

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Ministère du travail, de la santé, des
solidarités et des familles

Arrêté du

**pris en application du 4° de l'article L. 5121-1 du code de la santé publique fixant les
spécifications des médicaments à base de cannabis ainsi que les indications
thérapeutiques dans lesquelles ils seront utilisés**

NOR : XXX

La ministre du travail, de la santé, des solidarités et des familles,

Vu le règlement (UE) 2021/2115 du Parlement européen et du Conseil du 2 décembre 2021 établissant des règles régissant l'aide aux plans stratégiques devant être établis par les États membres dans le cadre de la politique agricole commune (plans stratégiques relevant de la PAC) et financés par le Fonds européen agricole de garantie (FEAGA) et par le Fonds européen agricole pour le développement rural (Feader), et abrogeant les règlements (UE) n° 1305/2013 et (UE) n° 1307/2013, notamment son article 4 ;

Vu la directive (UE) 2015/1535 du Parlement européen et du Conseil du 9 septembre 2015 prévoyant une procédure d'information dans le domaine des réglementations techniques et des règles relatives aux services de la société de l'information ;

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-1, L. 5121-15, L. 5132-8, R. 5132-74 à R. 5132-87 et R. 5132-86 ;

Vu la loi n° 2023-1250 du 26 décembre 2023 de financement de la sécurité sociale pour 2024, notamment son article 78 ;

Vu le décret n° 2022-194 du 17 février 2022 relatif au cannabis à usage médical ;

Vu le décret XXX du XXX relatif au cannabis à usage médical ;

Vu la notification n° XXX du XXX adressée à la Commission européenne ;

Vu la proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé en date du XXX ;

Arrête:

Article 1

Les indications thérapeutiques, prévues au 4° de l'article L. 5121-1 du code de la santé publique, sont fixées comme suit :

- les douleurs neuropathiques réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles ;
- les formes d'épilepsie pharmaco-résistantes chez l'adulte et chez l'enfant : syndromes épileptiques pharmacorésistants, encéphalopathies développementales et épileptiques pharmacorésistantes, épilepsies rares d'étiologies génétiques pharmacorésistantes ;
- la spasticité douloureuse de la sclérose en plaques ou des autres pathologies du système nerveux central.

Les situations cliniques, prévues au 4° de l'article L. 5121-1 du code de la santé publique, sont les suivantes :

- les situations oncologiques présentant des symptômes rebelles liés au cancer ou au traitement anticancéreux : douleur, fatigue, nausées, vomissements, troubles du sommeil, perte d'appétit, tristesse ;
- les situations palliatives avancées présentant un symptôme rebelle.

Dans ces indications, les médicaments contenant du cannabis sont prescrits en dernière intention en cas d'échec des autres traitements disponibles et en cas de soulagement insuffisant ou d'une mauvaise tolérance des thérapeutiques médicamenteuses.

Ces médicaments sont prescrits, en l'absence d'une spécialité pharmaceutique disponible et adaptée, y compris du fait de l'absence de commercialisation effective, disposant dans l'indication thérapeutique considérée d'une autorisation de mise sur le marché, de l'une des autorisations ou d'un cadre de prescription compassionnelle mentionnés aux articles L. 5121-9-1, L. 5121-12 et L. 5121-12-1, d'une autorisation d'importation parallèle ou d'une autorisation d'importation délivrée à un établissement pharmaceutique dans le cadre d'une rupture de stock d'un médicament.

Article 2

Les médicaments mentionnés au 4° de l'article L. 5121-1 du code de la santé publique répondent aux spécifications figurant à l'annexe du présent arrêté.

Article 3

Le présent arrêté sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le

La ministre du travail, de la santé, des solidarités et des familles,

ANNEXE de l'arrêté pris en application du 4° de l'article L. 5121-1 du code de la santé publique fixant les spécifications des médicaments à base de cannabis ainsi que les indications thérapeutiques dans lesquelles ils seront utilisés

Sommaire :

- PARTIE I : Généralités

I. Objet du présent document

II. Caractéristiques des médicaments à base de cannabis

III. Caractéristiques du matériel de vaporisation

IV. Rôle de l'établissement pharmaceutique

V. Glossaire

- PARTIE II : Spécifications et contrôles permettant de garantir la qualité des médicaments

I. Exigences concernant le mode de production de la drogue végétale, d'extraits et des produits finis

1.1. Production de la drogue végétale

1.1.1. Description de la drogue végétale

1.1.2. Le mode d'obtention de la drogue végétale

1.2. Production de l'extrait

1.2.1. Description de l'extrait

1.2.2. Le mode d'obtention de l'extrait

1.3. Obtention de produits finis

1.3.1. La composition du produit fini

1.3.2. Le procédé de fabrication

1.3.3. Le conditionnement

II. Exigences qualité concernant la drogue végétale

1. 2.1. Exigences générales

2. 2.2. Données sur les cannabinoïdes

3. 2.3. Données sur les terpènes

4. 2.4. Stabilité et conservation

III. Exigences concernant les extraits

1. 3.1. Exigences générales

2. 3.2. Données sur les cannabinoïdes (pour expression du titre)

3. 3.3. Données sur les terpènes

4. 3.4. Données sur la conservation et la stabilité

IV. Exigences de contrôle des produits finis

4.1. Exigences de qualité du produit fini

4.1.1. Données sur les cannabinoïdes (pour l'expression du titre)

4.1.2. Données sur les terpènes

4.1.3. Données spécifiques aux formes pharmaceutiques

4.1.4. Données de lots

4.2. Données sur la conservation et la stabilité

V. Exigences concernant les dispositifs médicaux destinés à la vaporisation

VI. Information sur le produit fini

PARTIE I : Généralités

I. Objet du présent document

En application du 4° de l'article L. 5121-1 du code de la santé publique (CSP), les médicaments à base de cannabis répondent aux spécifications fixées par arrêté du ministre chargé de la santé pris sur proposition du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, portant notamment sur leurs caractéristiques, leur composition, leur forme pharmaceutique et leurs indications thérapeutiques.

Cet arrêté ne s'applique pas aux spécialités bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché mentionnée à l'article L. 5121-8 du code de la santé publique.

Le présent document a pour objet de décrire les spécifications techniques des médicaments à base de cannabis, et en particulier les exigences concernant la drogue végétale, les extraits et les produits finis, y compris la quantification des cannabinoïdes et terpènes, les formes pharmaceutiques de ces médicaments, les critères de qualité pharmaceutique ainsi que les contrôles nécessaires et les informations destinées aux professionnels de santé et aux patients.

Les spécifications décrites en partie II concernant le cannabis médical visent à garantir sa qualité pharmaceutique, sa traçabilité, sa reproductibilité et donc la sécurité des patients.

II. Caractéristiques des médicaments à base de cannabis

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

Ces médicaments doivent être accompagnés de l'information médicale destinée aux professionnels de santé, de la notice destinée aux patients et de l'étiquetage du conditionnement.

Les formes pharmaceutiques pourront être des formes orales ou sublinguales comme par exemple à base d'extraits solubilisés dans une matrice huileuse.

D'autres formes pharmaceutiques sont possibles et devront être justifiées à l'exclusion des sommités fleuries séchées ou granulées qui ne seraient pas présentées dans un conditionnement primaire sécurisée et anti-détournement. (voir partie II.1.3 et II.2.4).

Les médicaments à base de cannabis doivent contenir du delta-9-tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) et/ou du cannabidiol (CBD) à différents ratios :

- Δ^9 -THC dominant,
- Δ^9 -THC / CBD équilibré,
- CBD dominant.

Dans l'ensemble du document, on entend par Δ^9 -THC le THC total (Δ^9 -THC et Δ^9 -THCA (acide tétrahydrocannabinolique)) et par CBD, le CBD total (CBD et CBDA (acide cannabidiolique)).

Pour la forme CBD dominant, le taux de Δ^9 -THC devra être suffisamment bas dans le produit fini pour que la quantité de Δ^9 -THC administrée au patient soit négligeable (ce taux sera à adapter en fonction des posologies et de l'évolution des données scientifiques).

Les produits finis contenant des cannabinoïdes purifiés et isolés sont exclus, quelle que soit leur origine (voir glossaire).

D'autres cannabinoïdes et terpènes sont présents dans les médicaments à base de cannabis et, par conséquent, des exigences seront également imposées concernant ces composants (voir partie II.).

III. Caractéristiques du matériel de vaporisation

La voie fumée après combustion est exclue pour les médicaments à base de cannabis. Pour la voie d'administration inhalée la vaporisation doit être réalisée avec un système adapté (dispositif médical dédié).

Ce matériel ayant par définition le statut de dispositif médical, le fabricant devra indiquer qu'il a bien établi la déclaration de conformité au marquage CE au regard des certificats émis : organisme notifié conformément aux dispositions du règlement européen 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux.

IV. Rôle des établissements pharmaceutiques

Les activités d'exploitation, de fabrication et/ou d'importation des médicaments à base de cannabis doivent être réalisées dans des établissements pharmaceutiques autorisés au titre de l'article L.5124-1 du code de la santé publique. Les activités de fabrication, d'importation et de distribution de substances actives sont réalisées dans des établissements autorisés au titre de l'article L.5138-1 du CSP.

L'établissement pharmaceutique exploitant s'engage sur la qualité de la documentation versée à son dossier et à sa conformité aux référentiels cités.

Conformément à l'article R.5124-2 du CSP, l'établissement pharmaceutique exploitant le médicament à base de cannabis est en charge notamment des opérations de pharmacovigilance, d'addictovigilance, de matériovigilance le cas échéant, du suivi des défauts de qualité, du suivi des lots et s'il y a lieu de leur retrait.

En outre, il s'assure du respect des obligations concernant les substances vénéneuses et produits relevant de la réglementation des stupéfiants, notamment mentionnées aux articles R.5132-74 du CSP et suivants.

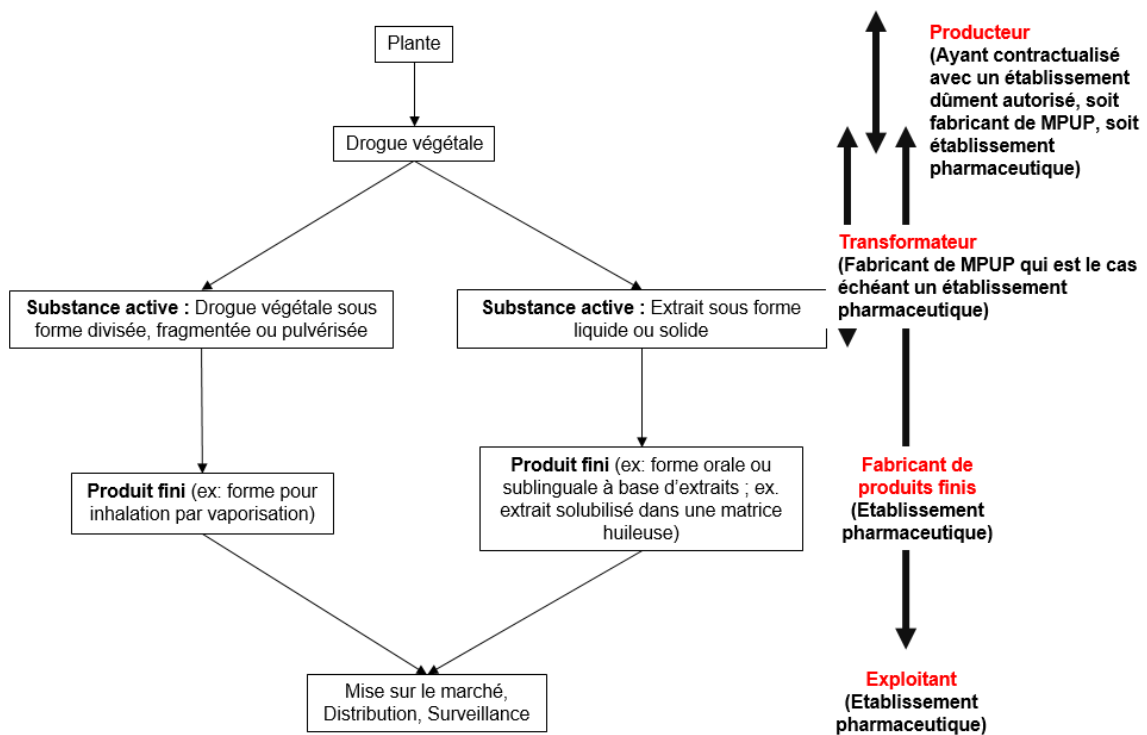
V. Glossaire

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

- **Drogue végétale** (voir la monographie « Drogues végétales » n°1433 de la Ph. Eur) : 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 (synonyme : substance végétale ou Herbal Substance). Dans le cas présent il s'agit des inflorescences de *Cannabis sativa* L.
- **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.
- **Extrait** (voir la monographie « Extraits de drogues végétales » n°765 de la Ph. Eur) : préparation obtenue par extraction, liquide (extrait fluide), semi-solide (extrait mou et oléorésine) ou solide (extrait sec) obtenue à partir de drogue végétale à l'aide de solvants appropriés.
- **Fabricant de produit fini** : entreprise responsable de la fabrication, de la conformité et de la qualité des produits finis.
- **Matière première** : matière végétale non divisée qui a vocation à subir certaines opérations pharmaceutiques (telles que division, pulvérisation, compression...) destinées à la production d'extraits ou de produits finis.
- **Matière Première à Usage Pharmaceutique (MPUP)** : correspond à toute substance pouvant entrer dans la composition d'un médicament, que ce soit la substance active ou les excipients.
- **Ph. Eur.** : Pharmacopée européenne.
- **Producteur de matière première** (synonyme : cultivateur) : entreprise responsable de la production et de la récolte de matière végétale non transformée.
- **Produit fini** : médicament mis à disposition des patients. Un produit fini doit contenir la drogue végétale ayant subi un nombre restreint de transformations. Les produits finis contenant des cannabinoïdes purifiés et isolés sont exclus, quelle que soit leur origine.
- **Spécifications** : désigne l'ensemble des critères à respecter pour la mise en conformité des matières premières et produits, depuis l'obtention de la substance active jusqu'à la fabrication des produits finis, ainsi que les contrôles qualité associés et les modalités d'informations et de surveillance du produit.
- **Transformateur** : entreprise faisant subir à la matière végétale après récolte des procédés transformant la matière végétale en matière première à usage pharmaceutique, en produisant par exemple la drogue végétale, et/ou un produit intermédiaire et/ou la substance active, visant à rendre possible la fabrication de produits finis (synonymes : opérateur, fabricant d'extrait, fabricant de substance active).

Abréviation des principaux cannabinoïdes et leur acide :

Nom du cannabinoïde	Forme acide du cannabinoïde
Δ 9-THC : delta-9-tétrahydrocannabinol	Δ 9-THCA : acide delta-9-tétrahydrocannabinolique
CBD : cannabidiol	CBDA : acide cannabidiolique
Δ 8-THC : delta-8-tétrahydrocannabinol	Δ 8-THCA : acide delta-8-tétrahydrocannabinolique
CBN : cannabinoïde	CBNA : acide cannabinoïdique
CBG : cannabigérol	CBGA : acide cannabigérolique
CBC : cannabichromène	CBCA : acide cannabichroménique
CBDV : cannabidivarine	CBDVA : acide cannabidivarinique
THCV : tétrahydrocannabivarine	THCVA : acide tétrahydrocannabivarinique



A titre indicatif : schéma du circuit de production des médicaments à base de cannabis.

PARTIE II : Spécifications et contrôles permettant de garantir la qualité des médicaments

Les opérateurs doivent se conformer au minimum aux exigences indiquées dans le présent document.

Les spécifications listées dans ce document répondent aux exigences du module 3 au format « Présentation et format du dossier CTD » (*Common Technical Document*) du volume 2B de l'avis au demandeur, de l'ICH M4 et de la ligne directrice du Comité des médicaments à base de plantes (HMPC) établi auprès de l'agence européenne du médicament (EMA).

Les objectifs sont de garantir la qualité, la traçabilité de la drogue végétale et des produits finis, la reproductibilité des traitements et la sécurité des patients, avec d'une part, un même profil chimique en cannabinoïdes d'un lot à un autre, pour la drogue végétale et les produits finis, et d'autre part, la même teneur en substances actives administrée au patient.

Les lignes directrices suivantes font office de référentiel, versions en vigueur :

1. Guideline on the use of the CTD format in the preparation of a registration application for THMPs/Module 3 (EMA/HMPC/71049/2007 Rev. 2)
2. Good agricultural and collection practices (GACP) for starting materials of herbal origin (EMA/HMPC/246816/2005)
3. Reflection paper on Fumigants (EMA/HMPC/125562/2006)
4. Reflection paper on Microbiological aspects of HMPs and THMPs (EMA/HMPC/95714/2013)
5. Reflection paper on the use of recovered/recycled Solvents in the manufacture of HPs for use in HMPs / THMPs (EMA/HMPC/453258/2013)
6. Note for guidance on Development Pharmaceuticals (CPMP/QWP/155/96, ICHQ8, Q9 et Q10)
7. Guideline on declaration of HSs and HPs in HMPs/THMPs (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/287539/2005 Rev.1)
8. Guideline on Excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a Medicinal Product (EMA/CHMP/QWP/396951/06)
9. Note for guidance on inclusion of Antioxidants and Antimicrobial Preservatives in Medicinal Products (CPMP/CVMP/QWP/115/95)
10. Stability Testing of New Drug Substances and Products (CPMP/ICH/2736/99 - Q1A (R2))
11. Stability Testing of Existing Active Substances and Related Finished Products (CPMP/QWP/122/02 Rev. 1 corr)
12. Evaluation of Stability Data (CPMP/ICH/ 420/02-ICH Q1E)
13. ICH Topic Q2(R1): Validation of Analytical Procedures: text and methodology – Step 5 Note for guidance on validation of analytical procedures: text and methodology (CPMP/ICH/381/95)
14. ICH Guideline Q2(R2) on Validation of Analytical Procedures – Step 2b (EMA/CHMP/ICH/82072/2006) ; *document en cours de validation (non opposable à ce jour)*
15. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances (CPMP/ICH/367/96 – ICH Q6A)
16. Specifications and Control Tests on the Finished Product (3AQ11A)
17. Annex: Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products Particulars and Active Substances (CPMP/QWP/609/96 Rev. 2)
18. In-Use Stability Testing of Human Medicinal Products (CPMP/QWP/2934/99)

19. Déclaration annuelle d'utilisation des stupéfiants et psychotropes – Guide pratique pour les opérateurs (disponible sur le site de l'ANSM)
20. Guidelines on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for HS, HP, HMPs/THMPs (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/162241/20051 Rev. 3)
21. Guidelines on Quality of HMPs/THMPs (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/201116/20051 Rev. 3)
22. Q&A on Quality of HMPs/THMPs (EMA/HMPC/41500/2010 Rev. 6)
23. Recommendation for regulators - Cannabis Operations. American Herbal Products Association, 2016
24. Volume 2B, Notice to Applicants Medicinal products for human use – Presentation and format of the dossier- Common Technical Document (CTD)
25. ICH guideline M4 (R4) on common technical document (CTD) for the registration of pharmaceuticals for human use -organisation of CTD (EMA/CPMP/ICH/2887/1999)
26. Guideline on plastic immediate packaging materials (CPMP/QWP/4359/03 - EMEA/CVMP/205/04)
27. Ph. Eur. 2.8. Méthodes de pharmacognosie
28. CMDh practical guidance for Marketing Authorisation Holders of nationally authorised products (incl. MRP/DCP) in relation to the Art. 5(3) Referral on Nitrosamines (CMDh/412/2019, Rev.21)
29. Reflection paper on the level of purification of extracts to be considered as herbal preparations (EMA/HMPC/186645/2008)

I. Exigences concernant le mode de production de la drogue végétale, d'extraits et des produits finis

1.1. Production de la drogue végétale

Les modalités techniques de culture sont précisées par arrêté des ministres chargés de l'agriculture, des douanes, de l'intérieur et de la santé ainsi que les modalités techniques de détention, d'importation, d'exportation, de transport et de stockage de la plante de cannabis à des fins médicales sur le territoire national, incluant les modalités de signalement.

1.1.1. Description de la drogue végétale

- Désignation de l'espèce (dénomination binominale : *Cannabis sativa* L.) et de la sous-espèce (ou croisement le cas échéant) ;
- Variété (dénomination précise, données génotypiques et phénotypiques disponibles) et toutes informations utiles ;
- Données internes au producteur ou déposées auprès d'organismes de certification de semence et caractérisant la variété utilisée ;
- Taille des lots (en kg).

1.1.2. Le mode d'obtention de la drogue végétale

- Mode de production des plants (et des semences le cas échéant) ;
- Mode et conditions précises et complètes de culture (dont engrais et autres intrants) ;

- Mode de sélection des pieds femelles le cas échéant ;
- Mode de contrôle phytosanitaire avec la fréquence des interventions comprenant notamment les pesticides (listés au paragraphe 2.8.13 de la Ph. Eur. ; autres pesticides : Directive 91/414/EEC amended by Regulation 396/2005 ; les exemptions sont à justifier) ;
- Mode de suivi et d'entretien des cultures et modalités de collecte ;
- Conditions de séchage, de mondage, de fragmentation et de conservation ;
- Procédé pour prévenir les contaminations microbiologiques (pour rappel, l'utilisation de l'oxyde d'éthylène est interdite) ;
- Tout élément utile décrivant le contrôle des points critiques ou l'évaluation des procédés.

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

La drogue végétale est conforme aux exigences de la partie 3 de ce document.

1.2. Production de l'extrait

1.2.1. Description de l'extrait

La nature des extraits, qui doivent contenir majoritairement des cannabinoïdes décarboxylés, est décrite en détails :

- Désignation de l'espèce (dénomination binominale : *Cannabis sativa* L.) et de la sous-espèce (ou croisement le cas échéant) ;
- Variété (dénomination précise, données génotypiques et phénotypiques disponibles) et toutes informations utiles ;
- Partie de plante ;
- Degré de division de la drogue végétale ;
- Nom et composition du solvant d'extraction ;
- Forme de l'extrait (extrait sec, extrait mou, extrait fluide) selon la Ph. Eur.(voir la monographie « Extraits de Drogues Végétales » n°765 de la Ph. Eur) ;
- Quantité de l'extrait natif ;
- Rapport drogue / extrait natif.

1.2.2. Le mode d'obtention de l'extrait

Les données relatives à la production d'extraits comprennent au minimum les informations suivantes :

- Les procédés de fabrication pour obtention de l'extrait, les solvants utilisés, le rendement d'extraction (ratio drogue végétale/extrait (RDE)) la taille des lots et les adjuvants utilisés pour ajustement du titre ;
- Les conditions de purification et de rectification, le cas échéant ;
- Les conditions de décarboxylation ;

- L'addition d'excipients (inertes, excipients technologiques, conservateurs et antioxydants) est possible. Ceux-ci sont mentionnés (nom, spécifications), ainsi que leur teneur dans les extraits (fixe ou variable dans une gamme justifiée) ;
- Les données de validation justifiant la reproductibilité de l'extrait.

L'utilisation de solvants recyclés est spécifiquement mentionnée et doit être justifiée (Reflection paper on the use of recovered/recycled Solvents in the manufacture of HPs for use in HMPs / THMPs (EMA/HMPC/453258/2013)). 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 doivent être fournies dans le dossier mis à disposition de l'ANSM.

Les extraits sont conformes aux exigences de la partie II. III de ce document.

1.3. Obtention de produits finis

La forme pharmaceutique, la composition et le conditionnement sont à justifier sur la base de la pertinence médicale ainsi que sur le profil pharmacocinétique.

La forme pharmaceutique doit être justifiée au regard des indications autorisées pour l'usage médical du cannabis, de la population cible (pédiatrique, patients âgés, patients à motricité réduite, etc.).

L'établissement autorisé devra s'engager à fournir des données sur le profil pharmacocinétique du produit fini dans l'année suivant l'autorisation.

Les formes pharmaceutiques contenant des sommités fleuries séchées ou granulées devront être présentées dans un conditionnement primaire sécurisée et antidétournement, permettant d'identifier son origine pharmaceutique. Le caractère antidétournement du conditionnement primaire devra être justifié et démontré. Les sommités fleuries séchées ou granulées qui ne seraient pas présentées dans un tel conditionnement sont exclues.

1.3.1. La composition du produit fini

La composition du produit fini pour la forme pharmaceutique proposée est à décrire sous forme d'un tableau listant tous les composants avec leur quantité par unité de prise et leur fonction ainsi que la référence aux normes de qualité dont ils relèvent.

Les excipients décrits à la Ph. Eur. répondent aux exigences de la monographie correspondante. Pour les excipients qui n'ont pas de monographie à la Ph. Eur., la description et la validation des méthodes analytiques sont à fournir et les spécifications sont à justifier.

En particulier, l'utilisation d'antioxydants et de conservateurs est à justifier (raison de l'ajout, quantité, preuve de l'efficacité, méthode de contrôle dans le produit fini).

Les produits finis contenant des cannabinoïdes purifiés et isolés sont exclus, quelle que soit leur origine.

1.3.2. Le procédé de fabrication

Le procédé de fabrication des produits finis est décrit pour la formule d'une taille de lot pilote ou industriel en incluant le conditionnement et les étapes critiques identifiées, éventuellement sous forme d'un schéma détaillant les différentes étapes et reprenant les points critiques.

Les contrôles en cours de procédé doivent être indiqués.

Les produits finis sont conformes aux exigences de la partie II. IV de ce document.

1.3.3. Le conditionnement

Le type de conditionnements primaire et secondaire doit être décrit.

Le conditionnement doit être adapté au traitement.

Le conditionnement primaire doit être décrit ainsi que ses spécifications (description, identification, dimension et schéma détaillé si besoin) doivent être décrits.

Le système d'ouverture refermable ou non doit être conçu de façon notamment à être résistant à l'épreuve des enfants selon les normes NF EN 14375 "Emballages non refermables à l'épreuve des enfants pour produits pharmaceutiques - exigences et essais" ou NF EN ISO 8317 "Emballage à l'épreuve des enfants - Exigences et méthodes d'essai pour les emballages refermables".

Le choix du matériau utilisé pour le conditionnement primaire doit être conforme avec la Ph. Eur., et compatible avec le contact alimentaire. Une étude d'interaction contenant/contenu peut être effectuée en suivant les recommandations de l'EMA (CPMP/QWP/4359/03 - EMEA/CVMP/205/04).

Pour les médicaments sous forme buvable en multidose, un dispositif d'administration doseur doit être fourni (par exemple cuillère mesure, pipette, gobelet doseur). Ce dispositif doit être décrit (schéma détaillé avec les graduations, nature du matériau, marquage CE). Un dispositif de mesure est recommandé pour les formes destinées à la voie inhalée (voir partie II.V.).

Le choix du dispositif de mesure, qui doit avoir le marquage CE, doit être justifié (dispositif adapté à la dose, à la population cible). 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.

Le conditionnement secondaire est également à décrire.

II. Exigences qualité concernant la drogue végétale

La drogue végétale est employée pour la production d'extraits ou est délivrée au patient dans un conditionnement primaire sécurisé et antidétournement. Dans ce dernier cas, les exigences pour les produits finis s'appliquent également.

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

2.1. Exigences générales

La drogue végétale satisfait aux spécifications des monographies « Drogues végétales » (1433) et « Cannabis flower » (3028) de la Ph. Eur. L'échantillonnage satisfait aux spécifications de la Ph. Eur. (2.8.20).

- Apparence : selon les pharmacopées ; la drogue est dépourvue d'akènes ;
- Eléments étrangers : selon paragraphe 2.8.2 de la Ph. Eur. 1433 ;
- Identifications (macroscopique, microscopique et profil chromatographique couche mince) ;
- Degré de division : doit être défini selon la Ph. Eur. 1433 (divisé, fragmenté, pulvérisé) ;
- Perte à la dessiccation : selon paragraphe 2.2.32 de la Ph. Eur. 1433 et selon la Ph. Eur. 3028 ;
- Contrôle microbiologique : selon paragraphes. 2.6.31 et 5.1.4 ou 5.1.8 de la Ph. Eur. 1433 ;
- Teneurs limites en aflatoxines et ochratoxines : selon paragraphes 2.8.18. et 2.8.22 Ph. Eur. 1433 ;
- Teneurs limites en pesticides : selon paragraphe 2.8.13 de la Ph. Eur. 1433 avec justification des limites des pesticides non listés dans la Ph. Eur. 1433 ;
- Teneur en alcaloïdes pyrrolizidiniques contaminants : selon 2.8.26 de la Ph. Eur. 1433 ;
- Teneurs limites en métaux lourds : selon paragraphes 2.4.27 et 2.4.20 (*Elemental impurities analysis*) de la Ph. Eur. 1433, (arsenic, cadmium, plomb, et mercure) et selon la Ph. Eur. 3028 ;
- L'évaluation de risque au regard de la présence des hydrocarbures aromatiques polycycliques doit être démontrée ;
- Cendres totales : selon paragraphe de la 2.4.16 Ph. Eur. 1433 ;
- Le cas échéant, selon les méthodes de contrôle phytosanitaire employées : recherche de résidus de produits phytosanitaires ;
- Contamination radioactive si appropriée.

Les exceptions à ces contrôles doivent être justifiées.

Des informations relatives aux substances de référence et standards utilisés lors de la mise en œuvre des méthodes de contrôles sont à fournir.

2.2. Données sur les cannabinoïdes

Les cannabinoïdes à considérer sont les suivants :

- o Δ^9 -THC total (Δ^9 -THC et Δ^9 -THCA), CBD total (CBD et CBDA) dont la teneur doit être comprise entre 90,0 % à 110,0 % de la valeur mentionnée sur l'étiquetage ;
- o CBN et Δ^8 -THC dont la limite individuelle à ne pas dépasser est de 1,0 % ;
- o A titre indicatif les teneurs en CBC, CBCA, CBDV, CBDVA, CBG, CBGA, THCV et THCVA (exprimées le cas échéant par rapport à d'autres cannabinoïdes) ;
- o La méthode analytique employée doit être résolutive pour les cannabinoïdes à considérer.

2.3. Données sur les terpènes

La teneur en huile essentielle de la drogue végétale est à déterminer selon les termes du paragraphe 2.8.12. de la Ph. Eur. Elle peut être déterminée par hydrodistillation et peut être le cas échéant un élément informatif de la qualité et de la reproductibilité des lots.

Le profil terpénique est renseigné sur la base des constituants représentant plus de 10,0 % du total de la fraction volatile détectée.

2.4. Stabilité et conservation

Un résumé des caractéristiques des études de stabilité selon ICH dans le conditionnement final est fourni pour démontrer la durée de conservation.

III. Exigences concernant les extraits

3.1. Exigences générales

Le type d'extrait préparé doit être précisé selon les termes de la monographie « Extraits de drogues végétales », n°765 de la Ph. Eur. en vigueur. Ce texte est opposable pour les extraits : *a minima*, les essais décrits dans le présent document doivent être mis en œuvre, d'autres essais peuvent être proposés par ailleurs.

Des limites doivent être proposées pour ces essais et doivent être argumentées. La méthode de contrôle associée doit être décrite et validée selon les lignes directrices ICH. Seules les méthodes relevant de la Ph. Eur., sous réserve qu'elles soient appliquées aux mêmes matrices, peuvent être utilisées sans validation.

Des informations relatives aux substances de référence et standards utilisés lors de la mise en œuvre des méthodes de contrôles sont à fournir.

Les éléments suivants concernant les contrôles des extraits doivent être fournis :

- Le type d'extrait selon la Ph. Eur. ;
- Identifications (profils chromatographiques) ;
- Données sur les cannabinoïdes ;

- Données sur les terpènes ;
- L'évaluation de risques liée aux nitrosamines
- L'évaluation de risques liée aux impuretés élémentaires (ICH Q3D)
- 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 2.4.24 de la Ph. Eur. ;
- La recherche des contaminants (voir partie II.II) 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 ;
- L'évaluation de risque au regard de la présence des hydrocarbures aromatiques polycycliques doit être démontrée.

La périodicité de certains des contrôles doit être justifiée si ceux-ci ne sont pas systématiques.

3.2. Données sur les cannabinoïdes (pour expression du titre)

Les cannabinoïdes à considérer sont les suivants :

- o Δ^9 -THC total (Δ^9 -THC et Δ^9 -THCA), CBD total (CBD et CBDA) dont la teneur doit être comprise entre 95,0 % à 105,0 % de la valeur mentionnée sur l'étiquetage ;
- o CBN et Δ^8 -THC dont la limite individuelle à ne pas dépasser est de 1,0 % ;
- o A titre indicatif les teneurs en CBC, CBCA, CBDV, CBDVA, CBG, CBGA, THCV et THCVA (exprimées le cas échéant par rapport à d'autres cannabinoïdes) ;
- o La méthode analytique employée doit être résolutive pour les cannabinoïdes à considérer.

3.3. Données sur les terpènes

La teneur en fraction volatile est définie et peut constituer le cas échéant un élément informatif de la qualité et de la reproductibilité des lots.

Le profil terpénique est renseigné sur la base des constituants représentant plus de 10 % du total de la fraction volatile détectée.

3.4. Données de lots

Des résultats de lots accompagnés de certificats d'analyses sont à fournir. La taille des lots et la date de fabrication doivent être indiquées.

3.5. Données sur la conservation et la stabilité

La stabilité des extraits doit être étudiée en accord avec les lignes directrices ICH portant sur la stabilité, versions en vigueur au moment de la soumission. Les conclusions de ces études doivent conduire à l'établissement d'une durée de conservation et des précautions particulières de conservations. Sur ces points, les lignes directrices relatives aux conditions de réalisation des études de stabilité et à la définition des précautions particulières de conservation peuvent être consultées.

Les études de stabilité, incluant le protocole avec notamment la description du/des lot(s) mis en stabilité, leur(s) conditionnement(s), les paramètres suivis en stabilité ainsi que leur fréquence, les conditions testées, et les résultats obtenus doivent être précisément décrits.

IV. Exigences de contrôle des produits finis

4.1. Exigences de qualité du produit fini

Les spécifications utilisées pour le contrôle du produit fini sont à fournir selon les référentiels.

Des limites à libération et à péremption doivent être proposées pour les paramètres contrôlés et doivent être justifiées. Les méthodes de contrôle associées doivent être décrites et validées. Seules les méthodes relevant de la Ph. Eur., sous réserve qu'elles soient appliquées aux mêmes matrices, peuvent être utilisées sans validation.

Des informations relatives aux substances de référence et standards utilisés lors de la mise en œuvre des méthodes de contrôles sont à fournir.

Les éléments suivants concernant les contrôles des produits finis doivent être fournis :

- Description du produit fini ;
- Identifications du Δ^9 -THC et/ou du CBD, selon le ratio et le cas échéant des autres cannabinoïdes (profils chromatographiques) ;
- Dosage des cannabinoïdes ou dosage de l'extrait exprimé en cannabinoïdes à considérer (cf. ci-dessous) ;
- Données sur les terpènes ;
- Recherche des contaminants (voir partie II. II) ;
- Données spécifiques aux formes pharmaceutiques ;
- Données sur la qualité microbiologique (5.1.4 et 5.1.8 Ph. Eur.) ;

La périodicité de certains des contrôles doit être justifiée si ceux-ci ne sont pas systématiques.

4.1.1. Données sur les cannabinoïdes (pour l'expression du titre)

Les cannabinoïdes à considérer pour les produits à base d'extrait sont les suivants :

- o Δ^9 -THC total (Δ^9 -THC et Δ^9 -THCA), CBD total (CBD et CBDA) dont la teneur doit être comprise entre 95,0 % à 105,0 % de la valeur mentionnée sur l'étiquetage ;
- o CBN et Δ^8 -THC dont la limite individuelle à ne pas dépasser est de 1,0 % ;

- o A titre indicatif les teneurs en CBC, CBCA, CBDV, CBDVA, CBG, CBGA, THCV et THCVA (exprimées le cas échéant par rapport à d'autres cannabinoïdes) ;
- o La méthode analytique employée doit être résolutive pour les cannabinoïdes à considérer.

4.1.2. Données sur les terpènes

La teneur en fraction volatile est définie et peut constituer le cas échéant un élément informatif sur la caractérisation et la reproductibilité des lots.

Le profil terpénique est renseigné sur la base des constituants représentant plus de 10 % du total de la fraction volatile détectée.

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

4.1.3. Données spécifiques aux formes pharmaceutiques

La stratégie de contrôle du produit fini doit prendre en compte la forme pharmaceutique. Des essais spécifiques doivent être considérés en accord avec les monographies de la Ph. Eur. pour les différentes formes pharmaceutiques.

Des lignes directrices spécifiques destinées à vérifier la performance de ces produits peuvent être utilisées.

Lorsque le produit fini est présenté sous forme de drogue végétale, toutes les exigences décrites pour la drogue végétale s'appliquent.

Les spécifications suivantes peuvent être proposées (liste non exhaustive) :

- o Drogue végétale : niveau de division en unités de prise ;
- o Formes orales sèches : dissolution ou désagrégation à justifier ;
- o Capsules molles, comprimé, gouttes buvables ou sublinguales : uniformité de masse ;
- o Gouttes buvables ou sublinguales : teneur en eau ;
- o Autres formes : selon les monographies de la Ph. Eur. ;

4.1.4. Données de lots

Des résultats de lots accompagnés de certificats d'analyses sont à fournir. La taille des lots et la date de fabrication doivent être indiquées.

4.2. Données sur la conservation et la stabilité

La stabilité des produits finis doit être étudiée selon les lignes directrices ICH portant sur la stabilité. Les conclusions de ces études doivent conduire à l'établissement d'une durée de conservation avant ouverture, et si besoin une durée de conservation après ouverture, et des précautions particulières de conservations. Sur ces points, les lignes directrices relatives aux conditions de réalisation des études de stabilité en conditions d'utilisation et à la définition des précautions particulières de conservation peuvent être consultées.

Les études de stabilité, incluant le protocole avec notamment la description du/des lot(s) mis en stabilité, leur(s) conditionnement(s), les paramètres suivis en stabilité ainsi que leur fréquence, les conditions testées, et les résultats obtenus doivent être précisément décrits.

La variation des taux des cannabinoïdes pendant la période de validité ne devra pas excéder $\pm 5\%$ de la valeur initiale, sauf justification.

V. Exigences concernant les dispositifs médicaux destinés à la vaporisation

Les dispositifs médicaux destinés à la vaporisation (vaporisateurs) d'un produit fini sécurisé dans les conditions fixées au 1.3 sont précisément décrits. Sont notamment précisés :

- Le nom du fabricant ;
- La gamme de température de vaporisation ;
- La durée limite d'utilisation ;
- Les conditions d'entretien du dispositif ;
- Tout autre élément jugé utile, relatif à la production, à l'emploi, aux caractéristiques techniques du dispositif ;
- Déclaration de conformité au marquage CE, ou la preuve d'une procédure d'évaluation en cours auprès d'un organisme notifié.

Il est accompagné de son mode d'emploi.

VI. Information sur le produit fini

Chaque médicament de cannabis médical présentera un étiquetage et une notice pour les patients, lesquels indiqueront les informations nécessaires à l'identification correcte du médicament et à son utilisation appropriée.

En particulier, pour ce faire, les informations suivantes concernant la composition du médicament devront être indiquées :

- o La composition en substance active :
 - désignation de la drogue végétale et de l'espèce (dénomination binominale : *Cannabis sativa* L., de la sous-espèce - ou croisement le cas échéant, et de la variété) ;
 - la forme de l'extrait (extrait sec, extrait mou, extrait fluide) et la quantité de l'extrait natif, rapport drogue / extrait natif, nom et composition du solvant d'extraction ; nom et pourcentage de l'adjuvant de l'extrait (ou excipient) ;
 - les quantités de Δ^9 -THC total (Δ^9 -THC et Δ^9 -THCA le cas échéant), CBD total (CBD et CBDA le cas échéant) et autres (CBC, CBCA, CBDV, CBDVA, CBG,

- CBGA, THCV et THCVA) délivrées par unité de masse ou de volume correspondant à une unité de prise ;
- le rapport Δ^9 -THC total / CBD total.