du CBD.

Un dispositif de vaporisation dont le statut est un dispositif médical est utilisé pour les formes inhalées.

Art. 3. – Conformément à l'article 1^{er} du décret n° 2020-1230 du 7 octobre 2020 susvisé, les médicaments à base de cannabis utilisés pendant l'expérimentation sont fabriqués dans le respect des bonnes pratiques de fabrication prévues à l'article L. 5121-5 du code de la santé publique ou tout référentiel équivalent reconnu au niveau international. En particulier, ils répondent aux critères de qualité pharmaceutique tels que fixés dans le cahier des charges figurant en annexe du présent arrêté, lequel décrit les spécifications techniques et la qualité attendue ainsi que les contrôles nécessaires de ces médicaments.

Dans le respect des modalités prévues par le cahier des charges en annexe du présent arrêté, le fournisseur assure durant toute la durée de l'expérimentation, d'une part, la fourniture des médicaments à base cannabis utilisés

pendant l'expérimentation et le cas échéant d'un dispositif de vaporisation adapté à la forme pharmaceutique concernée et, d'autre part, l'approvisionnement d'un établissement pharmaceutique chargé d'exploiter les médicaments utilisés pendant l'expérimentation.

Les fournisseurs des médicaments à base de cannabis utilisés pendant l'expérimentation s'assurent en outre de la sécurisation du circuit de leur distribution selon les modalités prévues dans le cahier des charges et conformément à la réglementation des médicaments stupéfiants en vigueur.

Art. 4. – Les modalités d'importation et de stockage des médicaments à base de cannabis utilisés pendant l'expérimentation incluant la traçabilité, le suivi et le retrait éventuels des lots de médicaments relèvent du régime particulier des stupéfiants prévu aux articles R. 5132-74 et suivants du code de la santé publique ainsi que des bonnes pratiques de distribution en gros des médicaments prévus à l'article L. 5121-5 du même code.

La distribution des médicaments à base de cannabis utilisés pendant l'expérimentation s'inscrit dans le cadre d'un partenariat conclu par le fournisseur des médicaments avec un établissement pharmaceutique exploitant, importateur le cas échéant, selon les conditions fixées par le cahier des charges en annexe du présent arrêté.

Des contrôles aléatoires, comprenant notamment des dosages de THC et de CBD, sont conduits par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé avant la mise en œuvre de l'expérimentation et pendant toute la durée de celle-ci, selon les modalités prévues par le cahier des charges en annexe du présent arrêté.

Art. 5. – L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé est l'autorité compétente en charge de l'appel à candidatures visant à sélectionner des prestataires pour la fourniture et la distribution à titre gratuit de médicaments à base de cannabis pour les patients qui participeront à l'expérimentation de l'usage médical du cannabis.

Suite à la publication du présent arrêté contenant le cahier des charges en annexe, l'Agence publie sur son site internet l'appel à candidatures visé au premier alinéa de cet article incluant notamment les conditions de participation et les critères de sélection.

Les dossiers de candidatures sont à envoyer à l'Agence, au plus tard 35 jours calendaires après le lendemain de la publication de l'appel à candidatures visé au premier alinéa de cet article, à l'adresse suivante :

ANSM - DAF
143-147, boulevard Anatole-France
93285 Saint-Denis Cedex.

Les candidats retenus font l'objet d'une décision du directeur général publiée sur le site internet de l'Agence.

Art. 6. – Le directeur général de la santé et le directeur général 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 16 octobre 2020.

OLIVIER VÉRAN

ANNEXE

CAHIER DES CHARGES POUR LA FOURNITURE ET LA DISTRIBUTION À TITRE GRATUIT 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 fournir lors de la candidature*

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

6. Exigences concernant les dispositifs destinés à la vaporisation

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 sélectionner plusieurs prestataires auxquels sera confiée la fourniture des médicaments à base de cannabis, dénommés ci-après « cannabis médical », et le cas échéant le dispositif de vaporisation pour les formes le nécessitant.

Pour chaque forme de médicament souhaitée, les prestataires sélectionnés seront au nombre de deux : le premier sera choisi pour être le fournisseur principal (ci-après dénommé « fournisseur principal ») et le second pour être le fournisseur secondaire (ci-après dénommé « fournisseur suppléant ») en cas de défaillance du premier.

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.

Les obligations énoncées au présent cahier des charges incombent aux deux fournisseurs, principal et suppléant.

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé est l'autorité compétente en charge de l'appel à candidatures visant à sélectionner des prestataires pour la fourniture et la distribution à titre gratuit de médicaments à base de cannabis pour les patients qui participeront à l'expérimentation de l'usage médical du cannabis.

II. – Caractéristiques des prestations

Le présent cahier des charges a pour objet de décrire :

- les spécifications concernant la qualité du cannabis médical ;
- la quantité de cannabis médical attendue pour toute la durée de l'expérimentation ;
- 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 pour soumettre un dossier préalable à la sélection des futurs fournisseurs.

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 ;
- la fourniture d'un dispositif de vaporisation adapté au cannabis médical, le cas échéant ;
- 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 à titre gratuit, 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 procédera 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.

Dans le cadre de l'expérimentation, la fourniture de cannabis médical, qui inclura notamment l'importation le cas échéant et la distribution par un exploitant, devra être exécutée à titre gratuit.

Tout prestataire sélectionné pour fournir gratuitement 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

Les offres, rédigées en français, devront répondre aux spécifications techniques telles que décrites en annexe du présent document.

Le fournisseur pourra faire une offre pour un ou plusieurs lots tels que décrits ci-dessous. Toutefois, un même fournisseur ne pourra pas être retenu comme titulaire de tous les lots attendus. Si le fournisseur présente une offre pour plusieurs lots, il doit indiquer son ordre de priorité.

Dans le cas où un fournisseur souhaiterait faire une offre pour plusieurs des lots attendus, il devra les présenter de manière séparée.

Deux fournisseurs seront retenus pour chaque lot de cannabis médical. Le fournisseur suppléant ne fournira temporairement ou définitivement le cannabis médical attendu qu'en cas de défaillance du fournisseur principal (par exemple en cas de retard dans la livraison du cannabis médical entraînant un risque en terme de rupture de stock, de fourniture de cannabis médical non conforme aux spécifications techniques décrites en partie II ou de mauvaise exécution d'une autre obligation du fournisseur). Les exemples de cas de défaillance et les mesures prises en conséquence sont traités en point IX.

Le cannabis médical doit être fourni sous forme de produit fini et se présenter dans son **conditionnement** final prêt à être délivré au patient. Au moins deux tailles de conditionnement par forme sont souhaitées. Toutefois, ces contenances ne devront pas dépasser l'équivalent d'un mois de traitement. En outre, il est recommandé que le fournisseur propose, dans son offre, un conditionnement correspondant à 7 jours de traitement.

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 attendues 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).

Le fournisseur pourra présenter une offre pour un ou plusieurs des lots suivants :

Ratio THC dominant « à titre indicatif THC 20 : CBD 1 »

- Lot 1.1 : Fleur THC > 8 %, CBD < 1 % ;
- Lot 1.2 : Huile THC > 5 mg/ml, CBD < 1 mg/ml ;
- Lot 1.3 : forme orale à ingérer THC > 5 mg/ml, CBD < 1 mg/ml.

Ratio équilibré « à titre indicatif THC 1 : CBD 1 »

- Lot 2.1 : Fleur THC et CBD > 5 % ;
- Lot 2.2 : Huile THC et CBD > 5 mg/ml ;
- Lot 2.3 : forme orale à ingérer THC et CBD > 5 mg/ml.

Ratio CBD dominant « à titre indicatif THC 1 : CBD 20 »

- Lot 3.1 : Fleur THC < 1 % CBD > 5 % ;
- Lot 3.2 : Huile THC < 1 mg/ml, CBD > 5 mg/ml ;
- Lot 3.3 : forme orale à ingérer THC < 1 mg/ml, CBD > 5 mg/ml ;
- Lot 3.4 : Fleur THC < 5 % CBD > 5 % ;
- Lot 3.5 : Huile THC < 5 mg/ml, CBD > 5 mg/ml ;
- Lot 3.6 : forme orale à ingérer THC < 5 mg/ml, CBD > 5 mg/ml.

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.

teuses, 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 : une fois les fournisseurs et les formes de cannabis médical sélectionnés, 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 tels que spécifiés dans les offres des fournisseurs.

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 au marché. 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'une/des référence(s) prévue(s) au cahier des charges. 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. Quantité prévisionnelle de cannabis médical

L'expérimentation française couvrira le suivi de 3 000 patients, répartis entre les indications thérapeutiques ou situations cliniques dont la liste est fixée par arrêté du ministre chargé de la santé, durant 18 à 24 mois. Le nombre de patients traités pour chaque indication thérapeutique ou situation clinique retenue pour l'expérimentation, est défini par décision du directeur général de l'ANSM.

Sur la base de ces chiffres indicatifs tels que définis par la décision susmentionnée, les fournisseurs sont invités à remettre une offre mentionnant la quantité proposée pour une année (12 mois). Les quantités réelles à fournir dépendront uniquement des commandes passées par l'exploitant.

Le fournisseur devra préciser dans son offre la quantité totale qu'il préconise pour toute la durée de l'expérimentation ainsi que la quantité par mois (en kilogrammes et litres selon la forme pour laquelle il fait une offre).

Pour les sommités fleuries séchées ou en granulés, le fournisseur devra indiquer la quantité en grammes (g) par flacon.

Pour les capsules, le fournisseur devra préciser la quantité de produit par capsule en millilitres (mL) et le nombre de capsules par flacon.

Pour la forme orale ou sublinguale à base d'extraits solubilisés dans une matrice huileuse, le fournisseur devra préciser la quantité en millilitres (mL) par flacon.

L'offre du fournisseur devra mentionner son stock, ses capacités de production et de fabrication trimestrielle pour la ou les formes pour lesquelles il présente une offre et ses modes de stockage. Il devra également indiquer les systèmes de gestion et de suivi de la chaîne d'approvisionnement susceptible d'être mis en œuvre pour garantir la fourniture continue du cannabis médical.

Les besoins pour l'expérimentation française sont basés sur des estimations, susceptibles d'évoluer. Elles ne constituent pas une garantie de volume de cannabis médical à fournir durant l'expérimentation.

Un suivi régulier de l'utilisation du cannabis médical sera effectué par l'ANSM durant toute la durée de l'expérimentation et permettra au fournisseur d'adapter les quantités à fournir.

3. Caractéristiques du matériel de vaporisation

Pour les lots de fleurs, le candidat devra indiquer s'il est en mesure de fournir un dispositif de vaporisation durant toute la durée de l'expérimentation.

Pour rappel, la voie fumée après combustion étant totalement exclue pour le cannabis médical, le seul mode d'administration possible et autorisé de cannabis sous forme de sommités fleuries séchées ou de granulés sera la voie inhalée, après vaporisation avec un système adapté (dispositif médical dédié). Il est ainsi recommandé que le fournisseur propose un tel matériel, pour chaque patient ayant une prescription de cette forme.

Ce matériel ayant par définition le statut de dispositif médical, le fabricant devra indiquer son statut au regard de la conformité pour la mise sur le marché. Dans l'éventualité où le dispositif médical n'a pas le marquage CE, le fabricant devra le justifier et indiquer, le cas échéant, la procédure d'évaluation en cours ou indiquer si le dispositif est mis sur le marché en dehors du territoire de l'Union européenne.

Les prestataires devront justifier de la pertinence du choix du dispositif et de son adéquation avec l'expérimentation en cours.

4. 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.

De même, dès lors qu'un dispositif médical aura été mis à disposition, le fournisseur devra vérifier que le fabricant et lui-même ont mis en place les dispositions de recueil et de signalement de tout incident pouvant relever de la matériovigilance.

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 dans son offre les différents sites de culture de cannabis et de fabrication de cannabis médical.

Le fournisseur devra, dans son offre, 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).

Ces échantillons ne seront pas analysés dans le cadre de la sélection, mais pourront l'être dans les 3 mois suivant la sélection des fournisseurs.

Le fournisseur devra indiquer dans son offre s'il est ou a été titulaire d'un contrat ou d'une autorisation de fourniture de cannabis médical dans un pays autorisant l'usage du cannabis médical. Si tel est le cas, l'offre devra préciser le nom du client si c'est une personne morale, le pays concerné et inclure une synthèse des modalités de distribution et volumes fournis.

Le fournisseur devra préciser dans son offre, les moyens humains et matériels mis à disposition pour l'exécution de toutes les prestations.

Pour la distribution du cannabis médical, le fournisseur devra, dans son offre, présenter un partenariat conclu ou en cours de négociation 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 devra 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). **Cette autorisation sera délivrée aux exploitants retenus après la sélection des offres.**

En cas de partenariat conclu au moment du dépôt de l'offre entre le fournisseur et un exploitant, importateur le cas échéant, pour assurer la distribution du cannabis médical, le fournisseur est invité à remettre, à l'appui de son offre les documents suivants :

- l'attestation de partenariat selon le modèle fourni par l'ANSM, renseignée et signée par lui-même et par l'exploitant ;
- l'autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique de distribution (exploitant) ;
- l'autorisation d'ouverture d'établissement pharmaceutique d'importation le cas échéant ;
- une demande d'autorisation portant sur les stupéfiants relative au cannabis médical dans le cadre de l'expérimentation auprès de l'ANSM (selon la procédure décrite en partie III).

En l'absence de partenariat conclu avec un exploitant au moment du dépôt de l'offre, le fournisseur est autorisé à présenter son partenariat définitif au plus tard 3 semaines calendaires après la date limite de dépôt des offres. Dans un tel cas de figure, le fournisseur est invité à remettre à l'appui de son offre :

- **une déclaration sur l'honneur**, selon le modèle joint au cahier des charges, **qu'il a effectivement engagé des négociations avec un exploitant, importateur le cas échéant** ;
- une demande d'autorisation portant sur les stupéfiants relative au cannabis médical dans le cadre de l'expérimentation, auprès de l'ANSM (selon la procédure décrite en partie III).

Au plus tard, 3 semaines calendaires après la date limite de dépôt des offres, le fournisseur devra transmettre les documents suivants :

- l’attestation de partenariat selon le modèle fourni par l’ANSM, renseignée et signée par lui-même et par l’exploitant ;
- l’autorisation d’ouverture d’établissement pharmaceutique de distribution (exploitant) ;
- l’autorisation d’ouverture d’établissement pharmaceutique d’importation le cas échéant.

En tout état de cause, l’absence d’attestation de partenariat au plus tard entraînera le rejet de l’offre.

L’offre pourra également être rejetée si le distributeur n’a pas le statut d’exploitant, et d’importateur le cas échéant au plus tard 3 semaines calendaires après la date limite de dépôt des offres. L’ANSM se réserve le droit de vérifier ces différentes autorisations.

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

Dans les trois mois suivants la décision de sélection des fournisseurs, si les contrôles effectués par les laboratoires de l’ANSM révèlent un défaut qualité des échantillons fournis, un contrôle sera effectué sur un lot stocké chez l’exploitant ou chez les distributeurs qu’il aura sélectionnés. Si le défaut qualité constaté dans les échantillons est également retrouvé dans le lot analysé ou si un nouveau défaut qualité est constaté, la procédure de mise en demeure décrite ci-dessous et à l’article IX sera appliquée.

Par ailleurs, 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 et de faire appel au fournisseur suppléant. Ce dernier en sera informé dans les plus brefs délais afin d’être en mesure de fournir du cannabis médical rapidement.

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 et de faire appel au fournisseur suppléant, 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 concernés 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 retenus selon les critères visés en IV du présent document. Le nom du ou des exploitants devra être communiqué dans l'offre du 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 cannabis médical à fournir ne peut en aucune circonstance commencer à être livré avant la notification définitive de la décision de sélection des fournisseurs par l'ANSM. Ce n'est qu'à partir de cette notification que le fournisseur devra constituer un stock de cannabis médical auprès de son exploitant afin de garantir la fourniture de la première commande 30 jours après la sélection du fournisseur.

Passé ce délai, 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. Le fournisseur peut proposer dans son offre un délai de fourniture inférieur à 28 jours.

En cas de non-respect du délai de livraison auquel le fournisseur s'était engagé dans son offre et dès lors que l'exploitant dispose 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 pour laquelle le fournisseur est retenu. 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.

L'exploitant aura à charge de livrer le cannabis médical aux officines et PUI sur tout le territoire métropolitain dans les quarante-huit heures suivant toute commande passée avant le samedi 14 heures, et dans les meilleurs délais dans les départements et régions d'outre-mer.

Par ailleurs, l'exploitant aura l'obligation de livrer l'équivalent de 15 jours de traitement aux PUI des centres de référence volontaires situés en métropole dans les 72 heures qui suivront la première livraison du fournisseur et dans les meilleurs délais pour les PUI situées dans les départements et régions d'outre-mer.

La liste de ces PUI sera fournie par l'ANSM.

Enfin, si le fournisseur s'est engagé dans son offre à fournir un dispositif de vaporisation pour les fleurs, l'exploitant devra le distribuer à la pharmacie et/ou à la PUI, et ce simultanément à la livraison des sommités fleuries ou granulés. L'exploitant devra proposer une organisation permettant la fourniture d'un dispositif de remplacement en cas de dysfonctionnement de celui-ci.

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.

Toute référence au personnel du fournisseur dans l'offre renvoie exclusivement à des personnes participant à l'exécution du présent cahier des charges.

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 cahier des charges et son annexe.

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 et son annexe, 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 ainsi que dans son annexe.

L'obligation de résultat du fournisseur porte notamment sur :

- le respect des dates et échéances prévues aux documents d'exécution (bons de commande) et contractuels ;
- le respect des délais d'exécution des prestations ;
- le respect des obligations légales et réglementaires ;
- 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 ;
- la mise à disposition, le cas échéant, des dispositifs médicaux d'administration des formes pour vaporisation et de leur remplacement en cas de nécessité.

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 l'annexe du 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 et de son annexe, 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 du marché.

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 retenu dans le cadre du présent cahier ces charges demeure personnellement responsable de l'exécution de toutes les obligations mentionnées dans celui-ci.

En cas de sous-traitance, le fournisseur doit présenter dans son offre son ou ses sous-traitant(s) ainsi que ses ou leurs conditions de participation au présent cahier des charges. Cette obligation doit impérativement intervenir au stade de dépôt des offres et/ou en cours d'exécution de la prestation le cas échéant.

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 après acceptation du nouveau fournisseur, 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.

Fournisseur suppléant

Il est entendu que le fournisseur suppléant appelé à intervenir temporairement ou durablement dans les conditions exposées au présent cahier des charges est entièrement soumis à l'ensemble des obligations prévues et opposables au fournisseur principal. Le fournisseur suppléant s'engage à maintenir les capacités structurelles, organisationnelles et les moyens humains, techniques et professionnels dévolus à l'expérimentation qu'il avait présentés dans sa proposition initiale. En cas de recours au fournisseur suppléant, l'ANSM s'autorise à lui demander la mise à jour de certains documents constitutifs de son offre (partenariat avec l'exploitant, sous-traitants éventuels, capacités de production et de fabrication du fournisseur par trimestre...).

VIII. – Interlocuteurs

Après téléchargement du dossier, les fournisseurs intéressés peuvent obtenir tout renseignement nécessaire ou utile au dépôt d'une proposition en contactant par courriel électronique les interlocuteurs suivants :

Pour les questions techniques :

Emilie NENOFF

Administrateur juriste, chef de projet

Tél. : 01-55-87-30-74

Mail : cahierdescharges-cannabismedical@ansm.sante.fr

Pour les questions administratives et juridiques :

Direction de l'administration et des finances

Sabrina HADREB

Juriste acheteur

Tél. : 01-55-87-42-66

Mail : cahierdescharges-cannabismedical@ansm.sante.fr

IX. – Mauvaises 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 ou des bons de commande, l'ANSM peut prendre deux types de mesures : le recours temporaire ou définitif au fournisseur suppléant et/ou la résiliation du 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 ou des bons de commande, 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 ou des bons de commande pour recourir temporairement/définitivement au fournisseur suppléant et/ou 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.

En cas de recours temporaire ou définitif au fournisseur suppléant, l'ANSM se chargera d'informer le fournisseur titulaire immédiatement et le fournisseur suppléant dans les plus brefs délais. Le fournisseur suppléant sollicite temporairement ou définitivement devra ainsi mettre tout en œuvre pour fournir du cannabis médical dans les conditions de son offre.

En cas de recours temporaire ou définitif au fournisseur suppléant, le fournisseur principal ne pourra pas réclamer d'indemnité.

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 principal (ou son exploitant) est privé des autorisations ou droits nécessaires à exécuter le présent cahier des charges. La reprise des relations avec le fournisseur principal ne pourra intervenir qu'à l'issue de la récupération par ce dernier auprès des autorités compétentes des droits d'exploiter, de transformer ou d'importer le cannabis médical ;
- 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 ;
- en cas de **non-respect de la procédure de changement temporaire ou définitif** explicitée à l'article III.1) du présent document en ce qui concerne la composition du produit ou son mode de culture ;
- **à la suite d'une inspection sur les lieux**, en l'absence délibérée de réponse aux mises en demeure et autres demandes de l'ANSM ou en cas de transmission de réponse fautive, incomplète ou abusivement tardive à toute demande de pièce justificative, d'information, d'accès à une information ;
- **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 avant l'achèvement de celui-ci et le recours au fournisseur suppléant.

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. Ainsi, certains éléments de l'offre soumise dans le cadre de la sélection pourront être rendus accessibles au public.

En outre, certaines données figurant dans l'offre seront diffusées et/ou publiées sur le site internet de l'ANSM ou tout autre support, notamment l'identité du fournisseur.

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. Des monographies pour la drogue végétale « *Fleur de Cannabis* » existent dans les pharmacopées nationales d'au moins deux Etats 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.*

Dans le cadre de l'évaluation des réponses à l'appel à candidatures, l'ANSM procédera à l'analyse en laboratoire d'échantillons représentatifs de ceux ayant vocation à être utilisés au cours de l'expérimentation. Pour ce faire, les fournisseurs devront transmettre avec leur dossier de réponse les échantillons suivants :

- pour les formes destinées à la vaporisation (inflorescences, poudres ou granulés) : 3 g de produit prêt à l'utilisation, conditionné tel que destiné aux patients. Le dispositif de délivrance devra également être mis à disposition des autorités (1 unité) ;
- pour les formes destinées aux voies orales et sublinguales : un ou plusieurs conditionnements multidoses prêts à l'utilisation, tels que destinés aux patients, correspondant à un minimum de 20 doses.

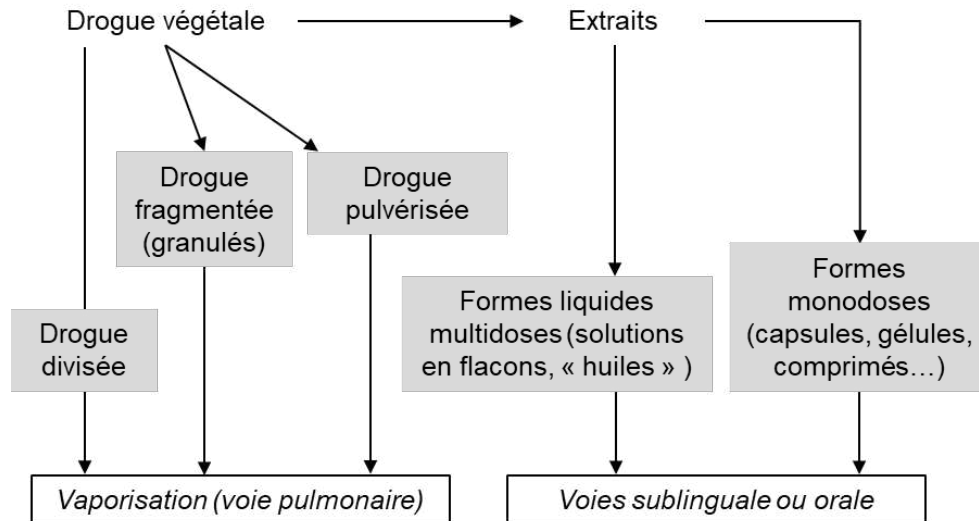
Par ailleurs, les fournisseurs devront être disposés à transmettre, à tout moment, à la demande de l'ANSM, des échantillons à des fins d'analyses dans le cadre de cette expérimentation.

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.



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 fournir lors de la candidature
 - 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
6. Exigences concernant les dispositifs destinés à la vaporisation

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. *Eléments à fournir lors de la candidature*

- 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 (7) ;
- 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 (7) ;
- le cas échéant, résultats de l'analyse du profil en mono- et sesquiterpènes.

6. Exigences concernant les dispositifs destinés à la vaporisation

Les dispositifs médicaux (vaporisateurs) destinés à la vaporisation d'un produit fini (inflorescences divisées, fragmentées ou en poudre) sont précisément décrits. Sont notamment précisés :

- le fabricant ;
- la gamme de température de vaporisation ;
- le mode d'emploi ;
- la durée limite d'utilisation ;
- les conditions d'entretien du dispositif ;
- tout autre élément jugé utile par le fournisseur, relatif à la production, à l'emploi, aux caractéristiques techniques du dispositif.

Une validation de la dose administrée en cannabinoïdes pourra être proposée.

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.

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 (articles R. 5132-80 du CSP) ;
 - à la traçabilité (tenue du registre prévu aux articles 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 des échantillons de cannabis médical pour la sélection des fournisseurs

Pour l'importation des échantillons qui devront être envoyés à l'ANSM à l'adresse suivante : **Pôle surveillance du marché des médicaments chimiques et des autres produits de santé, 635, rue de la Garenne, 34748 Vendargues – France**, les demandes d'importation doivent être transmises à l'ANSM exclusivement par mail, à l'adresse stupetspy@ansm.sante.fr.

L'objet du mail doit être renseigné de la manière suivante : **ECHANTILLONS 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 d'échantillons de cannabis médical 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 à 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 à importer.

III. – 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 stupetspy@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/ansm_site/storage/original/application/5acfe3f839a7bbbe55545094fadc5f81.pdf.
 - (5) Voir typologie à l'article IX.1 du présent cahier des charges.
 - (6) Listés au paragraphe 2.8.13 de la Ph. Eur. ; autres pesticides : *Directive 91/414/EEC amended by Regulation 396/2005* ; à justifier.
 - (7) 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 Pharmacopée allemande, suisse et Pharmeuropa.