



Comité Scientifique Temporaire

« Culture en France du cannabis à usage médical - Spécifications techniques de la chaîne de production allant de la plante au médicament »

Compte-rendu du 18 mai 2022

Etaient présents

Membres avec voix délibérative :

Nicolas AUTHIER, président du CST suivi de l'expérimentation

Marie-Pierre BRIFFAUT, Ministère de l'Agriculture et de l'alimentation

Louis BEGARDS, Ministère de l'Economie, des finances et de la relance

Rémy CAILLIATTE, INRAE (Institut national de la recherche agronomique) *le matin*

Céline CHARVOZ, Ministère de l'intérieur

Julien CRISTOFINI, Conseil National de l'Ordre des pharmaciens

Laurent JACQUIAU, Ministère de l'Agriculture et de l'alimentation

Line LEGRAND, Direction générale de la santé

Ana Paula MARTINS, personne qualifiée, agence nationale du médicament et des produits de santé au Portugal (Infarmed)

Serge MICHALET, personne qualifiée, Maître de conférence en Pharmacognosie à Lyon UMR CNRS

Membre excusé :

Mathilde CAUSSE, INRAE

Expert :

Pierre CHAMPY, Professeur de pharmacognosie, CNRS, Université Paris Saclay

ANSM :

Direction de la surveillance : Nathalie RICHARD (directrice du projet et modératrice), Céline MOUNIER (directrice), Emilie MONZON, Patricia ESTRELLA, Emilie NENOFF

Direction des affaires juridiques et réglementaires : Frédéric DITTENIT (directeur adjoint et modérateur), Delphine ROUSSEAU

Direction de l'inspection : Franzy CERONE

Direction des contrôles : Pauline GUINOT, Sophie FOSSET

Direction des métiers scientifiques : Hélène LY

Direction médicale 2 : Elena SALAZAR

ORDRE DU JOUR

I - Introduction

II - Annonce des liens d'intérêts

III - Présentation du document de travail sur les spécifications

1/ Rappel missions du CST

2/ Méthodologie

IV - Discussion

1. Introduction

L'ANSM rappelle aux membres que l'objectif de cette séance est de valider certains principes qui permettront de déterminer les spécifications techniques des médicaments à base de cannabis, de la chaîne de production allant de la plante au médicament.

Un texte reprenant les problématiques et les propositions du CST sera soumis au vote des membres lors de la dernière séance prévue le 8 juin prochain et constituera son avis. Sur la base de ce dernier, la Directrice de l'ANSM transmettra une proposition d'arrêté à la ministre chargée de la Santé.

2. Annonce des liens d'intérêts

Pour cette séance, aucun conflit d'intérêt n'a été identifié.

3. Présentation du document de travail sur les spécifications

1/ Rappel des missions du CST

Le CST a pour mission de proposer à l'ANSM les spécifications techniques de la chaîne de production allant de la plante au médicament à base de cannabis.

2/ Méthodologie

Messieurs Pierre CHAMPY et Serge MICHALET ont été nommés experts pour participer à l'élaboration de l'avis du CST, en collaboration avec les membres du CST.

Un document préparé par les différents services impliqués de l'ANSM et par les experts a été envoyé en amont de la séance.

Des points ont été identifiés et sont soumis aux membres pour discussion.

4. Discussion

Sur l'éventuelle fixation d'une liste des variétés de cannabis :

Les membres considèrent que la qualité du produit fini et sa reproductibilité sont les critères majeurs et priment sur le choix de variétés. Une liste fermée de variétés empêcherait l'innovation et le développement d'autres produits.

Les membres proposent ainsi de ne pas fixer une liste de variétés autorisées, ni de donner des exemples de variétés (pour éviter toute interprétation inadaptée de l'arrêté).

La question d'une liste de variétés à exclure se pose. *A priori*, la notion d'une variété qui produirait des substances toxiques n'est pas connue. Cela sera vérifié.

Sur le mode de production des matières premières/conditions de culture :

A titre liminaire, il est rappelé que les conditions de culture seront définies par un arrêté interministériel, tel que prévu dans le décret du 17 février 2022. Néanmoins, la question posée aux membres du CST

porte sur l'éventuelle influence du mode de culture sur la qualité de la plante, la composition des médicaments et la reproductibilité de leur qualité.

Les membres considèrent que le mode de production en extérieur et en plein champ n'est pas compatible avec une exigence de reproductibilité et de qualité pharmaceutique des produits.

Ils proposent de retenir les cultures indoor et sous serres qui permettent d'une part une meilleure maîtrise tout au long de l'année de la stabilité du profil terpénique des plantes cultivées, et d'autre part, de prévenir le risque de contamination par l'air et le sol, de contamination à la fois du cannabis à usage médical et également des cultures voisines par le cannabis à usage médical, ainsi que le risque de pollution pollinique.

Des précisions sur la désinsectisation devront être apportées au texte.

L'utilisation de l'oxyde d'éthylène est interdite au niveau européen notamment par la monographie générale relative aux plantes médicinales (n°1433 "Drogues Végétales" de la Ph. Eur), qui est opposable. Par conséquent, il n'est pas nécessaire de le préciser dans le texte.

Les modalités de contrôle de la décarboxylation des produits de qualité pharmaceutique devront être précisées dans le texte.

Un contrôle de certains contaminants (alcaloïdes, pesticides, métaux lourds, hydrocarbure ...) est à envisager.

Sur la drogue végétale :

Une caractérisation qualitative et/ou quantitative de la drogue végétale devra être prévue par le texte en ce qui concerne les cannabinoïdes et les terpènes. Cela permettra une information complète sur le profil des produits pour les prescripteurs afin de faciliter le passage d'un médicament à un autre ; ces médicaments ne pouvant pas être interchangeables. Cela permettra également l'observation d'éventuelles différences d'effet en fonction de la composition précise.

Plusieurs modalités de caractérisation sont possibles : soit fixer une liste exhaustive des principaux composants à rechercher, soit fixer un seuil au-dessus duquel la caractérisation serait demandée.

La caractérisation des terpènes permettra de contrôler la reproductibilité des lots, de comparer les produits entre eux et d'avoir une information complète sur les produits. La composition terpénique définit le caractère organoleptique du produit fini.

En l'état actuel des connaissances et des données publiées, il n'est pas possible à ce stade d'évoquer un effet clinique des terpènes.

Afin de faciliter la caractérisation de la drogue végétale, des discussions ont eu lieu sur l'utilisation d'une technique unique, sans imposer une méthode de quantification.

Enfin, la caractérisation des flavonoïdes du cannabis ne semble pas nécessaire *a priori* : ce sont des molécules courantes, présentes dans l'alimentation ; il n'existe pas d'interaction pharmacocinétique ou d'activité pharmacologique majeures attendues avec ces molécules.

Sur les formes pharmaceutiques :

Les membres recommandent de ne pas lister dans le texte les formes pharmaceutiques du cannabis médical autorisées afin de permettre le développement et l'innovation de nouveaux médicaments.

Cependant, tout développement d'une nouvelle forme pharmaceutique, autre qu'une huile et les fleurs, devra être justifié du point de vue de la pertinence médicale.

Les formes huile orale et sublinguale, et fleurs pour vaporisation étant utilisées dans le cadre de l'expérimentation, elles pourront bénéficier des données observées pour justifier leur utilisation.

Le profil pharmacocinétique devra être fourni afin de vérifier l'adéquation de la forme et sa pertinence clinique.

En termes de qualité, des tests pharmaceutiques et des spécifications sont également à prévoir en fonction de la forme galénique (ICH Q 6A « Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances » (CPMP/ICH/367/96 – ICH Q6A). Des lignes directrices spécifiques destinées à vérifier la performance de certaines formes peuvent être utilisées.

Une reproductibilité des doses par prise de produit est indispensable.



Concernant les fleurs, un conditionnement unitaire devrait être proposé. Si possible, il devra être prêt à l'emploi et compatible avec un dispositif médical pour vaporisation.

Un conditionnement en capsule inviolable ne semble pas nécessaire à ce stade ; aucun détournement des fleurs destinées à la vaporisation n'a été observé à ce jour dans l'expérimentation. Par ailleurs, le risque de surdosage reste faible, même en cas de détournement.

Un conditionnement unitaire dans une boîte opaque est à recommander pour les fleurs. Cela assurera la discrétion et la confidentialité du traitement au moment de la dispensation.

Un conditionnement *child-proof* est recommandé compte-tenu des données publiées sur les intoxications pédiatriques accidentelles au cannabis¹. La difficulté rencontrée par certains patients à mobilité réduite est évoquée étant entendu que la problématique est la même pour tout médicament.

Sur les indications :

Les membres recommandent d'annexer à l'arrêté une partie commune d'information sur les médicaments à base de cannabis, ainsi qu'une notice patient et un étiquetage.

La liste des indications thérapeutiques pour lesquelles le cannabis à usage médical sera autorisé doit être fixée par l'arrêté ; il est proposé qu'elle figure aussi en annexe en vue de faciliter sa modification le cas échéant.

L'étiquetage devra comporter les mentions obligatoires pour les spécialités pharmaceutiques (Article R. 5121-138 du CSP) ainsi que les mentions minimales pour les conditionnements primaires Articles R. 5121-141 et R. 5121-142 du CSP).

Concernant la forme huile pour voies orale et sublinguale, la correspondance entre le volume de solution en ml et la quantité de cannabinoïdes en mg devra être mentionnée dans les documents considérant la prescription en mg.

Sur la publicité :

A ce stade, il n'apparaît pas nécessaire de prévoir des mesures spécifiques pour les médicaments à base de cannabis médical. Ces derniers seront sous prescription médicale obligatoire.

La réglementation concernant la publicité des médicaments s'appliquera : la publicité auprès du public pour un médicament n'est admise qu'à la condition que ce médicament ne soit pas soumis à prescription médicale, qu'aucune de ses différentes présentations ne soit remboursable par les régimes obligatoires d'assurance maladie et que l'autorisation de mise sur le marché ou l'enregistrement ne comporte pas d'interdiction ou de restrictions en matière de publicité auprès du public en raison d'un risque possible pour la santé publique, notamment lorsque le médicament n'est pas adapté à une utilisation sans intervention d'un médecin pour le diagnostic, l'initiation ou la surveillance du traitement (Article L5122-6 du CSP).

Pour ces médicaments, il est recommandé qu'une information auprès des professionnels de santé, telle que la publicité, soit encadrée par les textes du code de la santé publique. Elle devra respecter les dispositions des documents d'information sur les médicaments à base de cannabis, être objective, ne pas être trompeuse, ni porter atteinte à la protection de la santé publique.

Conclusion :

A partir de ces propositions, un nouveau texte sera soumis aux membres pour commentaire en amont de la dernière séance du CST programmée le 8 juin puis pour adoption lors de la séance.

¹ <https://ansm.sante.fr/actualites/augmentation-du-nombre-dintoxications-au-cannabis-par-ingestion-accidentelle-chez-les-enfants>